

# Infarma

Conselho Federal de Farmácia  
INFARMA • BRASÍLIA • v.21 • 3/4, 2009

ISSN 0104-0219



**Conselho  
Federal de  
Farmácia**

## **OBTENÇÃO DE EXTRATO DE ROSAS VERMELHAS E USO NO DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE USO TÓPICO**

*Gisele Mara Silva Gonçalves; Caroline O. M. Gomes  
Tatiane M. C. Ferreira; Gustavo H. Silva; Orlando M. Soeiro*

## **CONTRACEPTIVOS ORAIS E EVENTOS TROMBÓTICOS**

*Katia Theresa Spanhol; Carolina Panis*

## **TALIDOMIDA: AÇÃO SOBRE A HANSENÍASE**

*Nilson Marques Silva Junior; Raquel Joane Rodrigues*

## **ACIDENTE DE TRABALHO COM RISCO BIOLÓGICO E O USO DA QUIMIOPROFILAXIA PARA HIV EM HOSPITAL DA SERRA GAÚCHA**

*Camila de Marco; Patrícia Benvenuti; Tiane Finimundy*

## **CONSEQUÊNCIAS DA AÇÃO DO VÍRUS DA DENGUE NO ORGANISMO HUMANO**

*Edson Silva; Elissa Gonçalves de Oliveira e Silva*

## **MICROSCOPIA ALIMENTAR – UMA CIÊNCIA APLICADA À ANÁLISE DE ALIMENTOS TECNOLOGICAMENTE PROCESSADOS**

*Luzia Ilza Ferreira Jorge; Augusta Mendes da Silva  
Maria Regina Walter Koschtschak; Ulysses Pereira*

## **CLÍNICA DA DOR: ATENÇÃO FARMACÊUTICA AO PACIENTE ONCOLÓGICO COM DOR CRÔNICA, EM USO DE MEDICAMENTOS OPIÁCEOS**

*Anderson da Silva Neto; Anizio André Zanotti Fernandes  
Elizeu Dias Junior; Cristiano Venturim*

## **ANÁLISE DA LOGÍSTICA DE TRANSPORTE DE MEDICAMENTOS**

*Douglas Barbosa Cardoso da Silva; Carolina Panis*

## **ANÁLISE DO CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO DO MUNICÍPIO DE PALMEIRA DAS MISSÕES NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SOBRE O DIABETES**

*Carla Kleber da Silva Stefani; Rogério Folha Bermudes*

## **ESTUDO DAS APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DO ÓLEO ESSENCIAL DE ALECRIM (ROSMARINUS OFFICINALIS)**

*Estelita Souza Tressino; Katiane Cella Gabriel*

Publicação do Conselho Federal de Farmácia (CFF) voltada aos profissionais farmacêuticos. É permitida a reprodução total ou parcial das matérias desta edição, desde que citada a fonte. Conceitos emitidos em artigos assinados não refletem necessariamente a opinião da revista ou do Conselho Federal de Farmácia (CFF).

### COORDENAÇÃO

Prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp  
Grupo de Sistemas Biomiméticos – Fármacos  
Endereço: Rodovia Araraquara-Jaú – km 01  
Araraquara – São Paulo – Brasil  
CEP 14801-902  
E-mail: [infarma@cff.org.br](mailto:infarma@cff.org.br)

Jornalista Responsável:  
Aloísio Brandão – RP 1.390/07/65v/DF

**21 (3/4)**

# NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE TRABALHOS

## Informações gerais

A *Infarma*, sessão da revista **PHARMACIA BRASILEIRA**, é voltada exclusivamente à publicação de artigos, revisões, resenhas, ensaios e traduções técnico-científicos na área farmacêutica. Trabalhos cujos assuntos sejam de interesse da profissão, dirigidos à prática ou à formação continuada. Só serão aceitas resenhas de livros que tenham sido publicados, no Brasil, nos dois últimos anos, e no exterior, nos quatro últimos anos.

Os trabalhos deverão ser redigidos em português. É permitida a sua reprodução em outras publicações ou a sua tradução para outro idioma somente com a autorização prévia do representante legal do Conselho Federal de Farmácia, órgão responsável pela revista *Infarma*.

## PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS

**Apresentação.** Os trabalhos devem ser apresentados em arquivo eletrônico e encaminhados exclusivamente através do site [www.cff.org.br](http://www.cff.org.br), menu "Pharmacia Brasileira", no formulário do link [Clique aqui para enviar seu trabalho à infarma](#). Artigos submetidos, por outra via, somente serão considerados, caso a cidade de origem dos autores não tenha meio de comunicação por Internet. Neste caso, os arquivos poderão ser encaminhados em disquetes acompanhados do arquivo *printer* (cópia impressa fiel, do disquete), digitados no programa *Word for Windows*.

Os textos deverão ser apresentados em lauda-padrão A4, espaços duplos, com margem superior e inferior de 2,5cm e margem direita e esquerda de 3cm; parágrafo justificado e não hifenizado, digitados usando fonte *Times New Roman* – tamanho 12. Os textos devem ter, no mínimo, cinco, e no máximo 25, páginas. Os artigos que estiverem fora dessas especificações não serão considerados para análise.

**Estrutura do trabalho.** Os trabalhos devem obedecer à seguinte seqüência: título; autores (por extenso e apenas o sobrenome em maiúscula); filiação científica dos autores (indicar a instituição ou o departamento, instituto ou faculdade, universidade-sigla, CEP, Cidade, Estado, País, e-mail do autor responsável); texto (introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão); agradecimentos; referências bibliográficas (todos os trabalhos citados no texto). O autor responsável pela publicação deve ser expressamente indicado entre os colaboradores.

**Referências bibliográficas.** Deverão ser relacionadas em ordem alfabética pelo sobrenome do primeiro autor, seguindo a NBR 10520 de 2001 e NBR 6023 de 2000, da ABNT. A seguir, são transcritos alguns exemplos:

### • Livros e outras monografias

KIBBE, A.H. (Ed.) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2000. 665p.

FARMACOPÉIA brasileira, 4. Ed., São Paulo: Atheneu, 1988. pte. 1, 526p.

### • Capítulos de livros

FIGE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.K. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 2001. p.295-340.

### • Teses e dissertações

PERES-PERES, P. *Obtenção de sistema multiparticulado flutuante de metilcelulose e ftalato de hidroxipropilcelulose de liberação controlada utilizando rifampicina como fármaco modelo*. 2001. 91f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp, Araraquara.

### • Artigos de periódicos

**Abreviaturas.** Os títulos de periódicos deverão ser abreviados conforme o *Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Index Medicus, Current Contents*.

Exemplo:

LIMA, E.M.; OLIVEIRA, A.G. Tissue tolerance of diclofenac sodium encapsulated in liposomes after intramuscular administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.* v.28, p.673-80, 2002.

### • Trabalho de congresso ou similar (publicado)

FONSECA, S.G.C.; CASTRO, R.F.; SANTANA, D.P. Validation of analytical methodology for stability evaluation of lapachol in solution. In: VI PHARMATECH: ANUAL MEETING OF THE SBTf, 2001, Recife. *Proceedings of VI Pharmatech*, Recife: SBTf, 2001. p.336-337.

### • Manuais

BRASÍLIA. Ministério da Fazenda. Secretaria do Tesouro Nacional. **Sistema integrado de administração financeira do governo federal**. Brasília, 1996. 162 p. (Manual SIAF, 5).

### • Citações da Internet

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução 357. Disponível em: [http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res\\_357\\_2001.htm](http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm). Acesso em: 11 jan. 2004.

[www.cff.org.br/legislação/resoluções/res\\_357\\_2001.htm](http://www.cff.org.br/legislação/resoluções/res_357_2001.htm). Acesso em: 11 jan. 2004.

### • Citação no texto

A citação de autores no texto (quando necessária) deverá ser feita pelo sobrenome do primeiro autor. No caso de dois autores, os sobrenomes devem ser separados por &. Mais de dois autores, indicar apenas o sobrenome do primeiro seguido de et al., e pelo ano da publicação.

### • Anexos e/ou apêndices

Serão incluídos somente, quando imprescindíveis à compreensão do texto.

**Tabelas.** Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, encaixadas pelo título e inseridas diretamente no texto nos locais apropriados.

**Figuras.** Desenhos, gráficos, mapas, esquemas, fórmulas, modelos (em papel vegetal e tinta nanquim, ou computador); fotografias (em papel brilhante); radiografias e cromos (em forma de fotografia). As figuras e suas legendas devem ser claramente legíveis, após sua redução no texto impresso de 10 X 17cm. Devem ser inseridas diretamente nos locais em que aparecerão no texto. As legendas deverão ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos e iniciadas pelo termo FIGURA, seguidas pelo número correspondente. As figuras devem ser inseridas, quando estritamente necessárias para a compreensão do texto e não podem caracterizar repetições de dados de tabelas.

**Unidades de medida e símbolos.** Devem restringir-se apenas àqueles usados convencionalmente ou sancionados pelo uso. Unidades não-usuais devem ser claramente definidas no texto. Nomes dos fármacos devem ser citados, de acordo com a DCB e nomes comerciais devem ser citados entre parênteses.

## RESPONSABILIDADE

Os dados e conceitos emitidos nos trabalhos, a exatidão do conteúdo do texto e das referências bibliográficas e informações extraídas de outras fontes com reserva de direitos autorais são de inteira responsabilidade dos autores do texto. Os trâmites legais para a reprodução de publicações traduzidas ou utilização de ilustrações retiradas de outras publicações serão de inteira responsabilidade dos autores. Os trabalhos que não se enquadrarem nessas normas serão devolvidos aos autores.

# OBTENÇÃO DE EXTRATO DE ROSAS VERMELHAS E USO NO DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE USO TÓPICO

GISELE MARA SILVA GONÇALVES<sup>1\*</sup>  
CAROLINE O. M. GOMES<sup>1</sup>  
TATIANE M. C. FERREIRA<sup>1</sup>  
GUSTAVO H. SILVA<sup>1</sup>  
ORLANDO M. SOEIRO<sup>1</sup>

1. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, SP. Av. John Boyd Dunlop, s/n, Jardim Ipaurussurama, 13059-900 Campinas, SP

## INTRODUÇÃO

O uso mundial de fitoterápicos tem tido o apoio da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2002). Apesar da extensa e diversificada flora existente no Brasil, o país não tem uma atuação destacada nesse mercado, ficando inclusive atrás de países menos desenvolvidos tecnologicamente (Yunes, 2001). Para garantir a qualidade da matéria-prima, é necessária a realização de diversos estudos de forma a padronizar o extrato a ser utilizado no desenvolvimento de formulações (Bara et al., 2006). O combate de doenças a partir de extratos vegetais tem sido relatado desde a antiguidade. No caso das doenças virais, apesar de já terem sido desenvolvidos alguns fármacos eficazes, na sua maioria ainda pesquisa-se maneiras de curá-las. Isso ocorre porque os vírus possuem vários mecanismos de resistência e, ainda, podem ficar latentes no organismo humano, tornando-se de difícil detecção e tratamento (Santos, 2002). As infecções ocasionadas pelo vírus Herpes humano (HSV - 1 e 2) em geral provocam erupções características. Estima-se que cerca de 70 a 90% da população seja portadora desse vírus de fácil transmissão, apresentando infecção latente sem manifestações clínicas. A comunidade científica tem um especial interesse na busca de substâncias ativas para o combate e/ou cura das diversas doenças virais (Pereira, 2002).

Após a infecção primária, anticorpos neutralizantes para HSV são detectados no soro de indivíduos infectados. Alguns indivíduos soropositivos desenvolvem lesões labiais ou genitais recorrentes, expressando clinicamente a propriedade biológica própria dos HSV de recorrer periodicamente na presença de imunidade humoral, fato conhecido por reativação da infecção latente (Fonseca, 1999). O herpes vírus humano tipo 1 está distribuído em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento, incluindo tribos indígenas, quanto em países mais desenvolvidos. Não existe prevalência de soro positividade do HSV 1 em nenhum grupo racial (Santos, 2002). O aciclovir® é o fármaco de pri-

meira escolha para tratamento de lesões herpéticas. Possui o melhor índice terapêutico de todos os antivirais, devido à ausência de efeitos tóxicos (Santos, 2002). A resistência ao aciclovir® acontece através de mutações no gene viral que codifica a enzima timidina-quinase (TK), gerando mutantes deficientes em TK, ou pela seleção de mutantes que possuem uma TK incapaz de fosforilar o aciclovir®. Estas cepas resistentes foram identificadas como causadoras de pneumonia, encefalite, esofagite e infecções mucocutâneas em pacientes imunodeprimidos (Fonseca, 1999).

Em relação a outras formas de combate ao herpes vírus, a quercetina é uma substância promissora e pode ser encontrada em extratos vegetais (Chiang et al., 2003; Middleton, 1998). A quercetina é a aglicona (flavonóide sem açúcar ligado). A quercetina, ligada a açúcares pode formar rutina, o quercitrósido, o isoquercitrósido e o hiperósido. Estas moléculas têm a mesma estrutura que a quercetina, a não ser por uma molécula específica de açúcar no C3, que muda dramaticamente a atividade da molécula. A quercetina pode ser encontrada em vegetais como cebola, maçã, brócolis, sementes e flores, como por exemplo, as rosas, sendo encontrada em maior concentração nas rosas vermelhas e freqüentemente é o componente principal da atividade medicinal das plantas (Lima et al., 2003; Fritz et al., 2007; Wang et al, 1998). As rosas, genericamente, possuem em sua composição várias substâncias, dentre elas óleo essencial, taninos, quercetrósidos e antocianósidos (De Vries et al., 1980). Considerando a composição mencionada, presume-se que o extrato de rosas vermelhas possa apresentar efeito adstringente, antidiarreico, cicatrizante, antibacteriano e antiinflamatório devido à presença de taninos, bem como efeito anti-séptico devido aos óleos essenciais e aos antocianósidos.

O presente trabalho teve por objetivos a obtenção do extrato de rosas vermelhas, a análise quali e quantitativa do extrato em relação à quercetina, bem como a utilização do extrato obtido no desenvolvimento de uma formulação de uso tópico.

**Material Vegetal.** As rosas vermelhas foram adquiridas na cidade de Holambra, SP, Brasil, onde são cultivadas. Foi realizada a descrição farmacobotânica, macroscópica e microscópica das flores utilizadas.

**Preparação de extratos.** O método foi baseado em Silva *et al* (2005). As pétalas foram secas durante 24 horas em temperatura ambiente e a seguir em estufa com circulação mecânica de ar, a 40°C por 2 horas até peso constante, seguidas de trituração em processador. A extração foi realizada por refluxo, em triplicata, utilizando-se 30 g de pétalas secas e 300 ml de uma mistura de etanol: água destilada (7: 1) a 60°C durante 30 minutos, seguida de filtração a vácuo enquanto o extrato ainda estava quente. O refluxo foi repetido com o resíduo obtido, por três vezes. Para a hidrólise do extrato, adicionaram-se 10% de ácido sulfúrico, a 30°C por 5 minutos. Em seguida, os extratos permaneceram em repouso por alguns minutos e filtrados à vácuo cuidadosamente. O resíduo foi desprezado.

**Análise do extrato.** O extrato foi analisado por cromatografia em camada delgada. O método foi baseado em Silva *et al* (2005). A fase móvel foi composta de acetato de etila: ácido fórmico: ácido acético: água destilada (100: 11: 11: 27) e o revelador foi solução de cloreto férrico a 5%. A primeira placa cromatográfica foi preparada com as alíquotas separadas dos extratos não hidrolisados e padrões de quercetina a 1 e 0,5 mg/ml em metanol. Foram realizados 5 aplicações no spot de quercetina e 15 aplicações nos demais spots. Após o desenvolvimento por 10 cm e, em seguida, a placa foi seca e revelada. A segunda placa cromatográfica foi preparada com as alíquotas separadas dos extratos hidrolisados, seus resíduos e o padrão de quercetina. A terceira placa cromatográfica foi apenas confirmatória, para comparar a intensidade de coloração das manchas.

### **Procedimento de concentração do extrato obtido.**

O extrato foi concentrado em evaporador rotatório.

**Neutralização do extrato.** O extrato final foi neutralizado com hidróxido de sódio. Esse extrato foi deixado em repouso para decantar, filtrado à vácuo e armazenado em frasco de vidro âmbar, sob refrigeração.

### **Desenvolvimento de formulações tópicas contendo o extrato obtido**

Em estudos preliminares foram elaborados diversos tipos de formulações para a adição do extrato obtido a partir das rosas vermelhas, sendo que foram preparadas 31 formulações a base de géis e emulsões. Essas formulações foram submetidas a testes preliminares de estabilidade e os resultados obtidos não foram satisfatórios. Assim, para aperfeiçoar a estabilidade foi desenvolvida uma pomada, que consistiu de Polioxietilenoglicol 4000 (20 %), Polioxietilenoglicol 1500 (24 %), Polioxietilenoglicol 400 (16 %), Fenoxietanol e Parabenos (0,6 %), Edetato de Dissódico (0,1 %), Sulfato de sódio (0,1 %), Propilenoglicol (35,2 %), tendo sido acrescida de 4 % do extrato de rosas obtido em nosso estudo.

**Avaliação das formulações objeto de estudo.** Os estudos subseqüentes foram baseados no "Guia de estabilidade de produtos cosméticos", uma publicação brasileira, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Guia, 2004). Foram realizados: teste preliminar de estabilidade por centrifugação (centrifugação de 5g da formulação por 30 minutos a 3000 rpm e verificação da separação de fases), determinação potenciométrica do pH das formulações diluídas a 10% com água destilada, avaliação do aspecto, cor e odor. Essas avaliações foram consideradas como tempo zero. Em seguida, as formulações foram acondicionadas em potes de plástico de fundo falso de capacidade de 30g, em bisnagas de alumínio e também em potes de vidro, e armazenadas em temperaturas ambiente, em geladeira a 5°C e em estufas a 25, 40 e 60°C, sendo periodicamente reavaliadas durante 28 dias.

## RESULTADOS

**Descrição Farmacobotânica:** As rosas vermelhas utilizadas no trabalho são comercializadas no Brasil com o nome de Rosa Carola, cultivadas em Holambra, São Paulo, Brasil. A rosa é resultado do cruzamento de duas espécies diferentes, ou seja, híbrida, e pertence ao gênero *Rosa-ceae* e de nome científico desconhecido. Foram utilizadas dois dias após a coleta.

**Descrição Macroscópica:** O tamanho do botão floral da rosa varia de 5,5 a 6,5 cm. Os botões têm cada um de 34 a 38 pétalas, as quais têm tamanho variado. As pétalas mais externas variam seu tamanho de 6,2 a 6,5 cm de comprimento por 6,5 a 7,0 cm de largura; as pétalas intermediárias variam de 7,0 a 7,5 cm de comprimento por 7,5 a 7,8 cm de largura; e as pétalas mais internas variam de 5,2 a 5,8 cm de comprimento por 5,6 a 6,3 cm de largura. O cálice é regular, dialissépalo e pentadenteado, a corola possui formato rosáceo, é regular e dialipétala. O receptáculo possui formato côncavo. As flores são hermafroditas, sendo o gineceu dialicarpelar e policarpelar, com o ovário médio e em formato piriforme. O estilete é terminal e o estigma é bilobado. O androceu é regular e composto por inúmeros estames livres, sendo que as anteras apresentam formato sagitado. As pétalas possuem formato oboval a orbicular, sendo o ápice obtuso e a base arredondada. A margem é lisa, o contorno da pétala não possui recortes e a nervação é palmatinérvia. A face superior das pétalas é aveludada e suculenta apresentando uma coloração vermelha intensa. Já a face inferior é membranácea com coloração vermelha tendendo ao lilás.

**Descrição Microscópica das pétalas:** A epiderme adaxial é composta por uma única camada de células que apresentam papilas. O mesófilo é homogêneo composto por parênquima lacunos. A epiderme abaxial é constituída por uma única camada de células e o mesófilo apresenta delicados feixes vasculares dispostos no arranjo palma-



tinérvio. Nos feixes vasculares são observados frequentemente vasos escalariformes. Não ocorre a presença de inclusões de substâncias inorgânicas ou orgânicas na célula das pétalas.

**Análise dos extratos por cromatografia em camada delgada.** Nenhuma das manchas da primeira placa apresentou quercetina, que estava ausente no extrato não hidrolisado. A segunda placa demonstrou a presença de quercetina na triplicata dos extratos hidrolisados. Como os resíduos não apresentaram quercetina, estes foram descartados. Na terceira placa, o resultado se repetiu

**Desenvolvimento de formulações.** Os resultados obtidos no estudo de estabilidade das formulações estão demonstrados na Tabela 1.

## DISCUSSÃO

A busca de formas de tratamento da infecção pelo herpesvírus humano que reduzam o tempo de manifestação da doença e retardem o tempo de reincidência da mesma é de importância fundamental. A quercetina é um flavonóide presente nas pétalas das rosas vermelhas e tem conhecida ação antiviral. Nesse trabalho, obteve-se o extrato de rosas vermelhas contendo quercetina, que foi incorporado a uma formulação de uso tópico, para atuar de maneira local no combate ao Herpes simples tipo 1.

Uma dificuldade observada nesse trabalho foi identificar a espécie da rosa empregada, sendo que foi realizada a classificação farmacobotânica, bem com descrições macro e microscópicas. Entretanto, ainda assim não foi possível determinar a espécie selecionada, pois verificamos que se tratava de um híbrido, ou seja, um cruzamento de espécies.

O método de extração foi baseado no método utilizado no trabalho de Silva e colaboradores (2005). Uma

extração preliminar foi realizada com pétalas frescas, assim como indicado no trabalho de referência. Porém, a água presente provocou a diluição do líquido extrator e diminuiu a eficácia da extração, visto que a quercetina, substância ativa a ser extraída, tem baixa solubilidade em água. Assim, o método foi adaptado e utilizaram-se pétalas secas e moídas, para aumentar a superfície de contato com o líquido extrator, aumentando a eficiência da extração. Além dessa modificação, alterou-se também o líquido extrator, tendo vista que o metanol utilizado inicialmente não deveria ser empregado, já que o objetivo do extrato é o uso medicamentoso. Assim, como a quercetina é solúvel em etanol a quente, o etanol foi selecionado.

Para a análise qualitativa de quercetina no extrato foi adotada a cromatografia em camada delgada (CCD). A primeira análise do extrato, assim como já era esperado, apontou a ausência de quercetina. Isso aconteceu porque a quercetina está presente na rosa vermelha na forma de quercetrósido, ou seja, a quercetina está ligada a um pirano e uma manose (Index Merck, 1999). Para quebrarmos essa ligação e obtermos a quercetina livre no extrato, foi adotada a hidrólise ácida utilizando ácido sulfúrico a 10%, assim como indica a literatura (Oliveira, 1998). Para confirmar o sucesso da hidrólise, o extrato hidrolisado foi analisado em CCD, sendo confirmada a presença de quercetina. O processo de hidrólise gerou um precipitado no extrato, o qual foi analisado em CCD para confirmar a ausência de quercetina no mesmo, podendo assim ser desprezado após filtração.

Antes de incorporar o extrato na formulação, o mesmo teve de ser neutralizado com hidróxido de sódio, pois o pH após a hidrólise ácida fica muito baixo, em torno de 1,0, o que é inviável para uso tópico. O pH final do extrato ficou entre próximo a 7, considerado ideal para a pele.

**Tabela 1.** Variação de odor, cor, aspecto e pH da formulação objeto de estudo em função do tempo, temperatura e material de acondicionamento.

|    | Temperatura (°C) | 0    |     |         |      | 14   |     |         |      | 28   |     |         |      |
|----|------------------|------|-----|---------|------|------|-----|---------|------|------|-----|---------|------|
|    |                  | Odor | Cor | Aspecto | pH   | Odor | Cor | Aspecto | pH   | Odor | Cor | Aspecto | pH   |
| 0  | 5°C              | A    | AC  | H       | 7,50 | A    | AC  | H       | 7,50 | A    | AC  | H       | 7,50 |
|    | 25°C             | A    | AC  | H       | 7,50 | A    | AC  | H       | 7,50 | A    | AC  | H       | 7,50 |
|    | 40°C             | A    | AC  | H       | 7,50 | A    | AC  | H       | 7,50 | A    | AC  | H       | 7,50 |
| 14 | 5°C              | A    | AC  | H       | 7,26 | A    | AC  | H       | 7,60 | A    | AC  | H       | 7,25 |
|    | 25°C             | A    | AC  | H       | 7,00 | A    | AC  | H       | 7,30 | A    | AC  | H       | 7,00 |
|    | 40°C             | A    | E   | H       | 6,49 | A    | E   | H       | 6,85 | A    | AC  | H       | 6,95 |
| 28 | 5°C              | A    | AC  | H       | 7,00 | A    | AC  | H       | 7,40 | A    | AC  | H       | 7,10 |
|    | 25°C             | A    | AC  | H       | 6,80 | A    | AC  | H       | 6,90 | A    | AC  | H       | 6,80 |
|    | 40°C             | A    |     | H       | 6,20 | A    | E   | H       | 6,10 | A    | AC  | H       | 6,55 |

A = agradável; AC = amarelo claro; E = amarelo escuro; H = homogêneo.

A princípio, para avaliar qual a forma farmacêutica ideal para a veiculação do extrato, foram realizados estudos preliminares com emulsões e alguns polímeros formadores de gel. Com o andamento do trabalho, foi também incluída a forma farmacêutica pomada. Assim, as formas farmacêuticas de gel, emulsão O/A e pomada foram acrescidas de extrato de rosas vermelhas e submetidas a diferentes condições de armazenamento e avaliadas quanto à estabilidade para definir-se a melhor a ser sugerida para o novo medicamento. Nestes estudos, a pomada mostrou ser a mais estável. Todas as formulações mostraram resultados adequados, quase sem nenhuma alteração significativa. Esses resultados superiores são devido ao fato que as pomadas têm menos ou nenhuma água em sua composição, fato este que evita reações de hidrólise e diminui muito a oxidação de seus componentes. Em seguida, a fim de determinar o melhor tipo de acondicionamento para a formulação objeto de estudo, foram avaliadas algumas condições e embalagens. As formulações acondicionadas em bisnagas de alumínio apresentaram-se com maior estabilidade, mostrando que essa forma de acondicionamento é a ideal, dentre as avaliadas.

Após todas as avaliações realizadas a melhor formulação foi a pomada, que foi então re-submetida a um último estudo, confirmatório, pelo mesmo período que as outras e após dois meses da sua formulação. Baseando-se nos resultados anteriores, sugere-se que essa última formulação proposta é a ideal para a veiculação do extrato de rosas vermelhas obtido e proposto no presente trabalho.

Considerando-se que o Herpes provoca uma doença viral que não tem cura, essa é uma doença perigosa em pessoas imunodeprimidas e a busca por formas de tratamento que reduzam o tempo de manifestação da doença e que retardem o tempo de reincidência da mesma é de suma importância. Assim sendo, a formulação proposta nesse trabalho pode contribuir para esse tratamento. Porém, vale salientar que são necessários ainda, estudos de toxicidade e de estabilidade dessas formulações.

## CONCLUSÃO

Nas condições experimentais do presente trabalho foi possível concluir que o uso de uma rosa vermelha híbrida dificulta a padronização do extrato, uma vez que, a cada cruzamento, a quantidade das substâncias ativas varia (dentre elas, a quercetina). Foi possível obter o extrato contendo quercetina, sendo que dentre as formulações avaliadas a que apresentou a melhor estabilidade e, portanto, a proposta para veiculação do extrato de rosas vermelhas foi a formulação de pomada. Além disso, dentre os diversos materiais de acondicionamentos avaliados, o mais adequado foram as bisnagas de alumínio.

## REFERÊNCIAS

- BARA, M. T. F.; RIBEIRO, P. A. M.; ARANTES, M. C. B.; AMORIM, L. L. S.S.; PAULA, J. R. Determinação do teor de princípios ativos em matérias-primas vegetais. *Rev. Bras. Farmacogn.* 16:2, 2006.
- CHIANG, L.C.; CHIANG, W.; LIU, M. C.; LIN, C. C. In vitro antiviral activities of *Caesalpinia pulcherrima* and its related flavonoids. *J. Antimicrob. Chemother.* 52: 194-198, 2003
- VRIES, D. P.; GARRETSEN, F.; DUBOIS, L. A. M.; VAN KEULEN, H. A. Breeding research on rose pigments. II. Combining ability analyses of variance of four flavonoids in F1 populations. *Euphytica.* 29(1)115-120, 1980.
- FONSECA, BENEDITO A. LOPES DA. Clínica e tratamento das infecções pelo vírus herpes simplex tipo 1 e 2. *Medicina,* 32:147-153, 1999.
- FRITZ, D.; VENTURI, C. R.; CARGNIN, S.; SCHRIPEMA, J.; ROEHE, P. M.; MONTANHA, J. A.; POSER, G. L. Herpes virus inhibitory substances from *Hypericum connatum* Lam., a plant used in southern Brazil to treat oral lesions. *Journal of Ethnopharmacology.* 113(3):517-520, 2007.
- GUIA de Estabilidade de Produtos Cosméticos – Séries Temáticas, volume 1, maio de 2004. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)>. Acesso em 05 de março 2006.
- INDEX MERCK. CHAPMAN & HALL. USA. 1999. CD-ROM.
- LIMA, L. R. P.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J. Efeitos do flavonóide quercetina e dos corantes bixina e norbixina sobre parâmetros sanguíneos de coelhos. *Rev. Nutr.* 16(3): 2003.
- MIDDLETON, A.; KAULT, T.N. Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *J. Med. Virol.* 15: 71-79, 1985.
- OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M.K. *Farmacognosia.* Editora Atheneu: São Paulo. 1998 418 pág.
- PEREIRA, M.B.C. Detecção do herpes virus humano 1 e 2e do citomegalovirus nos gânglios trigeminais de cadáveres, através da técnica imunoenzimática, utilizando anticorpos monoclonais. 2002. 82f. Tese de doutorado: Curso de Pós-Graduação em Medicina Área de Concentração: Dermatologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2002.
- SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. Introdução à virologia humana. Editora Guanabara Koogan: Rio de Janeiro-RJ. 2002. pág 75-85
- SILVA, C. C. A.; MIRANDA, E. M.; OLIVEIRA, I. G.; ALVARENGA, J. R.; CHAVES, M. A.; OLIVEIRA, P. C. P. Desenvolvimento de fitoderivados oriundos da espécie *dimorphandra mollis*. *Revista iniciação científica* 3, p.225-234.
- WANG, H. K.; XIA, Y.; YANG, Z. Y.; NATSCHKE, S. L.; LEE, K. H. Recent advances in the discovery and development of flavonoids and their analogues as antitumor and anti-HIV agents. *Adv Exp Med Biol.* 439:191-225, 1998.
- WHO 2002. Report on infectious diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- YUNES, ROSENDO A. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Quim. Nova,* 24(1): 147-152, 2001.

# CONTRACEPTIVOS ORAIS E EVENTOS TROMBÓTICOS

KATIA THERESA SPANHOL<sup>1</sup>  
CAROLINA PANIS<sup>2</sup>

1. G-Farmácia, INESUL, Londrina, PR.
2. P-INESUL, Londrina, PR.

Autor responsável: C. Panis.  
E-mail: carolpanis@sercomtel.com.br

## INTRODUÇÃO

Para que o sistema circulatório funcione corretamente há uma série de mecanismos que mantêm o sangue no estado fluido dentro do compartimento vascular, permitindo uma perfusão adequada para todos os tecidos do organismo. A ação conjunta dos diversos componentes sanguíneos para manter a fluidez sanguínea e conter os processos hemorrágicos é denominada hemostasia ou sistema hemostático (CONTRAN, 2005).

São componentes do sistema hemostático: as plaquetas, os vasos sanguíneos, o fator de von Willebrand (fvW), os fatores da coagulação, os anticoagulantes naturais e o sistema fibrinolítico. Quando ocorre uma lesão vascular esses componentes são ativados, visando manter a integridade do endotélio e a perda excessiva de sangue (VIEIRA, 2007). Quando ocorre um descontrole neste sistema favorecendo o processo de coagulação, inicia-se no organismo um evento trombótico ou trombose.

O termo trombose é originado do grego *trhómbos*, que significa coágulo sanguíneo formado dentro do vaso venoso ou arterial. Em 1856, Virchow lançou as bases fisiopatológicas das trombozes e descreveu os fenômenos determinantes das alterações responsáveis pelos sinais e sintomas característicos dos diferentes quadros clínicos desta patologia (CONTRAN, 2005).

Os eventos trombóticos (ETs) podem ocorrer em praticamente todo o organismo, sendo que os membros inferiores são acometidos em 90% dos casos e caracterizam o quadro clínico de trombose venosa profunda (TVP) (MONTEIRO, 2008).

A TVP resulta de processo de hipercoagulação sistêmica associada à estase venosa local decorrente na maioria das vezes da falta de atividade física do paciente, apresentando complicações imediatas fatais ou tardias (ALBUQUERQUE & VIDAL, 1996). A ocorrência da TVP pode levar à complicações como a embolia pulmonar, principal causa de óbitos evitáveis em leitos hospitalares, constituindo um importante problema de saúde pública, especialmente na senilidade (ENGELHORN et. al., 2002).

Nos Estados Unidos, a TVP é responsável por 300.000 a 600.000 hospitalizações anuais (BARUZZI et. al., 1996). Segundo dados da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV), a incidência TVP, em 2003 girou em torno de 45 a 145 casos a cada 100.000 habitantes em todo o mundo, tendo como consequência 20 a 65 casos de tromboembolismo pulmonar por 100.000 habitantes. De acordo com a Secretária de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (2001), em 2000 foram identificados 11.000 casos de trombose, sendo mais de 1.000 somente no estado do Paraná (BRASIL, 2000).

São descritos diversos fatores de risco para o desenvolvimento da trombose, como idade acima de 40 anos, obesidade, presença de varizes nas pernas, gravidez, pós-parto (3-5 vezes maior do que na gravidez), câncer, acidente vascular cerebral, doenças crônicas (insuficiência cardíaca, bronquite, enfisema pulmonar), doenças agudas, fraturas ósseas e uso contínuo de medicamentos, como os contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal (BRASILIANO et. al., 2006; PASCHOA et. al., 2005; ALBUQUERQUE E VIDAL, 1996; BARUZZI et. al., 1996).

Os contraceptivos orais, também conhecidos como pílulas anticoncepcionais, são preparados hormonais sintéticos contendo estrógeno e progesterona semelhantes aos produzidos pelos ovários da mulher cujo efeito farmacológico permite o bloqueio da ovulação inibindo a liberação de FSH e LH. Em uso desde 1960, a contracepção oral constitui o método mais popular e eficaz na prevenção da gravidez e para tratamento de outras condições clínicas tais como endometriose, ovários policísticos, tensão pré-menstrual e cólica menstrual (RAMOS, 2008).

De acordo com estudo publicado em 2003 realizado no *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*, estima-se que 55% das mulheres casadas dos países em desenvolvimento estão utilizando algum tipo de método contraceptivo, sendo que o uso de anticoncepcionais no mundo varia amplamente, de uma média de 15% na África sub-Saara a 68% na América Latina e Caribe.

O uso dos contraceptivos orais deve ser realizado de forma contínua, tendo como consequência efeitos adver-

so que variam desde alterações leves e reversíveis como hiperpigmentação e alterações de peso, até manifestações clínicas graves, como os eventos tromboembólicos (RANG, DALE e RITTER, 2001).

O componente estrogênico dos contraceptivos orais interage com receptores específicos presentes nas células endoteliais sendo responsável por diversas ações reguladoras nos componentes da parede vascular, ações sobre fatores da coagulação, aumento da trombina e da fibrina, redução de inibidores da coagulação (como antitrombina, proteína C e inibidor do fator tecidual) e redução do inibidor do ativador do plasminogênio, sugerindo um mecanismo complexo que leva à ocorrência de tromboes (SANTOS, 2003).

Estudos recentes reafirmam o uso de anticoncepcionais como uma das principais causas de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar (FRASER et. al, 2008). Assim neste trabalho pretendeu-se estudar os efeitos dos anticoncepcionais hormonais sobre os processos trombóticos através de revisão bibliográfica e análise de trabalhos disponíveis na literatura.

## DISCUSSÃO

### SISTEMA HEMOSTÁTICO

A homeostasia normal é o resultado de um conjunto de processos bem regulados que executam duas funções importantes: (1) mantêm o sangue em um estado fluido e livre de coágulos nos vasos normais e (2) estão prontos para induzir o tampão hemostático rápido e localizado em um local de lesão vascular (CONTRAN, 2005).

O sistema hemostático responsável pela manutenção do fluxo sanguíneo e da integridade vascular, segundo CASTRO (2006), é composto de:

- **Plaquetas:** As plaquetas (também denominadas trombócitos) são corpúsculos anucleados, com a forma de disco, medindo cerca de 2-4µm de diâmetro, derivados de células gigantes e poliplóides da medula óssea, os megacariócitos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999). São responsáveis por formar um agregado plaquetário quando ocorrer lesão no endotélio vascular, dando início assim ao tampão hemostático.
- **Vasos sanguíneos:** revestidos de células epiteliais que contribuem para que o fluxo sanguíneo seja normal. Ao ser lesionado, sendo alterado, o endotélio estimula a agregação plaquetária pelo fVW, a coagulação, a ativação dos inibidores e a fibrinólise.
- **Fatores de coagulação:** são proteínas plasmáticas, a maior parte produzida pelo fígado, essenciais na cascata da coagulação para que a fibrina seja formada.
- **Fator tecidual de von Willebrand:** proteína presente nas plaquetas, plasma e tecido vascular, primeiro passo para que o tampão hemostático ocorra. (MANUAL MERCK, 2008) (

- **Anticoagulantes naturais:** inibidores protéicos que regulam o fator de coagulação para que só ocorra a formação do tampão em área lesada.
- **Sistema fibrinolítico:** é composto de uma série de proteínas que irão desfazer por processo fisiológico a fibrina formada no tampão hemostático.

O perfeito funcionamento do sistema hemostático é de inteira importância para o organismo, pois evita a perda excessiva de sangue e evita a formação de trombos intravasculares, para isso um equilíbrio entre seus componentes é vital. Após uma lesão vascular, as plaquetas encontram constituintes da matriz extracelular, que normalmente estão seqüestrados embaixo do endotélio intacto; estes incluem o colágeno, proteoglicanas, fibronectina e outras glicoproteínas aderentes (CONTRAN, 2005).

Segundo JUNQUEIRA & CARNEIRO (1999), a participação das plaquetas na coagulação sanguínea segue:

- **agregação primária** – descontinuidade do endotélio produzida por lesão vascular é seguida pela absorção de proteínas do plasma sobre o colágeno adjacente, formando o tampão plaquetário;
- **agregação secundária** – as plaquetas do tampão plaquetário liberam ADP, que é um potente indutor da agregação plaquetária;
- **coagulação do sangue** – durante a agregação das plaquetas, fatores do plasma sanguíneo, dos vasos lesados e das plaquetas promovem a interação seqüência (em cascata) de cerca de 10 proteínas plasmáticas, formando assim o coágulo sanguíneo, mais consistente que o tampão plaquetário;
- **retração do coágulo** – o coágulo faz grande saliência para o interior do vaso, mas logo se contrai, graças à ação da actina, miosina e ATP das plaquetas;
- **remoção do coágulo** – protegida pelo coágulo, a parede do vaso se restaura pela formação de tecido novo. Então o coágulo é removido também pelas enzimas liberadas pelos lisossomos das plaquetas.

### ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO HEMOSTÁTICA

Virchow, em 1856, publicou uma teoria que se tornou clássica em relação à fisiopatologia da coagulação e trombose. A teoria de Virchow, à medida que novos conhecimentos foram adquiridos na área, tem sofrido revisões e modificações, mas mantém grande parte de seus princípios inalterados.

Assim, nos dias de hoje, é explicada pela tríade: mudanças indesejáveis na função celular do endotélio vascular (que Virchow denominava de injúria vascular); desequilíbrio no sistema pró-coagulante (ativação dos fatores de coagulação) e no sistema anticoagulante (inibidor da ativação da coagulação e promotor da lise de coágulos e fibrinólise), que Virchow denominava como modificação na composição do sangue; e, finalmente, a ativação plaquetária (BLANN apud MEIS, 2007). QU



A tríade de Virchow predispõe à formação do trombo, de acordo com STEVENS E LOWE, 2002; isso ocorre da seguinte maneira:

- **Disfunção endotelial:** é um dos fatores importantes de predisposição à formação de trombos. A lesão direta ao endotélio, como a que ocorre no traumatismo e na inflamação, pode levar à trombose. O dano ao endotélio ocorre em associação com o ateroma.
- **Alterações no padrão do fluxo sanguíneo:** constituem um fator importante na causa do trombo. A estase permite que as plaquetas entrem em contato com o endotélio, e o fluxo lento impede a diluição dos componentes ativadas da coagulação. A turbulência do fluxo sanguíneo pode provocar traumatismo às células endoteliais e, com a perda do fluxo laminar, proporcionar o contato das plaquetas com endotélio.
- **Alterações na coagulação potencial do sangue:** predispõem à formação de trombos. Estas alterações podem resultar de um aumento na concentração de fibrinogênio nas respostas de fase aguda. Um aumento na concentração de protrombina e fibrinogênio também podem ocorrer com terapia contraceptiva oral à base de estrógenos. A deficiência congênita dos anticoagulantes naturais proteína C, proteína S ou antitrombina III, embora rara constitui um fator predisponente à trombose. Auto-anticorpos anômalos, dirigidos aos fosfolipídeos plaquetários (anticorpos anti-fosfolipídeos) são uma causa crescentemente reconhecida de trombose arterial e venosa. Uma mutação no fator V da coagulação, denominada mutação de Leiden, torna este fator resistente à inativação e constitui um fator predisponente para trombose arterial ou venosa.

A proteína S é um importante anticoagulante natural, sintetizado pelos hepatócitos e megacariócitos, vitamina K dependente, servindo como co-fator para inativação tanto do fator V plasmático quanto plaquetário e do fator VIII (BICK apud GODOY, 2003).

A incidência da deficiência da proteína S em pacientes com trombose venosa profunda (TVP) e idade inferior a 45 anos gira em torno de 10% (GLADSON apud GODOY, 2003). A incidência anual de tromboembolismo venoso (TEV) descrita em dois estudos foi de 1,65% e 3,5% respectivamente, em pacientes com idades acima de 15 anos (SIMIONI, PABINGER apud GODOY, 2003). Outros relatam uma prevalência entre 1,5 e 13,2 (BICK apud GODOY, 2003). Em torno de 30% dos casos de tromboembolismo relacionam-se com a imobilização, cirurgia ou trauma, enquanto outros 30% ocorrem com o uso de contraceptivos orais, gravidez ou período pós-parto, uma vez que os benefícios da profilaxia nesse período de exposição são relatados.

A proteína C ativada também aumenta os níveis do ativador tissular do plasminogênio, forçando sua liberação pelo

endotélio e bloqueando o inibidor dessa liberação. Como resultado, a proteína S e a proteína C atuam como agentes fibrinolíticos e anticoagulantes e a sua deficiência pode resultar em tromboes espontâneas (SOUZA & ELIAS, 2006).

A antitrombina é o inibidor primário da trombina e também exerce efeito inibitório sobre diversas outras enzimas da coagulação, além de acelerar a dissociação do complexo fator VIIa – fator tecidual e impede sua reassociação. Devido seu papel de inibidor fisiológico da coagulação pode-se compreender porque deficiência de antitrombina são causas de trombofilias (FRANCO, 2001).

O sistema fibrinolítico é um sistema enzimático capaz de dissolver o coágulo sanguíneo (FOLSOM, 2001). A fibrinólise consiste no mecanismo de dissolução enzimática do coágulo de fibrina que se forma no local da lesão do endotélio vascular (JUHAN-VAGUE apud LIMA, 2006). A dissolução da fibrina se faz ao mesmo tempo em que o endotélio vascular se recompõe (SCAZZIOTA apud LIMA, 2006). Quando ocorre conversão do fibrinogênio em fibrina, aciona-se o mecanismo que mantém o balanço hemostático, com a conversão de plasminogênio em plasmina, para a rápida remoção da fibrina, prevenindo complicações trombóticas (MOHANTY, 2004). Como o trombo é dissolvido através do sistema fibrinolítico, pesquisadores levantaram a hipótese de que uma diminuição da atividade fibrinolítica poderia ser um fator de risco para eventos isquêmicos (THOMPSON, 1995 e VAN DER BOM apud LIMA, 2006).

No que diz respeito a anormalidades genéticas responsáveis por trombose, a primeira a ser descrita foi a deficiência de antitrombina em 1965 por Egeberg (FRANCO, 2001). Desde então numerosos estudos descreveram famílias, apresentando constelação similar de anormalidades clínicas e laboratoriais, consolidando o conceito de que deficiência de antitrombina é o fator de risco genético para trombofilias (ROSENDAAL, 1999 apud FRANCO, 2001) O padrão de herança da deficiência familiar de antitrombina é usualmente autossômico dominante, homens e mulheres sendo igualmente afetados.

A deficiência heterozigótica de antitrombina é associada a risco aumentado para trombose venosa (TV) de aproximadamente 10 vezes. Até o momento homozigose para essa deficiência ainda não foi descrita, especula-se que a mesma possa ser incompatível com a vida (FRANCO, 2001).

Na década de 1980, defeitos genéticos, resultando em deficiência de proteína C e proteína S foram reconhecidos, pela primeira vez, como causas de trombofilia familiar. Deficiências heterozigóticas de proteína C e proteína S são associadas a risco estimado para ocorrência de TV aproximadamente 10 vezes maior em comparação a indivíduos normais. Homozigose para deficiências dessas proteínas são associadas ao quadro clínico grave de púrpura fulminans neonatal, caracterizada por trombose de microcirculação, que se manifesta logo após o nascimento (FRANCO, 2001).

Vale ainda ressaltar que, embora as deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S sejam fatores de risco

independentes para trombose, em conjunto, tais anormalidades respondem por apenas 5 a 15% do total de casos de trombose em diferentes populações até então estudadas (FRANCO, 2001). Portanto, essas deficiências, isoladamente, são causas bem estabelecidas, porém relativamente raras de trombofilia.

### **EVENTOS TROMBÓTICOS E CONTRACEPTIVOS HORMONAIS**

O termo trombose refere-se à formação de uma massa anormal no lume vascular de um organismo vivo, a partir dos constituintes do sangue (COELHO, 2001).

Há vários séculos a trombose vem sendo estudada e sua importância vem aumentando ao longo dos anos; diversos autores em todas as partes do mundo fizeram suas observações clínicas e identificaram diferentes situações que precedem ou acompanham o quadro clínico da trombose.

Os eventos trombóticos (ETs) originados da tríade de Virchow, estase, lesão do endotélio e hipercoagulabilidade, podem acometer veias e artérias, principalmente nos membros inferiores. A aterosclerose e a homocisteinemia são descritas como as principais causas de trombose arterial. A hipertensão, o fluxo turbilhonar e a hiperviscosidade contribuem também para a trombose arterial. Os trombos arteriais têm como principais conseqüências a isquemia e o enfarte. A trombose venosa ocorre em condições de fluxo lento, onde está favorecida a estase. Uma redução generalizada do tônus venoso parece ser um importante fator etiológico da TV nas grávidas e nas mulheres que tomam contraceptivos orais (COELHO, 2001).

A TV é uma ocorrência grave podendo evoluir para embolia pulmonar, com uma incidência média de morte de mais de um caso por mil pessoas por ano, sendo que quase 25% dos casos desta doença apresentam-se como morte súbita (SILVERSTEIN, 1998).

BRASILEIRO (2006) explica que a trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores tem quadro clínico variável, dependendo da extensão da trombose e da veia atingida. O quadro clínico local pode trazer desconforto importante para o paciente, tais como: edema, dor e aumento de temperatura, às vezes, até com risco de necrose e perda do membro, como nos casos de flegmasia cerulea dolens, em que há um comprometimento grave de todo o sistema venoso do membro dificultando a perfusão deste.

A sintomatologia clínica pode ser atípica sem sinais evidentes, porém algumas vezes o paciente se queixa de dores intensas na região comprometida, com edema difuso, cianose local e impotência funcional. Apenas 20% das TVP apresentam essa sintomatologia. Na maioria das vezes os sintomas podem ser provocados por testes clínicos indicativos: 1) dor à pressão na face interna da coxa (m. sartório e *gracilles*); 2) dor à pressão na face posterior do tornozelo; 3) dor à pressão na musculatura plantar; 4) dor à pressão na panturrilha; 5) dor à flexão dorsal do pé. (ALBUQUERQUE, 1996)

O estado trombótico pode ser de etiologia hereditária ou adquirida. Dentre o adquirido está o uso de anticoncepcionais orais (AO). Segundo MURAD, 1983 muitos trabalhos têm mostrado aumento de 4 a 8 vezes na incidência de tromboflebite e tromboembolismo, em pacientes em uso de contraceptivo.

BERAL, 1999 afirma que os contraceptivos hormonais orais são usados por mais de 200 milhões de mulheres desde sua introdução na prática médica. Os AO podem ser combinados (estrógenos + progestógenos), mono-, bi- e trifásicos, apresentando eficácia de 99,9% e efetividade de 97 a 98%. Podem ainda só conter progestógeno (minipílulas), então com eficácia de 99% e efetividade de 96 a 97,5%. Os combinados são ditos monofásicos quando as mesmas concentrações de estrógeno e progestógeno estão presentes em todos os comprimidos da cartela. Preparações bi- e trifásicas contêm duas ou três variações na concentração dos comprimidos, ao longo de 21 dias de uso (WANNMACHER, 2003).

Os contraceptivos orais combinados (COCs) são classificados de acordo com a quantidade de estrógeno presente em cada comprimido em: a) COCs de 1ª geração: com 50 µg ou mais de etinilestradiol; b) COCs de 2ª geração: com 30 ou 35 µg de etinilestradiol e c) 3ª geração: com 30 µg ou menos de etinilestradiol. (KEMMEREN et al., 2001)

Em relação aos AO, mantém ainda a polêmica sobre a associação de TEV ao uso dos chamados representantes da 3ª geração (O'BRIEN e DRIFE apud WANNMACHER, 2001). Em outubro de 1995, o *British Committee on Safety of Medicines* divulgou os resultados preliminares de um estudo da Organização Mundial da Saúde (OMS) acerca do risco de TEV (casos hospitalares de TVP e embolia pulmonar) em usuárias de AO, o qual mostrou quatro vezes maior em comparação às não-usuárias.

Usuárias de AO de 3ª geração apresentaram o dobro do risco de tromboembolismo quando comparadas às usuárias de anticoncepcionais orais de 2ª geração (WANNMACHER, 2001). O excesso de risco também foi demonstrado em uma metanálise por KEMMEREN et al., 2001.

Nas últimas décadas, o desenvolvimento dos AO evoluiu para diminuição das doses de estrogênio e progestagênio, baseando-se no fato de que doses mais baixas estão associadas a menor incidência de alterações metabólicas e de efeitos adversos. Foram empregados novos progestagênios, gestodeno e desogestrel, pois como agentes com maior seletividade na ação progestagênica podem garantir eficácia contraceptiva e controle de ciclo quando associados a doses mais baixas de etinilestradiol (NEVINNY-STICKET e WILDE apud BARACT et al, 1998)

Muitos trabalhos têm mostrado aumento de 4 a 8 vezes na incidência de tromboflebite e tromboembolismo, em pacientes em uso de contraceptivos. (MURAD, 1983).

O aumento da incidência de trombose deve-se à ação do estrogênio na coagulabilidade sanguínea, associada à lesão vascular (MURAD, 1983, BONNAR, 1987 e VIEIRA,

2007). Segundo SANTOS, 2003; o exato mecanismo através do qual os estrógenos atuam promovendo ativação da coagulação ainda não está elucidado.

Existem evidências de que o etinilestradiol induz alterações significativas no sistema de coagulação, culminando com aumento da geração de trombina, ocorre também aumento dos fatores de coagulação (fibrinogênio, fatores VII, VIII, IX, X, XII e XIII) e redução dos inibidores naturais da coagulação (proteína S e antitrombina), produzindo um efeito pró-coagulante leve (MAMMEN, 2000 e ROSENDAAL, 2005). Estes efeitos são mais claramente observados em testes que avaliam globalmente a hemostasia, que mostram resistência adquirida à proteína C (marcador de resistência à ação do anticoagulante natural – proteína C) e aumento de geração de trombina (ROSENDAAL, 2005).

A ação estrogênica sobre as plaquetas se faz de maneira direta: aumento de plaquetas, e indireta: o aumento de fosfolipídios favorece a agregação plaquetária e a liberação do fator plaquetário 3 (FP3), implicado como o principal responsável pela hipercoagulabilidade que ocorre com o uso do contraceptivo (MURAD, 1983).

As alterações nos parâmetros hemostáticos observadas em usuárias de COCs têm sido atribuídas às doses de estrogênio contidas nesses medicamentos (BONNAR, 1987). A fim de diminuir esses efeitos, nas formulações mais recentes, os chamados contraceptivos de 3ª geração, as doses de etinilestradiol foram reduzidas de 100 para 30 ou 20 µg. (QUEHENBERGER e ABBATE apud FERREIRA, 2000)

O uso de contraceptivo com baixo teor de estrogênio (< 50 µg) diminui em cerca de 25% a incidência de tromboembolismo, sendo que essas alterações da coagulabilidade reverterem ao normal após nove meses de abandono da droga. (MURAD, 1983).

Inicialmente, achava-se que a trombose era resultado apenas da dose de estrogênio utilizado. Porém, em 1995, demonstrou-se que COCs contendo progestagênios de terceira geração (gestodeno, desogestrel) associavam-se a um risco duas vezes maior de trombose do que os contraceptivos orais (CO) que continham progestagênios de segunda geração (levonorgestrel) (VIEIRA, 2007).

De acordo com a avaliação feita por VIEIRA, 2007; quanto mais efeito androgênico (ou menos poder estrogênico) tem o progestagênio associado ao etinilestradiol, menor o risco de trombose a que esse COC está associado. Assim, os COCs com levonorgestrel têm menor risco para TV do que aqueles com desogestrel ou gestodeno, uma vez que esses últimos são menos androgênicos que o primeiro.

Os progestagênios podem elevar o fator VII e diminuir a via inibidora do fator tissular, aumentando o risco de tromboembolismo, além de favorecer a agregação plaquetária (BLADBJERG apud CAMPIOLO & MEDEIROS, 2003).

Contraceptivos com progestagênios de terceira geração estão associados ao desenvolvimento de resistência adquirida à proteína C ativada mais pronunciada e a uma tendência de produzir níveis mais altos de fatores de coa-

gulação e níveis mais baixos de antitrombina e de proteína S, quando comparados a contraceptivos contendo progestagênios de segunda geração. Outro achado é que a fibrinólise é menos acentuada nas usuárias desses contraceptivos (VIEIRA, 2007).

Estudos com contraceptivos orais contendo somente progestágeno apontaram que esse tipo de preparação produz efeitos favoráveis sobre a hemostasia, mostrando-se uma boa opção como método contraceptivo para mulheres com história familiar ou pessoal de doença tromboembólica venosa (WINKLER apud FERREIRA, 2000). Outros estudos revelaram que esse tipo de formulação parece afetar os parâmetros hemostáticos de maneira mais moderada, e seu uso não leva a um risco aumentado de trombose (FERREIRA, 2000).

Acredita-se que os episódios de TV sejam multicausais pela combinação de predisposição genética com fatores ambientais (puerpério, viagem prolongada, uso de COCs, obesidade, etc.) (VIEIRA, 2007). Assim é que trabalhos britânicos mostraram que a incidência de trombose chega até ser três a quatro vezes maior e que quando se associavam mais de um fator como fumo e anticoncepcionais ou sedentarismo a incidência atingia de dez a quinze vezes mais (SIQUEIRA, 2002).

Em testes laboratoriais estarão alterados: retração do coágulo e tempo de coagulação encurtados, antitrombina diminuída, tempo de tromboplastina diminuído, diminuição da atividade anti-inibitória do fator X, diminuição da atividade fibrinolítica do plasma com elevação dos derivados do fibrinogênio de alto peso molecular, produtos de degradação do fibrinogênio e da fibrina diminuídos (MURAD, 1983).

Os AO apresentam efeitos benéficos sobre a saúde, aliviando dismenorréia, mastodinia e tensão pré-menstrual, diminuindo a incidência de hiperplasia e neoplasia endometriais, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica, endometriose, doença fibrocística benigna de mama, cistos funcionais e câncer de ovário, melhorando acne e hirsutismo e protegendo de câncer de endométrio e ovários dentro de seis meses de uso (WANNMACHER, 2003).

Normalmente, os eventos tromboembólicos ocorrem dentro do primeiro ano de uso dos contraceptivos hormonal, especialmente após o quarto mês do início do uso. Porém, após um ano, o tempo de uso dos COCs não altera o risco para TV, não havendo dessa forma, risco acumulado com o passar dos anos. Assim, trocas desnecessárias de contraceptivos hormonal combinados podem elevar o risco para TV em cada troca (VIEIRA, 2007).

## CONCLUSÕES

Os estudos analisados indicam alterações na hemostasia ocasionadas pelo uso de CO levando a complicações tromboembólicas. Além dessas alterações fatores como idade, índice de massa corporal, tabagismo, sedentarismo, histórico familiar devem ser levados em conta.

Uma anamnese cuidadosa prévia por parte do prescriptor, buscando identificar fatores que diagnostiquem o risco de trombose é muito importante, já que os testes laboratoriais são inviáveis devido ao alto custo.

Como prática farmacêutica a assistência/acompanhamento das usuárias de contraceptivos orais é fator de identificação do desenvolvimento de trombofilias, principalmente nos quatro primeiros meses da farmacoterapia, detectando se o problema está relacionado ao medicamento utilizado, bem como orientando o retorno ao prescriptor. Por ser uma patologia que tem alto risco de mortalidade, quanto antes feito o diagnóstico maior serão as chances de reversão e sobrevida da paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBUQUERQUE H P.C.; VIDAL, P C. Trombose venosa profunda: revisão dos conceitos atuais. Rev Bras Ortop v. 31, n.10, p. 851-856, 1996.
- BARACAT, E C.; et al. Avaliação da Tolerabilidade e do controle de Ciclo de Dois Contraceptivos Oraís de Baixa Dose: Estudo Comparativo Aberto. Rev Bras de Ginecol e Obstet, v. 20, n. 5, p. 273-280, 1998.
- BARUZZI, A. C. A., et. al. Trombose Venosa Profunda: Profilaxia. Arq Bras Cardiol, v. 67, n.3, p.215-218, 1996.
- BERAL, V. ET AL. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of 46000 women from Royal College of General Practitioners oral contraception study. BMJ, [S.I], n.318, p.96-100, 1999.
- BONNAR, J. Coagulation effects of oral contraception. Am. J. Obstet. Gynecol., v.157, n.4, p.1042-8, 1987.
- BRASIL. MINISTERIO DA SAUDE. Doenças crônicas não transmissíveis. Disponível em:[http://dtr2001.saude.gov.br/as/cnhd/dados/doen\\_cronico\\_nao\\_transm/feminino/brasil/dados\\_2000f.htm](http://dtr2001.saude.gov.br/as/cnhd/dados/doen_cronico_nao_transm/feminino/brasil/dados_2000f.htm). Acesso em: 28 março 2008.
- BRASILEIRO, A. L., et. al. Prevenção da Trombose Venosa Profunda no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida. In: Pitta GBB, Castro AA, Burihan E, editores. Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado. Maceió: UNCISAL/ECMAL & LAVA; 2003. Disponível em: <http://www.lava.med.br/livro>. Acesso em 27 março 2008.
- CARLOS, M M L, FREITAS P D F S. Estudo da cascata de coagulação sanguínea e seus valores de referência. Acta Veterinaria Brasileira, v.1, n.2, p.49-55, 2007.
- COELHO, T H; MOREIRA, A L. Função Hemostática e sua Avaliação – Texto de Apoio. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto: Porto, 2001.
- COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. Patologia, Bases Patológicas das Doenças. 7 ed. São Paulo: Elsevier, 2005. cap.4.p.137-142.
- ENGELHORN, A. L. V., et. al. Profilaxia da trombose venosa profunda – estudo epidemiológico em um hospital escola. J Vasc Br v.1, n.2, p.97-102, 2002.
- FERREIRA, A.C.P et al. Efeitos do contraceptivo oral contendo 20µg de etinilestradiol e 150 µg de desogestrel sobre os sistemas de coagulação e fibrinólise. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v.22, n.2, p. 77-87, 2000.
- FOLSOM AR, ALEKSIC N, PARK E et al. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary artery disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol v.21, p.611-617, 2001.
- FRANCO RF. Trombofilias hereditárias. Medicina, Ribeirão Preto, v.34, p.248-257.2001.
- FRASER E. P., GEDDES C. C., ALIJOTAS-REIG J., CASTIGLIONE T. F., NAINA H. V., QUEVEDO F. J., TAPSON V. F. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med v.358, p.2744-2746, 2008.
- GODOY, JMP et al, Trombose venosa profunda: prevalência da deficiência da proteína S e a interferência da coagulação oral. Rev. bras. hematol. hemoter. v.25, n.4, p.219-222, 2003.
- HARKER, L A.; et al. Manual Merck de Informação Médica – Saúde para a Família. Seção 3, cap. 30. Versão online disponível em URL: [http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients/manual\\_Merck/mm\\_sec3\\_30.html#section\\_2](http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients/manual_Merck/mm_sec3_30.html#section_2). Acesso em 28 março 2008.
- INFO Project. Center for Communication Programs, The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Population Reports – Uso de anticoncepcionais. Disponível em :[http://www.bibliomed.com.br/Bibliomed/journals/Population/erieM\\_n17/M17\\_original/05.htm](http://www.bibliomed.com.br/Bibliomed/journals/Population/erieM_n17/M17_original/05.htm). Acesso em 27 maio 2008.
- JUNQUEIRA L.C. & CARNEIRO J. Histologia Básica, 9 ed.Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.256, 1999.
- KEMMEREN, JM; ALGRA, A; GROBBEE, DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ, v. 323, n.7305, p.131-4, 2001.
- LIMA, LM et al. Lipoproteína(a) e inibição da fibrinólise na doença arterial coronariana Rev. bras. hematol. hemoter. v.28, n.1, p.53-59, 2006.
- MAMMEN, EF. Oral contraceptive pills and hormonal replacement 8. therapy and thromboembolic disease. Hematology Oncol Clin North Am. v.14, n.5, 1045-59, 2000.
- MEIS, E R, LEVY, A. Câncer e trombose: uma revisão da literatura. Revista Brasileira de Cancerologia v.53, n.2, p.183-193, 2007.
- MOHANTY D, GHOSH K, KHARE A et al. Thrombophilia in coronary artery disease: A double jeopardy. Indian J Med Res v.120, p.13-23, 2004.
- MONTEIRO, E. L. C. Trombose Venosa Profunda Diagnóstico e Prevenção. Universidade Federal de Minas Gerais. Disponível em URL: <http://www.geocities.com/trabalhosmedicina/TROMBOSEVENOSAPROFUNDA.doc>. Acesso em 28 março 2008.
- MURAD, V. Anticoncepcionais orais e complicações cardiovasculares. Arq. Bras. Cardiol. 40/3 215-221 – Março,1983.
- OLIVEIRA, A. B., et. al. Obstáculos da atenção farmacêutica no Brasil. Rev Bras Cien Farm, v.41, n. 4, 2005.



- PASCHOA, A. F., et. al. Trombose venosa profunda como complicação da escleroterapia química no tratamento de telangiectasias dos membros inferiores. *J Vasc Br* v.4, n.4, p.383-6. 2005.
- RAMOS, S. P. Pílulas Anticoncepcionais. *Saúde da Mulher*, 2008. Disponível em URL: <http://www.gineco.com.br/pilula.htm>. Acesso em 28 março 2008.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 4.ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.p.371-373.
- ROSENDAAL FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* v.353, p. 1167-1173, 1999. apud FRANCO RF. Trombofilias hereditárias. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.34, p.248-257, 2001.
- ROSENDAAL, FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, 9. and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. p.1-12, 2005.
- SANTOS, M. E. R. C. Terapia de reposição hormonal e trombose. *J Vasc Br* v.2, n.1, p.17-22, 2003.
- SBACV-RJ (Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular – Regional RJ). Trombose Venosa Profunda (TVP). Disponível em URL: <http://www.sbacvrj.com.br/aude-Vascular/TVP.htm>. Acesso em 28 março 2008.
- SILVERSTEIN MD; et all. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. v.158, p.585-93, 1998.
- SIQUEIRA, C. Trombose na mulher. *Rev. SOCERJ*, v.XV, n.1., p.34-38, 2002.
- SOUZA, M H L. & ELIAS, D O. *Fundamentos da circulação extracorpórea*. 2ª ed. Centro Editorial Alfa: Rio de Janeiro; 2006. p.666.
- STEVENS, A; LOWE, J. *Patologia*. 2 ed. Manole: Barueri, 2002, p.156.
- THOMPSON SG, KIENAST J, PYKE SDM et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Eng J Med* v.332, p.635-641, 1995.
- VIEIRA, C S; OLIVEIRA, L C; SA, M F S. Hormônios femininos e hemostasia. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v.29, n.10, 2007.
- WANNMACHER, L. *Anticoncepcionais Oraís: o que há de novo*. OPAS: Brasília, 2003.

## TALIDOMIDA: AÇÃO SOBRE A HANSENÍASE

**NILSON MARQUES SILVA JUNIOR<sup>1</sup>**  
**RAQUEL JOANE RODRIGUES<sup>2</sup>**

1. Farmacêutico-Bioquímico, discente de pós-graduação do curso de Farmacologia da Universidade Federal de Lavras, UFLA-MG.
2. Farmacêutica-Bioquímica, Mestre em Bioquímica e Imunologia, Curso de Farmacologia, Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Lavras, UFLA, Lavras, MG.

Autor responsável: N.M.S.Junior.  
E-mail: nilsonmsj@hotmail.com

### INTRODUÇÃO

A hanseníase é doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria intra-celular obrigatória, com período de incubação prolongado, amplo espectro de manifestações clínicas de evolução crônica, afetando principalmente pele e nervos periféricos. Merecem menção as revisões recentes dos aspectos clínicos, da imunologia e de quimioterapia na hanseníase por especialistas nacionais.<sup>9</sup>

A endemia hanseníase apresenta-se, na virada do milênio, no limiar da sua eliminação como problema global de saúde pública. O Brasil é o único país da América Latina onde a doença não foi eliminada.<sup>9</sup>

Entre os 122 países considerados endêmicos na década de 80, a hanseníase permanece endêmica nesse final de

milênio em 24 países, tendo sido postergada para 2005 a eliminação global da hanseníase. A Índia e o Brasil encontram-se classificados entre os países com maiores prevalências da doença e, respectivamente, com 537.956 e 42.055 casos incidentes em 2000.<sup>9</sup>

A hanseníase persiste como problema de saúde pública, e episódios reacionais são vistos com frequência antes, durante e após a Poliquimioterapia. Entre os diversos medicamentos utilizados para o tratamento da hanseníase, destaca-se a talidomida. Esse fármaco foi utilizado por muitos anos como sedativo-hipnótico, tornando-se o mais vendido na Alemanha Ocidental para o tratamento da insônia.<sup>1</sup>

A hanseníase ou lepra é uma infecção, causada pelo *mycobacterium leprae*, que acomete predominantemente a pele e os nervos periféricos e está dividida em três tipos:

tuberculóide, intermediária (borderline) e lepromatosa.<sup>3</sup> A doença também é caracterizada por dois estados reacionais: reação reversa (tipo 1) e eritema nodoso hansênico (ENH) tipo II.<sup>12</sup>

Constatado toda a eficácia da talidomida, essa droga tornou-se fundamental na PQT da hanseníase e uma importante alternativa farmacêutica que de maneira direta, eleva a qualidade de vida do paciente hansenico.

Apesar do êxito das atuais estratégias de controle tem-se observado com preocupação a redução do interesse e do apoio financeiro em pesquisa na hanseníase e na desestruturação dos serviços de saúde frente ao atual cenário de eliminação. A exclusão da hanseníase da lista de doenças prioritárias é prematura, representando um perigo concreto de não se eliminar a doença, mas a pesquisa em hanseníase, agravando assim a saúde de toda a população vítima de hanseníase.<sup>5</sup>

Esse trabalho busca, através de uma revisão bibliográfica, relatar a importância da talidomida no tratamento da hanseníase, seu modo de ação e efeitos colaterais, desmistificando essa droga que ficou muito tempo estigmatizada por ser causadora de teratogenicidade no passado.

## HANSENÍASE

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa de evolução lenta, que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermatoneurológicos, lesões na pele e nos nervos periféricos são as principais características da doença dando-lhe um grande potencial para provocar incapacidades físicas que podem, inclusive, evoluir para deformidades.<sup>10</sup>

O agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*, ou bacilo de hansen, que é um parasita intracelular obrigatório, com afinidade por células cutâneas e por células dos nervos periféricos que se instala no organismo da pessoa infectada, podendo se multiplicar. O tempo de multiplicação do bacilo é lento podendo durar em média de 11 a 16 dias.<sup>12</sup>

O *Mycobacterium leprae* tem alta infectividade e baixa patogenicidade isto é infecta muitas pessoas, nas proporcionalmente um pequeno numero adoece. O aparecimento da doença na pessoa infectada pelo bacilo e suas diferentes manifestações clínicas dependem dentre outros fatores, da relação parasita/hospedeiro e pode ocorrer após um longo período de incubação, de dois a sete anos.<sup>12</sup>

A hanseníase pode atingir pessoas de todas as idades, de ambos os sexos, no entanto, raramente ocorre em crianças. Observa-se que crianças, menores de quinze anos, adoece mais quando há uma maior endemicidade da doença.<sup>12</sup>

Alem das condições individuais, outros fatores relacionados aos níveis de endemia e condições socioeconômicos desfavoráveis, assim como condições precárias de vida e de saúde e grande numero de pessoas vivendo no mesmo ambiente, influem no risco de adoece.<sup>12</sup>

A definição e classificação de casos utilizados atualmente baseiam-se em critérios clínicos e/ou bacteriológicos e distingue os pacientes em: multibacilares (MB), aqueles que apresentam baciloscopia positiva e/ou que apresentam mais de cinco lesões cutâneas; e paucibacilares (PB), aqueles com baciloscopia negativa com duas a cinco lesões ou PB com lesão única e sem acometimento de nervos periféricos.<sup>9,10</sup>

Dentre as pessoas que adoecem, algumas apresentam resistência ao bacilo, constituindo os casos paucibacilares (PB). Abrigam um pequeno numero de bacilos no organismo, insuficiente para infectar outras pessoas. Os casos paucibacilares, não são considerados importantes fonte de transmissão da doença devido a sua baixa carga bacilar.<sup>10,12</sup>

Os casos considerados *multibacilares* caracterizam-se por apresentarem grande quantidade de bacilos, que se multiplicam no organismo, passando a ser eliminados para o meio exterior, podendo infectar outras pessoas. Esses pacientes são fontes de infecção e manutenção da cadeia epidemiológica da doença.

Quando a pessoa doente inicia o tratamento quimioterápico, ela deixa de ser transmissora da doença, pois as primeiras doses de medicação matam os bacilos, eliminando a fonte de infecção. por isso a adesão ao tratamento e o acompanhamento do paciente pelo serviço público de saúde, é tão importante para o controle e possível eliminação da doença.

## ESTADOS REACIONAIS OU REAÇÕES HANSÊNICAS

As reações hansênicas são quadros inflamatórios agudos que podem ocorrer no curso da doença crônica. A reação tipo 2 representa uma importante causa de morbidade e de incapacidade física em pacientes com hanseníase *borderline lepromatosa* (BL) e *lepromatosa lepromatosa* (LL), acometendo, principalmente, pacientes na faixa etária economicamente ativa.<sup>3, 11</sup>

São episódios agudos, que surgem durante a evolução da doença, que traduzem a resposta imunológica do organismo do doente, frente às toxinas dos bacilos mortos (fragmentados). As reações hansênicas podem corresponder à exacerbação da imunidade celular, ou demonstrar efeitos de uma acentuada formação de imunocomplexos, que foram denominadas por Jopling, de reação hansênica tipo I (Reação Reversa – RR) e tipo II (Eritema nodoso hansênico).<sup>11</sup>

### Reação tipo I ou Reação Reversa

Surgem lesões que se tornam endematovioláceas, eritemonodossas, sensíveis, intumescidas, elevadas e máculas. É comum o comprometimento neural, levando a perda de função e paralisia súbita.

Para fim de tratamento quimioterápico, casos com até cinco lesões são considerados paucibacilares. Multibacilares, são casos com mais de cinco lesões. A classificação operacional do paciente é importante para ser selecionado o esquema de tratamento mais adequado ao caso.

## Reação tipo II ou Eritema Nodoso Hansênico

A reação tipo 2 tem sido definida como: uma complicação imunológica da hanseníase multibacilar que se apresenta como nódulos eritematosos subcutâneos dolorosos que podem ulcerar. Pode haver sinais de comprometimento sistêmico como febre, inflamação de linfonodos, neuropatia, envolvimento articular, testicular, ocular, de extremidades, entre outros.<sup>9,10</sup>

O eritema nodoso hansênico caracteriza-se, do ponto de vista clínico, por ser um quadro sistêmico com erupção de nódulos eritematosos, dolorosos espontaneamente ou à palpação, em contraste com as lesões anestésicas da fase crônica da hanseníase. Essas lesões podem formar placas também eritematosas e dolorosas em áreas previamente normais da pele, entre lesões hansênicas pré-existentes que permanecem clinicamente inalteradas. As lesões surgem e se formam em algumas horas, persistindo por poucos dias. Durante seu processo de resolução, em geral descamam e deixam pigmentação residual. Lesões de eritema nodoso em atividade e em regressão podem estar presentes ao mesmo tempo, lado a lado. Essas lesões podem tornar-se hemorrágicas, pustulosas e até ulceradas (ENH ulcerado ou necrosante). Ocorre apenas em pacientes multibacilares.<sup>8</sup>

A reação tipo II reflete um processo inflamatório agudo envolvendo qualquer órgão ou tecido em que o bacilo ou seus antígenos estejam presentes.

A introdução da talidomida na poliquimioterapia só ocorre nas reações tipo II. Clinicamente, o ENH é caracterizado pelo aparecimento do nódulo dérmico ou subcutâneo, eritematoso, quente, móvel, por vezes doloroso. Ocorrem formações de vesículas, bolhas, evoluindo para ulcerações. Manifestações sistêmicas como febre, adenomegalia, perda de peso, artralgia, mialgia, dor e sensibilidade dos nervos podem ocorrer.<sup>4</sup>

Diversos estudos já demonstraram níveis elevados do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e interleucina1 (IL1), no curso da hanseníase. O TNF $\alpha$ , assim como IL1, são citocinas inflamatórias com ação sinérgica sobre o endotélio capilar, levando a um aumento na permeabilidade durante a reação inflamatória in vivo. A talidomida age reduzindo a produção de TNF $\alpha$  através do bloqueio do RNA mensageiro que comanda a produção desta citocina.<sup>4</sup>

O efeito da talidomida em reduzir os níveis séricos de TNF $\alpha$  ocasiona a melhora das manifestações locais e sistêmicas do ENH, inibindo a migração de células inflamatórias em direção às lesões.

O mecanismo de ação antiinflamatória da talidomida, envolve a inibição da expressão gênica seletiva da TNF $\alpha$ , que é uma potente citocina pró-inflamatória e imunoes timulatória, podendo causar efeitos benéficos ou lesivos, dependendo da quantidade e do tempo de produção. O efeito inibitório parece envolver maior taxa de degradação do RNAm para TNF $\alpha$ . O TNF $\alpha$  tem sido implicado no mecanismo de patogênese do dano neural na hanseníase.<sup>2</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA

Entre as pessoas que adoecem, o grau de imunidade varia e determina a clínica da hanseníase e a evolução da doença. As formas de manifestação clínica da hanseníase são quatro: *indeterminada*, *tuberculóide*, *virchowiana* e *dimorfa*. A partir da forma indeterminada, e dependendo do sistema imunológico da pessoa, a hanseníase pode evoluir para as demais formas de manifestação clínica.<sup>1</sup>

A forma *indeterminada* caracteriza-se, clinicamente, por manchas esbranquiçadas na pele (manchas hipocrômicas), únicas ou múltiplas, de limites imprecisos e com alteração de sensibilidade. Pode ocorrer alteração apenas da sensibilidade térmica com preservação das sensibilidades dolorosa e tátil. Não há evidência de lesão nervosa troncular. A baciloscopia é negativa  $\Rightarrow$  a classificação operacional para fins de tratamento é paucibacilar (PB).<sup>5</sup>

A forma *tuberculóide* caracteriza-se, clinicamente, por lesões em placa na pele, com bordas bem delimitadas, eritematosas, ou por manchas hipocrômicas nítidas, bem definidas. Apresenta queda de pêlos e alteração das sensibilidades térmicas, dolorosa e tátil. As lesões de pele apresentam-se em número reduzido, podendo, também, como na forma indeterminada, ocorrer cura espontânea. A baciloscopia é negativa  $\Rightarrow$  a classificação operacional para fins de tratamento é paucibacilar (PB).<sup>5</sup>

A forma *virchowiana* caracteriza-se, clinicamente, pela disseminação de lesões de pele que podem ser eritematosas, infiltrativas, de limites imprecisos, brilhantes e de distribuição simétrica. Pode haver infiltração difusa da face e de pavilhões auriculares com perda de cílios e supercílios (madarose). A baciloscopia é positiva e apresenta um grande número de bacilos  $\Rightarrow$  a classificação operacional para fins de tratamento é multibacilar (MB).

A forma *dimorfa*, clinicamente, oscila entre as manifestações da forma tuberculóide e as da forma virchowiana. Pode apresentar lesões de pele, bem delimitadas, sem ou com raros bacilos, ao mesmo tempo em que aparecem lesões infiltrativas mal delimitadas, com muitos bacilos. Uma mesma lesão pode apresentar borda interna nítida e externa difusa. O comprometimento neurológico troncular e os episódios reacionais são freqüentes, dando a esses pacientes um alto risco de desenvolver incapacidade e deformidades físicas. A baciloscopia pode ser positiva ou negativa  $\Rightarrow$  a classificação operacional para fins de tratamento é multibacilar (MB).

## EVOLUÇÃO CLÍNICA

A manifestação clínica inicial da doença se dá através da Forma I (indeterminada). Os doentes que têm maior imunidade para o bacilo evoluem para a Forma T (tuberculóide), e os que não têm imunidade desenvolvem a Forma V (virchowiana). Existem, porém, doentes que possuem um grau de imunidade instável e que desenvolvem uma forma intermediária: a Forma D (dimorfa).<sup>5</sup>

## TRATAMENTO DA HANSENÍASE

O tratamento de hanseníase é fundamental na estratégia de controle da doença enquanto problema de saúde pública, e tem o propósito, não somente de interromper a transmissão da doença, quebrando a sua cadeia epidemiológica, como de curar e reabilitar física e socialmente o doente.<sup>5</sup>

O tratamento integral dos casos de hanseníase compreende:

- O tratamento quimioterápico específico: a poliquimioterapia padrão OMS (PQT/OMS), e
- O acompanhamento do caso, visando à prevenção e tratamento das incapacidades físicas do paciente, bem como a identificação e tratamento das intercorrências, que podem ocorrer durante e após o tratamento PQT.

### Tratamento poliquimioterápico – PQT

O tratamento específico da hanseníase, indicado pelo Ministério da Saúde, é a poliquimioterapia padronizada pela OMS, conhecida como poliquimioterapia padrão OMS (PQT/OMS). A PQT destrói o bacilo, tornando-o inviável, isto é, incapaz de infectar outras pessoas, rompendo assim a cadeia epidemiológica da doença. Evita a evolução da hanseníase, prevenindo incapacidades e deformidades físicas, levando o paciente à cura e diminuindo o número de casos de recidivas da doença.<sup>5</sup>

A PQT é constituída pela combinação de medicamentos, com administração associada: a rifampicina, a dapsona e a clofazimina. A administração associada de medicamentos evita a resistência medicamentosa do bacilo, comum quando se utiliza apenas um medicamento.

### Esquemas-padrão

Existem esquemas-padrão para a administração da PQT específicos para casos paucibacilares e multibacilares.<sup>5</sup>

### Esquema paucibacilar padrão

Neste caso é utilizada uma combinação de rifampicina e dapsona. Estes dois medicamentos são acondicionados numa cartela, para administração mensal (de 28 em dias) no seguinte esquema:

- Medicação:
  - Rifampicina – dose mensal com administração supervisionada: 600mg (2 cápsulas de 300mg).
  - Dapsona: dose diária auto-administrada: 100mg
- Total de medicação:
  - 6 cartelas contendo – 2 cápsulas de 300mg de rifampicina, e 28 comprimidos de 100mg de dapsona.
- Duração do tratamento – de 6 a 9 meses.
- Critério de alta – 6 doses em até 9 meses

### Esquema multibacilar padrão

Neste caso é utilizada uma combinação de rifampicina, dapsona e clofazimina. Estes três medicamentos são

acondicionados numa cartela, para administração mensal (de 28 em 28 dias) no seguinte esquema:

- Medicação
  - Rifampicina – dose mensal com administração supervisionada – 600mg (2 cápsulas de 300mg).
  - Clofazimina – dose mensal com administração supervisionada – 300mg (3 cápsulas de 100mg), e dose diária auto-administrada – 50mg.
  - Dapsona – dose diária auto-administrada – 100mg.
- Total de medicação
  - 12 cartelas contendo – 2 cápsulas de 300mg de rifampicina, 3 cápsulas de 100mg e 27 cápsulas de 50mg de clofazimina, e 28 comprimidos de 100mg de dapsona.
- Duração do tratamento – de 12 a 18 meses.
- Critério de alta – 12 doses em até 18 meses.

A talidomida é indicada para manifestações cutâneas moderadas a grave no eritema nodoso hansênico. Não é recomendado como monoterapia no tratamento da reação tipo 2 na presença de neurite moderada a grave.

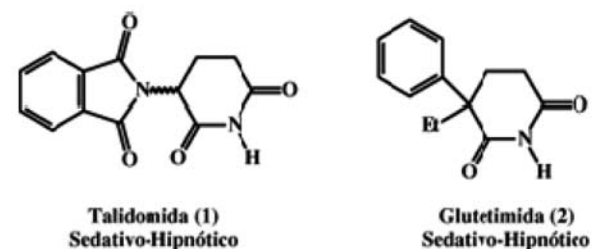
## FÁRMACO USADO NO ERITEMA NODOSO HANSÊNICO

### TALIDOMIDA – Alfa ftalimidoglutarimida

#### Propriedades estruturais e farmacocinéticas

A talidomida, ou alfa ftalimidoglutarimida, é um derivado do ácido glutâmico, quimicamente relacionado com a bemegrada, porém com diferentes propriedades farmacológicas.<sup>4,5</sup>

Figura 1. Estrutura da Talidomida (1) e Glutetimida (2)



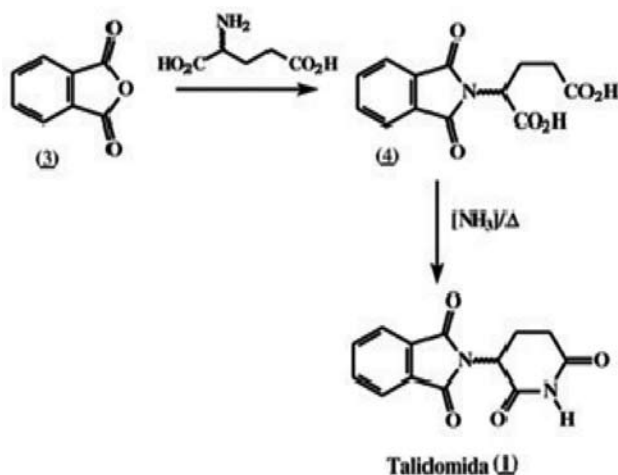
Existem nas formas opticamente ativas R e L isoméricas, como também na forma de mistura racêmica opticamente inativa, usada clinicamente. A excreção urinária é de aproximadamente 0,6% em 24 Hs, indicando predominantemente excreção não renal. Não são encontradas metabólitos na urina ou no plasma por mais de 24 horas após única dose.<sup>5</sup>

O carbono 3 na estrutura da glutarimida é assimétrico e, por isso, pode existir nas formas opticamente ativas D(+) ou L(-). A mistura racêmica é a forma comercialmente utilizada e pode haver diferença na terapêutica ou nos efeitos adversos entre as formas D(+) e L(-).<sup>4</sup>



A metodologia sintética empregada na obtenção da (*R,S*)-talidomida (1) explorou, numa primeira etapa, a condensação do (*R,S*)-ácido glutâmico com anidrido ftálico (3), seguida da etapa chave da estratégia sintética, que consistiu na condensação do intermediário ftalimídico (4) com amônia em temperatura elevada (Figura 2).

**Figura 2.** Esquema da metodologia empregada na obtenção da (*R,S*)-talidomida (Fonte: Lima et al. 2001).



### Quiralidade

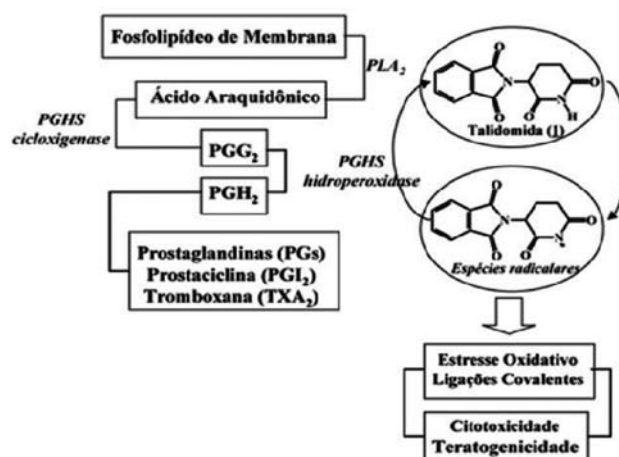
A constatação no início da década de 1960, dos efeitos teratogênicos provocados pela ( $\pm$ )talidomida em gestantes, nos três primeiros meses de gravidez<sup>7,8</sup>, representou um marco na conscientização do risco da administração de um fármaco em sua forma racêmica, quando a razão entre os dois enantiômeros é desconhecida.<sup>2</sup>

Posterior tentativa de resolução cromatográfica e administração das espécies enantiomericamente puras, *i.e.*, (*R*) e (*S*)-(1), demonstrou que o efeito teratogênico da talidomida era proveniente do emprego do enantiômero de configuração absoluta (*S*), enquanto seu antípoda era desprovido de ação teratogênica.<sup>2</sup>

### Teratogenicidade

Dentre as diversas hipóteses relatadas na literatura para explicar o mecanismo de teratogenicidade da talidomida, encontra-se a hipótese descrita por Arlen & Wells, que sugere o envolvimento da enzima prostaglandina endoperóxido sintetase (PGHS) na bioativação do grupamento toxicofórico de (1) [Figura 3]. A PGHS é uma enzima bifuncional com atividades cicloxigenase e hidroxidase, que catalisa a formação do hidropéroxido de prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), a partir de ácido araquidônico, e a subsequente biorredução da PGG<sub>2</sub> à prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), precursora de uma família de eicosanóides com propriedades inflamatórias, hiperalérgicas e trombogênicas<sup>28</sup>.

**Figura 3.** Representação ilustrativa da participação da PGHS na formação de espécies radicais reativas de (1). (Fonte: Arlen & Wells, 1996 adaptado por Lima et al. 2001).



Esta hipótese fundamenta-se na atividade catalítica hidroxidase da PGHS. É amparada em observações experimentais, evidenciando que o tratamento de cobaias com ácido acetilsalicílico (Aspirina), um conhecido inibidor pseudo-irreversível da PGHS, é capaz de prevenir, *in vivo*, as manifestações dos efeitos teratogênicos.

### Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação antiinflamatória da talidomida envolve a inibição da expressão gênica seletiva do TNF $\alpha$  e, conseqüentemente de suas funções. O fator de necrose tumoral alfa – TNF $\alpha$  é uma potente citocina pró-inflamatória e imunoestimulatória de efeitos benéficos ou lesivos dependendo da quantidade e do tempo de produção. Sofre rápida degradação em pH fisiológico e em soluções Alcalinas.<sup>4</sup>

O mecanismo de ação da talidomida ainda não é totalmente conhecido, mas as hipóteses incluem uma diminuição dos níveis do fator de necrose tumoral (TNF), a inibição da interleucina 12 e produção e co-estimulação de linfócitos CD8 (Figura 4).<sup>4</sup>

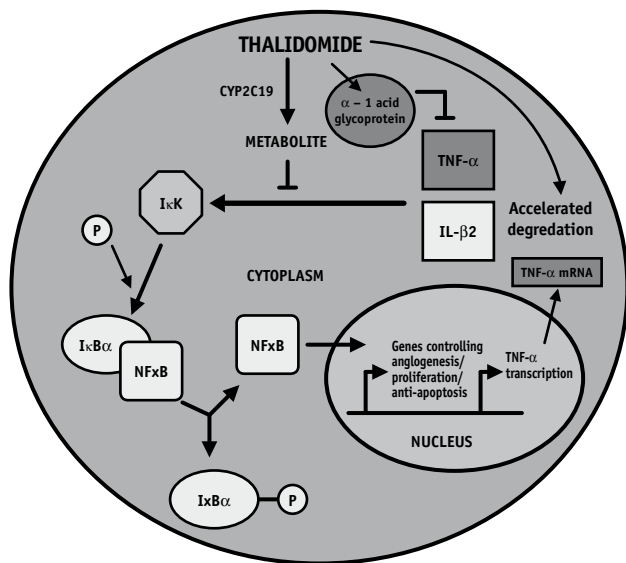
### Efeito hipnosedativo

Provavelmente são indicadas por seu anel glutarimídico. Agem envolvendo ativação do centro do sono no cérebro. Mesmo em grandes doses, não causa incoordenação ou depressão respiratória.<sup>5</sup>

### Efeito imunomodulador

Imunomoduladores são substâncias que alteram o tipo, a velocidade, a intensidade ou a duração da resposta imune. Existem adjuvantes como citocinas que são mensageiros biológicos secretados por macrófagos (monocinas) ou linfócitos (linfocinas) e que influenciam a dinâmica do sistema imune celular.

**Figura 4.** Mecanismo de ação da talidomida, relação entre o metabolismo pelo CYP2C19, IL-2 e NF Kb (Fonte: Cerny, 1987 citado por Teixeira et al. 2005).



Exemplos de citocinas são interferons, interleucinas fator inibidor de migração dos macrófagos e fator neutrófilo quimiotático.<sup>3</sup>

Em 1984, foi provado que a talidomida inibe a fagocitose em polimorfonucleares em cultura e a quimiotaxia de monócitos, sugerindo explicação para suas propriedades antiinflamatórias.

Foi demonstrado que a talidomida é dotada de um forte poder inibidor sobre o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ). O fator de necrose tumoral é uma citocina envolvida em inflamações sistêmicas e é um membro de um grupo de citocinas que estimulam a reação de fase aguda.<sup>5</sup>

O fator de necrose tumoral causa a morte apoptótica da célula, proliferação celular diferenciação, inflamação, origina tumores e replicação viral.<sup>5</sup>

O TNF $\alpha$  tem espectro de ação pleomórfico. Suas principais ações biológicas são: aumento da adesão de neutrófilos, monócitos e linfócitos ao endotélio, alteração dos mecanismos inflamatórios e microbicidas dos neutrófilos e macrófagos, estimulação dos fagócitos e outras células para produção de citocinas como IL1, IL6 e o próprio TNF $\alpha$ ; co-estimulação para ativação dos linfócitos T e produção de anticorpos pelos linfócitos B, atuação como prógenos endógenos induzindo o surgimento da febre.<sup>4,5</sup> A produção de TNF $\alpha$  ocorre nos fagócitos mononucleares linfócitos T, células citotóxicas naturais, mastócitos, queratinócitos e macrófagos dérmicos.

A talidomida, em vários estudos experimentais e clínicos, concretiza-se como potente inibidora dessa citocina de amplo espectro de ação, o que pode explicar sua utilização

em várias doenças de etiopatogenia distintas, que tem em comum o envolvimento da TNF $\alpha$ .

Existem diversos estudos e tratamentos que utilizam a talidomida em doenças imunossupressoras, câncer, lupus eritematoso, artrite reumatóide, prurido urêmico, sarcoidose, tendo como principal mecanismo de ação a inibição o fator de necrose tumoral. Por isso a grande necessidade de novos estudos e aplicações da talidomida, ressaltando também o controle na produção e distribuição desse fármaco.<sup>1</sup>

### Uso terapêutico no eritema nodoso hansênico

A talidomida não tem efeito direto contra o *Mycobacterium leprae*, mas é atualmente a terapia de primeira linha no tratamento do ENH. A reação tipo II, contexto no qual surgiram lesões do eritema nodoso, é considerada uma síndrome de imunocomplexos, envolvendo intensa resposta inflamatória em nível celular e humoral resultando em intensa ativação de células e produção de anticorpos e citocinas inflamatórias, que precisam ter sua ativação interrompida para que haja controle da reação, impedindo que o paciente fique com deformidades físicas.<sup>5</sup>

Sheskin observou resolução das lesões de ENH em período de 24 a 48 horas após iniciar o tratamento com talidomida. Outros sinais e sintomas como cefaléia, anorexia, vômitos, otite, artralgia, mialgia e hepatoesplenomegalia também reduziram. Leucocitose e Volume de hemossedimentação retornaram aos níveis normais.<sup>1,3</sup>

Níveis elevados da TNF $\alpha$  têm sido encontrados em pacientes com ENH sistêmico, com correlação positiva entre intensidade do estado inflamatório e nível TNF $\alpha$ . Após a terapêutica com a talidomida, os pacientes mostram redução dos níveis séricos de TNF $\alpha$ , redução do infiltrado dérmico de polimorfonucleares e de linfócitos T.

### REAÇÕES ADVERSAS NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE

- **Clofazimina:** hipersegmentação das lesões, diminuição do suor e da secreção lacrimal, fotossensibilidade, reação gastrointestinal.<sup>7</sup>
- **Rifampicina:** icterícia assintomática, mal estar abdominal, dor muscular e articular, alteração da função hepática, erupção Cutânea.<sup>7</sup>
- **Talidomida:** albuminúria, Alopecia, Anorexia, Alteração das funções hepáticas, diminuição do magnésio e da glicemia. Edema periférico. Edema facial. Efeito teratogênico (mais grave): membros ausentes ou defeituosos, hipoplasia ou ausência de ossos, paralisia facial, orelhas ausentes ou pequenas, olhos ausentes ou retraídos, defeitos cardíacos congênitos e anormalidades gastrointestinais e renais; sendo o período gestacional de maior risco

entre os dias 35 e 50 de gestação. Fadiga, hipotensão ortostática e tontura. Falência renal. Faringite. Impotência. Infecção. Insônia. Mal-estar. Mialgia, miastenia, fragilidade óssea e câibras musculares. Monilíase oral.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante muitas décadas a hanseníase levou seus portadores ao isolamento. Após décadas de estudos, padronizou-se um esquema poliquimioterápico. Esse esquema é válido para ambos os casos, multibacilar ou paucibacilar. O tratamento dura 4 anos, até que a micobactéria tenha sido erradicada totalmente do organismo. Apesar de o tratamento apresentar efeito desejável, alguns pacientes apresentam complicações imunológicas durante ou depois do tratamento. Essas complicações, são ocasionadas pela reação dos bacilos mortos, que ativam grande número de células de defesa, formando o eritema nodoso. Essas complicações são tratadas pela Talidomida, droga de escolha para o surgimento dos eritemas.

Durante muitos anos foi discutido o uso dessa droga, visto que apresenta diversos efeitos colaterais, principalmente em gestantes. Atualmente, as gestantes estão proibidas de usar talidomida. Mulheres em idade fértil, é necessário associar um anticoncepcional, porém ainda assim não é totalmente seguro.

Toda essa preocupação é devido a droga causar efeitos teratogênico. Porém, após a década de cinquenta e sessenta não houve mais estudos para essa doença e esse tratamento ficou limitado. Mesmo assim a talidomida é de fundamental importância para o tratamento da hanseníase, e os seus benefícios superam os riscos, possibilitando a diminuição e regressão dos eritemas nodosos hansênicos.

A necessidade de um melhor acompanhamento desses pacientes por profissionais qualificados e capacitados, diminuiria bastante o índice de infectividade da doença. É necessário também conscientização dos portadores para o tratamento regular e em casos de surgimento de lesões ou efeitos colaterais do medicamento, procurar ajuda médica. Infelizmente a falta de investimento em pesquisa para a produção de novas drogas, inviabiliza a erradicação dessa endemia nacional.

Sendo assim, a talidomida é de fundamental importância para o tratamento da hanseníase, e os seus benefícios superam os riscos, possibilitando a diminuição e regressão dos eritemas nodosos hansênicos.

## AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, professora Raquel Joane Rodrigues, a meus pais e a minha irmã pela força e confiança.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORGES, LARISSA DE GODOY; FROELICH, PEDRO EDUARDO. **Talidomida: novas perspectivas para utilização como antiinflamatório, imunossupressor e antiangiogênico.** Rev. Assoc. Med. Bras. [http://www.scielo.br/cielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302003000100041&ing=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/cielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100041&ing=pt&nrm=iso)
2. BUCKLEY C, SARKANI I, BAYAUMI AHM. **Pyoderma gangrenosum with severe pharyngeal ulceration.** J Royal Soc Med. 1997;83:881-7.
3. GOODMAN e GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 10ª ed. Rio de Janeiro;Ed McGraw Hill. 2003.
4. GUERRA JG, PENNA GO, CASTRO LCM, MARTELLI CMT, Stefani MMA. Eritema nodoso hansenico: **Atualização clínica e terapêutica.** *Anais Brasileiros de Dermatologia* 77:389-407 2002
5. HANSENÍASE. **Atividades de Controle e Manual de Procedimentos/** elaboração: Área Técnica de Dermatologia Sanitária, 2001 178p
6. International Leprosy Association. Report of the – Thechnical Forum – Paris France. 22-28 February 2002. *Int J Leprosy* v.70, p.S1-S62, 2002.
7. KNOP J, BONSMANN G, HAPPLE R *et al.* Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. *Brit J Dermatol.* v.108, p.461-466, 1983.
8. LIMA, L.M.; FRAGA, C.A.M.; BARREIRO, E.J. The rebirth of a drug: thalidomide. *Quím. Nova,* v. 24, n. 5, p.683-688 2001.
9. MARTELLI, CELINA MARIA TURCHI *et al.* Endemias e epidemias brasileiras, desafios e perspectivas de investigação científica: hanseníase. *Rev. Bras. Epidemiol.,* v. 5, n3, p.273-285, 2002.
10. MAKONKAWKEYOON, S.; LIMSON-PROBRE, R. N.; MOREIRA AL SCHAUF, V. & KAPLAN, G. Thalidomide inhibits replication of human immunodeficiency virus type 1. *Proc. Nat. Acad. Sci.* v.90, p.5974-5978, 1993.
11. NOORDEEN SK. Elimination of leprosy as a public health problem: Progress and prospects. *Bull World Helth*
12. SALES, A.M. *et al.* Double-blind trial of the efficacy of pentoxifylline vs thalidomide for the treatment of type II reaction in leprosy. *Braz J Med Biol Res,* v.40, n.2, p. 243-248, 2007.
13. SCOLLARD DM, SMITH T, BHOOPAT L, THEETRANONT C, RANGDANG S, MORENS DM. Epidemiological characteristics of leprosy reactions. *Int J Leprosy* v.62, p. 559-567. 1994.
14. TEIXEIRA, Lúcia; FERREIRA, Luciana. *Da Tragédia ao Futuro Promissor.* Porto, 2005 (Monografia Graduação em Farmácia) – Laboratório de Toxicologia, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.
15. THOMAS L, DUCROS B, SECCHI T *et al.* Successful treatment of adults's Langerhans cell histiocytosis with thalidomide: report of two cases and literature review. *Arch Dermatol.* v.129, p.1261-4, 1993.
16. VALENTINI, ATTILIO *et al.* Edema na hanseníase: aspectos clínicos e terapêuticos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* v. 32, n. 2, p.131-138, 1999.

# ACIDENTE DE TRABALHO COM RISCO BIOLÓGICO E O USO DA QUIMIOPROFILAXIA PARA HIV EM HOSPITAL DA SERRA GAÚCHA

CAMILA DE MARCO<sup>1</sup>  
PATRÍCIA BENVENUTI<sup>2</sup>  
TIANE FINIMUNDY<sup>3</sup>

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Universidade de Caxias do Sul, UCS, RS.
2. Farmacêutica, Mestre em Química Orgânica, Farmacêutica do Hospital Geral de Caxias do Sul, RS.
3. Especialista em Farmacologia Clínica, Farmacêutica do Hospital Geral de Caxias do Sul, RS.

Autor Responsável: C. Marco.  
E-mail: camisd@gmail.com

## INTRODUÇÃO

Acidentes de trabalho com materiais biológicos tem sido um problema freqüente para os profissionais da área da saúde, sendo estes expostos a muitos riscos ocupacionais. Os acidentes de trabalho apresentam-se como a concretização dos agravos à saúde dos trabalhadores em decorrência da atividade produtiva (BELEI *et al*, 1999).

Consideram-se riscos biológicos toda a probabilidade de exposição ocupacional a agentes biológicos, sendo eles: os microrganismos; as culturas de células; os parasitas; as toxinas e os príons (BRASIL, 2005).

A exposição a material biológico como o sangue ou outros fluídos orgânicos potencialmente contaminados ocorre habitualmente com o uso de materiais perfurocortantes, resultando em infecção por patógenos como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e os vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV) (SANTOS *et al*, 2002; BRASIL, 2006).

A exposição à material biológico deve ser avaliada quanto ao potencial de transmissão do patógeno, considerando o tipo de exposição, tipo e quantidade de fluído e tecido, status sorológico do paciente fonte e o status sorológico do acidentado (BRASIL, 2006).

Tipos de exposição:

- ✓ *Exposições Percutâneas*: Agulhas, bisturis e vîdrarias.
- ✓ *Exposições em mucosas*: respingos nos olhos, nariz e boca.
- ✓ *Exposições cutâneas (pele não-integra)*: contato com pele com dermatite, feridas abertas e mordeduras humanas (BRASIL, 2006; RAPPARINI *et al*, 2004, SARAMAGO, 2007).

O risco de infecção por HIV pós-exposição ocupacional percutânea com sangue contaminado é de aproximadamente 0,3% e, após exposição de mucosa, 0,09%. Porém, conforme dados estatísticos, em casos com uso de profilaxia o risco de infecção é reduzido (RAPPARINI *et al*, 2004).

Os fluídos biológicos considerados de riscos são o sangue e fluídos orgânicos contendo sangue, como suor, saliva, lágrimas, urina, fezes e vômitos (BRASIL; 2006, SANTOS *et al* 2002). Deve-se levar em conta no momento do acidente o tamanho da lesão, a presença de sangue visível no instrumento, previamente utilizadas em veia ou artérias, volume de sangue e a carga viral do paciente fonte (SARAMAGO, 2007).

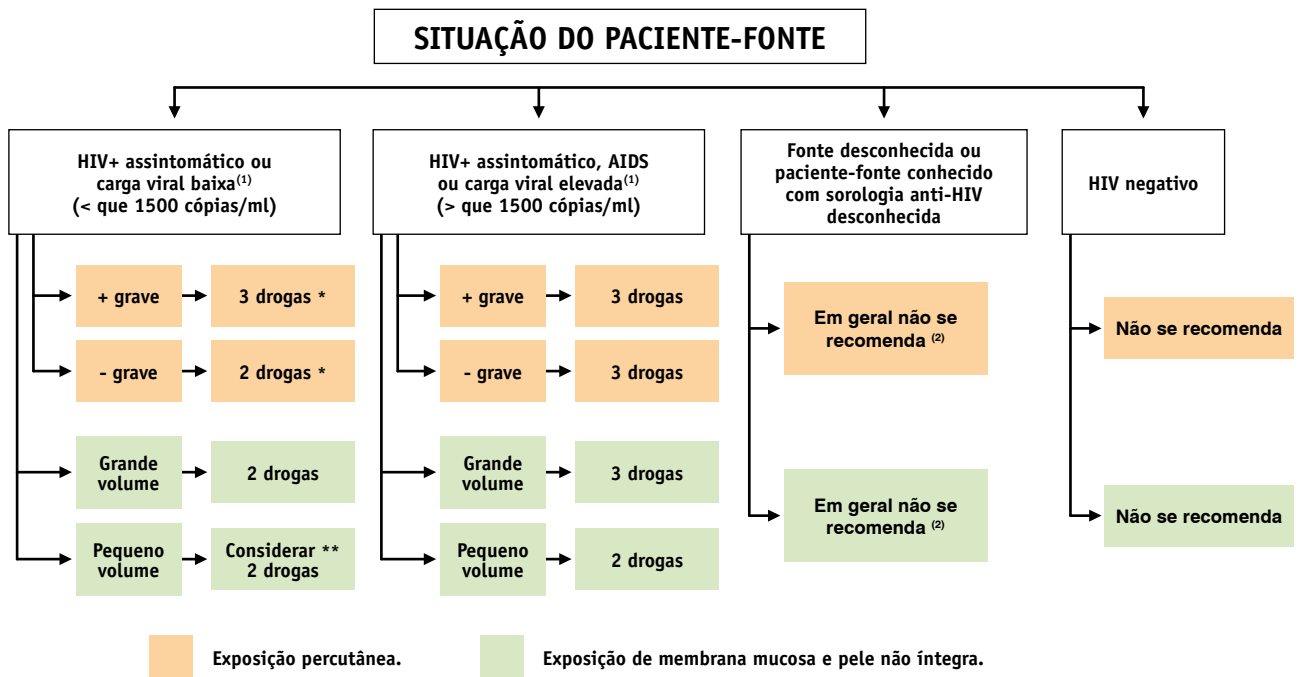
É importante o conhecimento sobre o status sorológico do paciente-fonte, se a fonte é conhecida ou desconhecida, para avaliar a necessidade de uso de anti-retrovirais pelo profissional acidentado. Quando o paciente-fonte não é conhecido, o uso de quimioprofilaxia deve ser decidido em função da probabilidade clínica e epidemiológica de infecção pelo HIV, HBV e HCV conforme fluxograma representado na tabela 1 (RAPPARINI *et al*, 2004).

Para a prevenção desses acidentes é necessário buscar alternativas que preservem os profissionais da saúde dos riscos expostos, sendo importante o conhecimento e a execução da biossegurança no local de trabalho (SÉCCO, 2003).

O objetivo deste trabalho foi analisar os acidentes de trabalho com materiais biológicos notificados entre os trabalhadores do hospital da Serra Gaúcha e a freqüência do uso de quimioprofilaxia para HIV.



**Tabela 1.** Fluxograma



agulhas com lúmen/grosso calibre, lesão profunda, sangue visível no dispositivo usado ou agulha usada recentemente em artéria ou veia do paciente  
 lesão superficial, agulha sem lúmen  
 poucas gotas de material biológico de risco, curta duração  
 contato prolongado ou grande quantidade de material biológico de risco

- (1) Estudos em exposição sexual e transmissão vertical sugerem que indivíduos com carga viral < 1500 cópias/ml apresentam um risco muito reduzido de transmissão do HIV.  
 (2) Quando a condição sorológica do paciente-fonte não é conhecida, o uso de PEP deve ser decidido em função da possibilidade da transmissão do HIV que depende da gravidade do acidente e da probabilidade de infecção pelo HIV deste paciente (locais com alta prevalência de indivíduos HIV+ ou história epidemiológica para HIV e outras DST).  
 = 2 inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (geralmente AZT+3TC).  
 = esquema de 2 drogas + inclusão 1 IP (geralmente NFV ou IND/r).

## MATERIAL E MÉTODOS

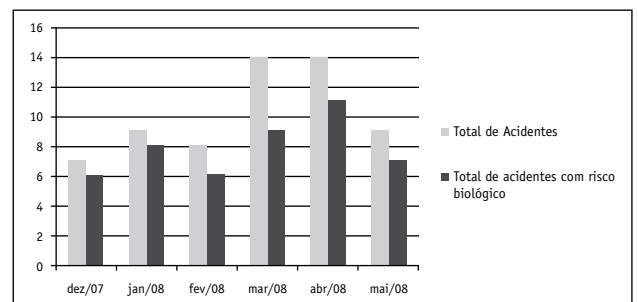
Foi realizado um estudo transversal. Os dados coletados foram retirados de fichas de registros de acidentes de trabalho com risco biológico do Serviço Especializado de Segurança e Medicina do Trabalho do hospital da Serra Gaúcha (SESMT). No período de Dezembro de 2007 a Maio de 2008.

## RESULTADOS

No período avaliado ocorreu um total de 61 acidentes de trabalho, dos quais 47 são acidentes de trabalho com riscos biológicos. A figura 1 apresenta a distribuição mensal dos acidentes.

A caracterização dos acidentados e os tipos de acidente com materiais biológicos são apresentados na tabela 2.

**Figura 1.** Acidentes de Trabalho x Acidentes Biológicos no período de Dezembro de 2007 a Maio de 2008.



Pode-se observar que houve um crescimento de acidentes biológicos no mês de Abril de 2008, isso pode ser decorrente da mudança do descarte de agulhas que foi modificado nessa época, a qual os funcionários não estavam ainda adaptados.

**Tabela 2.** Caracterização dos funcionários acidentados e tipos de acidentes com materiais biológicos (n = 47).

| Caracterização                                | Nº Funcionários |      |
|---|-----------------|------|
|   | n               | (%)  |
| <b>Idade</b>                                  |                 |      |
| 19-29 anos                                    | 33              | 70,2 |
| 30-40 anos                                    | 10              | 21,3 |
| 41-50 anos                                    | 4               | 8,5  |
| <b>Gênero</b>                                 |                 |      |
| Feminino                                      | 42              | 89,4 |
| Masculino                                     | 5               | 10,6 |
| <b>Tempo de atuação profissional no setor</b> |                 |      |
| 1-4 anos                                      | 33              | 70,2 |
| 5-8 anos                                      | 14              | 29,8 |
| <b>Funções</b>                                |                 |      |
| Técnico de Enfermagem                         | 29              | 61,7 |
| Residente                                     | 8               | 17,0 |
| Estagiário de Enfermagem                      | 2               | 4,3  |
| Auxiliar de Laboratório                       | 1               | 2,1  |
| Auxiliar de Higienização                      | 3               | 6,4  |
| Auxiliar Geral                                | 1               | 2,1  |
| Enfermeiro                                    | 2               | 4,3  |
| Químico                                       | 1               | 2,1  |
| <b>Tipos de Acidentes</b>                     |                 |      |
| Perfurocortante                               | 42              | 89,4 |
| Mordedura                                     | 1               | 2,1  |
| Respingo                                      | 4               | 8,5  |

Para a análise de aceitação da quimioprofilaxia, foi

**Tabela 3.** Frequência de uso de Quimioprofilaxia para HIV de acordo com o status sorológico do Paciente-Fonte

| Uso da Quimioprofilaxia para HIV | Paciente – fonte conhecido | Paciente – fonte desconhecido |
|----------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| SIM                              | 3 (37,5%)                  | 4 (50,0%)                     |
| NÃO                              | 0                          | 1 (12,5%)                     |
| <b>TOTAL</b>                     | <b>3 (37,5%)</b>           | <b>5 (62,5%)</b>              |

realizado o cálculo de Coeficiente de Aceitação (CAIXETA, R. B.; BARBOSA-BRANCO, 2005) representado a seguir:

Coeficiente de Aceitação:

$$C.A_c = \frac{\text{Total de pessoas que aceitaram a quimioprofilaxia}}{\text{Total de profissionais avaliados}} \times 100$$

Dos 47 funcionários que se acidentaram com riscos biológicos, apenas 8 (17%), tinha indicação de uso com anti-retrovirais para o HIV, pelo status sorológico do paciente fonte. Nos demais acidentes, os pacientes eram paciente fonte sabidamente negativos.

Dos 8 (17%) profissionais que tinha indicação de uso da quimioprofilaxia, 7 (13%) aceitaram fazer o tratamento. Um (12,5%) funcionário não aceitou fazer o uso da quimioprofilaxia, sendo necessário assinar um termo de responsabilidade.

O coeficiente do uso de aceitação da quimioprofilaxia foi de 87,5%.

A Frequência de uso de Quimioprofilaxia para HIV de acordo com o status sorológico do Paciente-Fonte está representado na Tabela 3.

Na farmácia do Hospital há o fornecimento da Quimioprofilaxia para HIV aos profissionais acidentados com materiais biológicos, com indicação de uso, para os primeiros cinco dias, o restante é retirado na Secretária da Saúde. O tratamento é para 30 dias com acompanhamento de exames.

O tratamento indicado no Hospital em estudo é a Lamivudina 3TC e Zidovudina AZT, essa associação é indicada para maioria das exposições com risco conhecido de transmissão pelo HIV (BRASIL, 2006). A associação de 3 medicamentos tem o acréscimo de um inibidor da protease (IP), principalmente o Nelfinavir ou o Indinavir/r, que são cogitados em situações de alto riscos e quando

houver possibilidade de resistência viral. Outros medicamentos anti-retrovirais podem ser indicados quando há suspeita de exposição a cepas virais resistentes, sendo necessário a avaliação criteriosa por médicos especialistas na área de infecção pelo HIV/aids (SANTOS *et al*, 2002, RAPPARINI *et al*, 2004).

## DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Verifica-se que a maioria dos acidentados são jovens (70,2%), do sexo feminino (89,4%), e com pouca experiência profissional no setor (70,2%). Os resultados encontrados estão de acordo com estudos já realizados, onde o tipo de acidente mais comum é causado por materiais perfurocortantes e a equipe da enfermagem em geral, e especialmente os técnicos de enfermagem (61,7%), são os profissionais que mais se acidentam, pois estão em contato maior com o paciente, ficando mais expostos a infecções causadas por material biológico (BELEI, 1999, BRAGA, 2000). Os residentes (17%), foram os profissionais que mais se acidentaram depois dos técnicos de enfermagem (61,7%), isto se explica devido ao hospital possuir residência em cirurgia e ao contato diário e frequente com os pacientes.

Ressalta-se que os dados apresentados podem não refletir a realidade da instituição, uma vez que foram avaliadas notificações ao SESMT e casos de sub-notificação de acidentes de trabalho são descritos no mundo todo (BRASIL, 2006). A sub-notificação de acidentes torna-se preocupante, pois de acordo com o Ministério da Saúde a profilaxia com AZT, deve ser iniciada imediatamente, dentro de no máximo duas horas após a exposição (CAETANO *et al*, 2006).

Com base na literatura pesquisada e nos resultados obtidos, o hospital deve disponibilizar aos funcionários acidentados a quimioprofilaxia expandida para casos mais graves de exposição.

Medidas devem ser tomadas para prevenção de acidentes biológicos por profissionais da saúde e para incentivar a notificação dos acidentes. Torna-se importante que a instituição continue investindo na implantação de programas de treinamentos para estimular a consciência prevencionista, garantindo a qualidade e a saúde desses trabalhadores.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELEI, A. R.; CARRILHO, M. D. M. C.; PAIVA, S. N.; GUASSI N. D.; OLIVEIRA, F.; GUARIANTE, M. D. H. M. O impacto do acidente com material biológico na vida de profissionais e alunos de um hospital universitário. **Espaço para a Saúde**, Norte do Paraná. p.01-18, 1999. Disponível (online) em: <<http://www.ccs.uel.br/espacoparasaude/v2n2/doc/acidente.htm>>. Acesso em: 15 Mai. 2008.
- BRAGA, D. **Acidente de trabalho com material biológico em trabalhadores da equipe de enfermagem do Centro de Pesquisas Hospital Evandro Chagas**. [Mestrado] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2000. 75 p.
- BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 485, de 11 de Novembro de 2005. Aprova a Norma Regulamentadora nº 32. Segurança e Saúde no Trabalho em Estabelecimento de Saúde. Diário Oficial da União, Poder Executivo, de 16 de Novembro de 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Exposição a materiais biológicos**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 76 p. Disponível (online) em: <<http://www.riscobiologico.org>>. Acesso em: 20 Mai. 2008.
- CAETANO, J. A., SOARES, E., BRAQUEHAIS A. R., ROLIM, K. A. C. **Acidente de trabalho com material biológico no cotidiano da enfermagem em unidade de alta complexidade** Enfermeria global, 2006, n.9, ISSN 1695-6141
- CAIXETA, R. B.; BARBOSA-BRANCO, A. **Work-related accidents in health care workers from public hospitals in Brasilia, Brazil, 2002/2003**. *Cadernos de Saúde Pública*, 2005, v.21, n.3.
- RAPPARINI, C.; VITÓRIA, A. A. M.; LARA, R. T. L. **Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e hepatites B e C**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 56p. Disponível (online) em: <<http://riscobiologico.org>>. Acesso em: 20 Mai. 2008.
- SANTOS, P. T. S.; SILVA, C. R. C.; KOMATSU, K. N.; GOLDGRUB. N. **Exposição Ocupacional**. 32 p. 2002. Disponível (online) em: <<http://ww2.prefeitura.sp.gov.br>>. Acesso em: 18 Jun. 2008.
- SARAMAGO, P. L.A.; JAFELICE, M.S.R.; BORGES, S.A. **Uma abordagem Fuzzy para a exposição Ocupacional causada pelo HIV**. *Famat em revista*, 2007, n.8. Disponível (online) em: <<http://www.famat.ufu.br>>. Acesso em 21 Jun. 2008.
- SÊCCO, O.S.I.; GUTIERREZ, R.P.; MATSUO, T.; ROBAZZI, C.C.L.M. A equipe de Enfermagem de Hospital Escola Público e os Acidentes de Trabalho com Material Biológico. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, 2003. Londrina, v. 24 p.21-36.

# CONSEQUÊNCIAS DA AÇÃO DO VÍRUS DA DENGUE NO ORGANISMO HUMANO

EDSON SILVA<sup>1</sup>  
ELISSA GONÇALVES DE OLIVEIRA E SILVA<sup>2</sup>

1. Farmacêutico-bioquímico, Mestre em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, DF.
2. Farmacêutica, Graduada pela UNIMEP, SP em Análises Clínicas pela UEPG, PR.

Autor responsável: E. Silva.  
E-mail: ed-sonolisil@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A OMS adverte que cerca de 2,5 bilhões de habitantes corre risco de contrair o dengue. São mais de 100 milhões de casos por ano. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde, em um levantamento feito em julho de 2007, mais de 100 países são considerados endêmicos.

Em 1996, 1.753 municípios foram infestados pelo *Aedes Aegypti*, em 2006 já eram 3.970 municípios brasileiros com a presença do vetor transmissor do dengue, (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Em 2007, 79% dos 559.954 casos suspeitos registrados em todo o país tiveram incidência de outubro a abril, (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Também desse total, 1.541 foram confirmados como dengue hemorrágica, doença que matou 158 pessoas no ano passado, resultando numa taxa de mortalidade de 10,2%. Os estados que mais incrementaram as taxas de 2007 foram Mato Grosso do Sul, Paraná, São Paulo, Rio e Pernambuco. O número de contaminações e mortes por dengue hemorrágica vem aumentando no país por causa da circulação dos três sorotipos da doença, desde 2002, quando o tipo 3 foi introduzido no país; em 2007 se contabilizou a segunda maior incidência dos últimos trinta anos no continente.

O dengue é hoje a principal doença re-emergente no mundo. Na ausência de uma vacina preventiva eficaz, de tratamento etiológico e quimioprofilaxia efetivos, o único elo vulnerável para reduzir a sua transmissão é o mosquito *Aedes aegypti*, seu principal vetor, (TAUIL, 2002).

Nas décadas de 1950 e 1960, o Brasil e mais 17 países das Américas conseguiram eliminar o *Aedes aegypti* de seus territórios, depois de um extenso trabalho comandado pela Organização Panamericana de Saúde. A estratégia utilizada foi a de uma campanha nacional, centralizada, verticalizada, com estruturação militar, onde a disciplina e a hierarquia eram características marcantes. Porém, a partir de uns poucos países que não obtiveram o mesmo êxito, o Brasil enfrentou centenas de re-infestações, as quais foram detectadas precocemente e eliminadas. Essa realidade não foi mantida, e o mosquito voltou a se desenvolver no país. Em 1976, foi detectada uma infestação que não pôde ser eliminada, disseminando-se para outros es-

tados como o Rio Grande do Norte e o Rio de Janeiro. Daí, o *A. aegypti* re-infestou todas as Unidades da Federação e atualmente já foi detectado em quase 4 mil municípios. Hoje, considera-se praticamente impossível erradicá-lo, levando em conta o elevado crescimento da população, a ocupação desordenada das áreas urbanas, onde o mosquito se desenvolve, e a falta de infra-estrutura dos grandes centros.

Outro vetor transmissor de dengue no Sudeste Asiático, existente no Brasil desde 1986, importado por meio dos porões de navios de minério de ferro que aportavam em Tubarão no Espírito Santo, é o *Aedes albopictus*, até agora não encontrado naturalmente infectado no país. Possui uma valência ecológica bem mais ampla que o *A. aegypti*, sendo encontrado também em ambiente silvestre, não passível, portanto, de eliminação.

Os objetivos do controle do dengue devem ser estabelecidos com base nos conhecimentos científicos e técnicos disponíveis. Assim, não sendo possível evitar casos de dengue em áreas infestadas pelo *A. aegypti*, é possível prevenir epidemias de grandes dimensões por meio do aprimoramento da vigilância epidemiológica, e é possível e factível reduzir a letalidade da doença, dos níveis atuais de 5 a 6% para cerca de 1% das formas graves, (TAUIL, 2002).

## VÍRUS

Ser vivo microscópico e acelular formado por uma molécula de ácido nucléico (DNA ou RNA), envolta por uma cápsula protéica. Apresenta-se sob diferentes formas: oval, esférica, cilíndrica, poliédrica ou de bastonete. Por ser incapaz de realizar todas as funções vitais, é sempre um parasita celular, ou seja, necessita de um animal, planta ou bactéria para multiplicar-se e desenvolver-se. Ao se reproduzir dentro de uma célula, acaba por lesá-la. Na reprodução, qualquer modificação no DNA provoca uma mutação, gerando novos tipos de vírus. O tratamento de uma infecção viral geralmente é restrito apenas ao alívio dos sintomas, com o uso de analgésicos e antitérmicos para diminuir a dor de cabeça e reduzir a febre. Há poucas drogas que podem ser usadas no combate de uma infecção viral,



pois ao destruírem o vírus acabam por destruir também a célula. Quase todas as doenças causadas por vírus podem ser prevenidas com vacinas.

## O VIRUS DA DENGUE

Dengue é uma doença viral sistêmica que ocorre de forma epidêmica em áreas tropicais e subtropicais da Ásia, Américas e África. Os quatro sorotipos de vírus da dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4) são agentes etiológicos da dengue e da dengue hemorrágica, mas apenas os sorotipos DEN-1, 2 e 3 são encontrados no Brasil. Eles pertencem ao gênero **Flavivirus**, da família Flaviviridae. O *Aedes aegypti* é o principal vetor e verdadeiro reservatório.

Após serem inoculados através da picada do mosquito, os vírus do dengue fazem uma primeira replicação em células musculares estriadas, lisas e fibroblastos, bem como em linfonodos locais. Seguindo tal multiplicação, tem início uma viremia, disseminando-se por todo o organismo. Os vírus podem circular livres, no plasma ou no interior de monócitos/macrófagos, (SCHLESINGER, 1986). Sabe-se que os vírus do dengue têm tropismo por essas células fagocitárias, as quais são os maiores sítios de replicação viral, (KURANE & EENNIS, 1992).

De acordo com o infectologista VICENTE VAZ, 2002, após a picada do mosquito, o vírus alcança algumas células específicas (leucócitos), onde ocorre a multiplicação viral, que é intensa nos seis primeiros dias de doença. Vários órgãos podem servir de local de multiplicação, como rins, fígado e baço. Não há seqüelas próprias da infecção pelo vírus do dengue. No entanto, algumas conseqüências das formas graves, como a queda de pressão arterial, podem provocar insuficiência renal, infarto agudo do miocárdio em pessoas previamente doentes e outras complicações que têm potencial de estabelecer seqüelas. A dengue pode causar inflamação do cérebro chamada encefalite, como também pode atingir o músculo cardíaco e o fígado.

Os sintomas gerais do dengue com febre e mal-estar surgem após período de incubação de dois a sete dias, coincidindo com a viremia. Esses sintomas relacionam-se a níveis séricos elevados de citocinas liberadas por macrófagos ao interagirem com linfócitos T (LT) *helper* ativados. Observam-se altos teores séricos de interleucina-2 (IL-2) e de seu receptor solúvel, de CD4 solúvel, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) que se mantêm elevado até a convalescença, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e o fator de ativação de plaquetas (PAF). A leucopenia e a discreta e transitória depressão medular que se apresentam nesses casos, também, relacionam-se aos altos teores de citocinas macrofágicas. As mialgias são conseqüentes, em parte, à multiplicação viral no próprio tecido muscular e são acometidos, inclusive músculos oculomotores, sendo responsáveis pela cefaléia retroorbitária que muitos pacientes apresentam, (SCHLESINGER, 1986; KURANE & EENNIS, 1992; MONATH & HEINZ, 1996).

## TIPOS DE DENGUE – ASPECTOS CLÍNICOS

A febre do dengue, nas formas indiferenciada e clássica é autolimitada e o desaparecimento da doença coincide com o aparecimento de vigorosa resposta imune.

A maioria dos casos de dengue é autolimitada, cursando com quadro inespecífico de febre, mal-estar e fraqueza. Mais caracteristicamente, intensa dor muscular e cefaléia retro-ocular podem ocorrer, com ou sem *rash* cutâneo. Laboratorialmente, aumento de enzimas hepáticas, leucopenia e plaquetopenia são alterações compatíveis, mas não específicas do dengue, ( TSAI et all, 2005).

Forma assintomática: nesta forma da doença, os sintomas não são perceptíveis nem causam transtornos ao paciente. As estimativas indicam que, durante em uma epidemia de dengue, ocorre um caso assintomático para cada cinco casos sintomáticos.

Forma indiferenciada: é facilmente confundida com uma gripe simples. Como os sintomas são leves, muitos pacientes nem sequer procuram orientação médica. Na maior parte das vezes, a evolução da doença acontece sem maiores complicações.

Formas atípicas: além dos sintomas clássicos, a dengue pode manifestar-se com formas clínicas atípicas, simulando outras doenças. É o que acontece na hepatite pelo vírus da dengue, que se manifesta com febre, dor abdominal e vômitos, sendo muito parecida com outras hepatites virais. Outra manifestação, embora muito rara, pode afetar o sistema nervoso central ou os nervos periféricos. Essas formas podem aparecer durante a evolução da doença ou no período de recuperação.

Dengue clássica: começa normalmente com febre alta, dor de cabeça, dor e/ou ardência nos olhos, dor no corpo e, algumas vezes, nas articulações. Por volta do terceiro ou quarto dia surgem manchas vermelhas pelo corpo, que coçam quando começam a desaparecer. São mais comuns nas extremidades, mas costumam aparecer com freqüência no corpo todo. Também pode ocorrer dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. A febre na dengue clássica persiste por período de dois a sete dias com cefaléia intensa, mialgia, artralgia e dor retro-orbital, (LUPI et all, 2007). Na fase de recuperação, o doente pode apresentar fraqueza e depressão por até dois meses. Na dengue clássica, embora não seja comum, podem ocorrer sintomas hemorrágicos leves, como sangramentos nas gengivas e no nariz.

Febre hemorrágica da dengue: os sintomas iniciais se parecem com os da dengue clássico, com uma febre que dura de dois a sete dias, e depois baixa de repente. A principal manifestação da doença é a grande queda do número de plaquetas (responsáveis pela coagulação do sangue). Isto só pode ser detectado através de exames. Com isso, podem aparecer pontinhos roxos pelo corpo (petéquias) e hemorragias na gengiva, no nariz, no útero e no sistema digestivo. Alterações cutâneas incluem diversos achados como erupção morbiliforme que pode ser pruriginosa e que gera descamação residual, algumas manifestações hemorrágicas

discretas como epístaxe, petéquias e sangramento gengival. Extravasamento capilar de plasma é responsável pela hemoconcentração e trombocitopenia observadas e que caracterizam a dengue hemorrágica. Manifestações cutâneas da dengue hemorrágica incluem lesões hemorrágicas disseminadas como petéquias e equimoses, mas também instabilidade hemodinâmica com pulso filiforme, pressão arterial convergente, extremidades frias, confusão mental e choque. Se não for tratada, a febre hemorrágica pode desenvolver complicações e levar à morte. Por isso, é fundamental que o doente procure assistência médica caso ocorra qualquer sintoma mais grave da doença, (LUPI et al, 2007).

Já, segundo KLEBER LUZ, 2008, infectologista do Rio Grande do Norte, a dengue hemorrágica leva em média dez dias. Mas os riscos de uma complicação para o paciente são maiores. Além de todos os sintomas da dengue clássica – dor de cabeça, dor no corpo, febre e vômito – na hemorrágica, o doente apresenta febre alta (de 40 a 41 graus), fragilidade nos vasos capilares (que resultam em manchas vermelhas na pele), diminuição de plaquetas, acúmulo de água no abdomen e na pleura.

As formas mais graves incluem a síndrome do choque por dengue e a dengue hemorrágica. O choque é decorrente de importante alteração da permeabilidade capilar e grande extravasamento de plasma para sítios extravasculares, e está associado à ativação imune com elevados níveis séricos de receptor de fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF), interleucina (IL)-8 e outros fatores.

A dengue hemorrágica desenvolve-se, em geral, em conjunto com choque e ocorre após período de dois a sete dias após defervescência. Clinicamente, não é possível distinguir aqueles pacientes que vão evoluir com a forma hemorrágica daqueles com manifestação autolimitada, (BRASIL. Ministério da Saúde. Combate a dengue).

Para o médico cubano ERIC MARTINEZ TORRES, 2008, do Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, em Havana, o período mais perigoso da doença é quando a febre baixa. Em crianças, isso acontece entre o terceiro e o quinto dia da doença, e em adultos, entre o terceiro e o sexto dia. “Primeiro, o doente passa pela fase febril, que dura de dois a três dias. Depois entra na fase crítica, que vai de 24 horas a 48 horas após a febre baixar. A fase da convalescença, que vem depois da fase crítica é quando há o risco de uma recaída. Não sendo tratado adequadamente, paciente pode morrer num período de dez a 24 horas. Nesta fase o risco de vida é muito maior”, destaca o especialista.

### **FISIOPATOLOGIA DA DENGUE HEMORRÁGICA**

A dengue hemorrágica é manifestação rara e ocorre quase que exclusivamente em pacientes com experiência anterior, sugerindo fisiopatologia associada a hiper-resposta imune mediada por anticorpos heterólogos. Aumento de TNF- $\alpha$ , IL-2 $\beta$ . e CD8 solúvel sugerem hiperativação de células CD4 e CD8 de memória. Há evidência de hiperexpressão de receptores Fc e antígenos MHC classes I e II e aumento

sérico de vários mediadores inflamatórios como consequência de lise de células endoteliais e mononucleares. O resultante da hiper-resposta imunológica é uma combinação de vasculopatia e coagulopatia de consumo. A diátese hemorrágica da dengue é causada por vasculopatia, trombocitopenia e coagulopatia leve, que são responsáveis pelos sangramentos cutâneos e mucosos, (ISARANGKURA et al, 2004). O aumento da fragilidade vascular é provavelmente decorrente da ação direta do vírus, que já ocorreria na fase de viremia ou estágio inicial febril.

### **ALTERAÇÕES DA COAGULAÇÃO**

Durante o período febril, observam-se reduções variáveis da atividade de diferentes fatores da coagulação, como fibrinogênio, fator V, fator VII, fator VIII, fator IX e fator X, além da antitrombina e da  $\alpha_2$ -antiplasmina. Essas alterações justificam os prolongamentos discretos do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada. São descritas elevações das concentrações dos produtos de degradação do fibrinogênio/fibrina (PDF) e dos dímeros-D, afirmam CHUANSUMRIT & TANGNARARATCHAKIT, 2006. Em decorrência dessas alterações da hemostasia, o uso do ácido acetilsalicílico, de antiinflamatórios não-hormonais e administração de grandes quantidades de expansores de volume (Dextran 40 e Haemacel) são considerados fatores de risco para sangramentos, (WILDER-SMITH & SCHWARTZ, 2005).

### **IMUNIDADE E INFLAMAÇÃO**

De acordo com LEVI & VAN DER POOL, 2005, não são bem compreendidos os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da doença hemorrágica grave, porém é aceito que uma infecção secundária por outro sorotipo seja o principal fator de risco para a ocorrência da dengue hemorrágica e da síndrome do choque da dengue. Anticorpos de uma infecção prévia com reatividade cruzada, mas não neutralizantes, ligam-se ao novo sorotipo, aumentando sua captação por monócitos e macrófagos, resultando em amplificação da cascata de citocinas e ativação do complemento. Contudo, como somente de 2% a 4% dos indivíduos com uma segunda infecção desenvolvem doença grave, o incremento dependente de anticorpos não pode isoladamente explicar o processo total. Observam-se diferenças em anticorpos, citocinas e respostas de células T entre pacientes com a forma não complicada e aqueles com as formas complicadas. Existem muitas evidências interligando a inflamação com a coagulação, sendo as principais interfaces o fator tecidual (FT), o sistema da proteína C e o sistema fibrinolítico. Durante o processo inflamatório as plaquetas podem ser diretamente ativadas por endotoxinas, pela trombina e por mediadores inflamatórios, como o fator ativador de plaquetas. As plaquetas ativadas ao expressar a P-seletina irão mediar a adesão plaquetária ao endotélio e leucócitos. Essa ligação das plaquetas ativadas aos neutrófilos e células mononucleares causa ativação do fator

nuclear B, aumentando a expressão de FT pelos monócitos. Durante o processo inflamatório grave, as concentrações de antitrombina estão marcadamente reduzidas por menor síntese, degradação por elastase dos neutrófilos ativados e consumo. O sistema da proteína C também é bloqueado, uma vez que a expressão endotelial da trombomodulina encontra-se reduzida por ação do TNF- $\alpha$  e da IL-1 $\beta$ . O TNF- $\alpha$  – e a IL-1 $\beta$  também têm papel na regulação dos inibidores e ativadores do plasminogênio. As citocinas promovem a secreção de tPA e uPA dos seus sítios de estoque nas células endoteliais. Contudo, esse aumento da ativação fibrinolítica é contrabalançado por aumento retardado e mantido do PAI-1, conforme estudo de LEVI & VAN DER POOL, 2005.

### **CUIDADOS COM O USO DE MEDICAMENTOS**

Pacientes com dengue, mesmo a forma clássica, podem apresentar queda do número de plaquetas, que é um dos elementos responsáveis pela coagulação do sangue, e esses medicamentos que contêm ácido acetilsalicílico atrapalham a função das plaquetas. Assim, se associarmos uma queda do número de plaquetas a um mau funcionamento das mesmas, aumenta o risco de sangramentos. Por essa razão não deve ser utilizado nenhum medicamento que provoque mau funcionamento das plaquetas (dificuldade de agregação das mesmas), como antiinflamatórios (diclofenaco, cetoprofeno), anticoagulantes e outros medicamentos, alerta o infectologista VICENTE VAZ, 2002, professor da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (UPE).

### **SEQUELAS DESENCADEADAS PELO VÍRUS DO DENGUE**

Pacientes que contraem dengue mesmo nas formas mais brandas podem ter o estado de saúde agravado e até morrer por outras doenças que surgem em alguns casos como complicações. As seqüelas provocadas pelo vírus transmitido pelo *Aedes aegypti* vão desde hepatite, insuficiência renal a agravamento de problemas cardíacos e até distúrbios neurológicos. As complicações podem surgir com um quadro de dengue clássica ou hemorrágica. Ou seja, além dos sintomas conhecidos, como febre, dor no corpo, surgem diversos outros quadros. Conforme informes de especialistas, estes quadros podem ter relação com uma resposta exacerbada do sistema de defesa do organismo.

Segundo o infectologista VICENTE VAZ, 2002, pacientes idosos, portadores de doença coronariana (angina do peito) ou de diabetes e aqueles que possuem próteses cardíacas têm maiores riscos de desenvolver complicações graves com a dengue.

“Todo mundo acha que a dengue clássica é uma doença de sete dias. Mas na verdade, ela dura 90 dias. Depois do período crítico, o paciente entra no período de convalescença. Ele ainda está muito fraco e sofre com queda de cabelo, irritabilidade, baixa produtividade e, nas crianças, dificuldade de aprendizado. O paciente que teve dengue ainda deve permanecer em repouso por mais duas semanas,

evitar se cansar e fazer exercícios físicos, para se recuperar mais rapidamente”, explica o infectologista KLEBER LUZ, 2008, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

O período médio de incubação da doença é de sete dias, com algumas variações. O tempo de recuperação é ainda mais variado e depende da forma clínica, intensidade da doença, idade do paciente, outras doenças associadas. A recuperação pode levar dias ou semanas. Como toda infecção viral, a dengue é uma doença que causa algum grau de imunodepressão temporária. Há risco de que outras infecções surjam após um episódio de dengue, porém não é comum, (VAZ, 2002).

Alterações cutâneas incluem diversos achados como erupção morbiliforme que pode ser pruriginosa e que gera descamação residual, algumas manifestações hemorrágicas discretas como epístaxe, petéquias e sangramento gengival. Manifestações cutâneas da dengue hemorrágica incluem lesões hemorrágicas disseminadas como petéquias e equimoses, (LUPI et all, 2007).

Atualmente o Ministério, em seus manuais clínicos, inclui os casos neurológicos em uma classificação chamada dengue com complicações, onde aparecem também problemas hepáticos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais associados à doença. “Já temos observado essas mudanças. É um quadro possível de ocorrer, está descrito em literatura. Entre as complicações, todas temporárias, as pessoas tiveram problemas para comer, andar e falar”, declarou a gerente da Vigilância Epidemiológica de Goiás, MAGNA MARIA DE CARVALHO, 2008.

Entre 2004 e 2005 o Ministério da Saúde identificou, em Rondônia, 51 pacientes com problemas neurológicos relacionados à dengue e destacou, em nota técnica, que diferentemente dos relatos comuns dos livros médicos, os casos não foram isolados, mas apareceram aglomerados durante uma epidemia da doença. Estudo do serviço de Neurologia do Hospital da Restauração, em Recife, apontou que, em 2002, 34 pessoas tiveram quadros neurológicos após a infecção por dengue, o terceiro registro deste tipo de problema no país desde 1987.

Para Luiz HIDELBRANDO PEREIRA DA SILVA, 2008, do Instituto de Patologias Tropicais de Rondônia e um dos maiores especialistas em doenças tropicais, os quadros indicam que a alta circulação do vírus propiciou mutações do microorganismo, tornando-o mais agressivo. Normalmente o vírus prejudica todos os vasos sanguíneos do corpo, mas nesses casos acabaria prejudicando gravemente também aqueles que irrigam áreas do cérebro que comandam os movimentos, por exemplo. “Os sintomas neurológicos denotam uma evolução do vírus. É um sinal de que o processo epidêmico continua”.

Segundo o diretor de Vigilância em Saúde de Mato Grosso do Sul, EUGENIO BARROS, 2008, com a entrada do sorotipo 3 do vírus da dengue no Estado em 2007 foi registrado uma severidade maior da doença, com mais internações, e também com os quadros neurológicos e de acometimento das vísceras. A conta sobre o total de ma-

nifestações neurológicas, afirma Barros, não está fechada porque demanda investigação. “Muitos casos acabam sendo atendidos por serviços de neurologia e o neurologista não notifica. Fomos atrás e verificamos situações de paralisia facial, alterações no caminhar”. Tailândia, Indonésia, China, Malásia, Austrália e Índia já registraram complicações semelhantes.

Paralisia flácida, dormências, dores musculares de instalação aguda, discreta alteração da sensibilidade nos membros inferiores, abolição dos reflexos. Esses são os sintomas da Síndrome de Guillain-Barré, atualmente, a causa mais comum de paralisia aguda generalizada. Esta doença é também o objeto de pesquisa do grupo coordenado por MARZIA PUCIONI SOHLER, 2003, doutora responsável pelo Laboratório de Líquido Cefalorraquidiano do Serviço de Patologia Clínica no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCCF/UFRJ), e por JOSÉ MAURO PERALTA, doutor em Imunologia e chefe do Laboratório de Imunoserologia do Instituto de Microbiologia da UFRJ. Revela que “a infecção pela dengue pode ser oligossintomática, o que dificulta o diagnóstico das manifestações neurológicas associadas a esta infecção, inclusive da Síndrome de Guillain-Barré”. Ainda assim, os estudos indicaram a necessidade de, nas áreas endêmicas, avaliar através de testes imunológicos os casos de dengue como possível fator precipitante da síndrome. Iniciado em 2003, após uma epidemia de dengue no Rio de Janeiro no ano anterior, MARZIA revela que o estudo foi incentivado pela suspeita de que a infecção viral podia ser precipitante da síndrome de Guillain-Barré.

*Síndrome de Guillain-Barré é uma doença inflamatória das raízes nervosas de instalação aguda e que ocorre em todas as idades, sendo predominante entre 16 a 25 anos e entre 45 a 65 anos. Evolui em cerca de sete a dez dias, segue por uma fase de estabilidade, de duas a quatro semanas e, finalmente, a recuperação, de duas a três semanas. Segundo José Mauro, o indivíduo fica na cama, paralisado devido a uma fraqueza muscular que o impede de se sustentar em pé. As seqüelas do tipo paralisias e atrofia muscular podem ocorrer. Os casos de pior prognóstico são aqueles que evoluem com a paralisia ascendente e com o comprometimento dos nervos cranianos inferiores.*

Especializada em complicações neurológicas provocadas pela dengue, a médica CRISTIANE NASCIMENTO SOARES, 2008, alerta que alguns distúrbios são ainda mais graves. O vírus, por exemplo, pode desencadear a Síndrome de Guillain-Barré: a pessoa produz anticorpos que atacam os seus nervos, causando paralisias. Quando alguém contrai dengue, produz anticorpos para combater o vírus. Nessa síndrome, o corpo continua a produzir anticorpos que atacam os nervos sem reconhecê-los como parte do organismo. Nos casos mais graves, a síndrome leva à morte por asfixia.

O crescimento dos casos de dengue em várias partes do Brasil preocupa cardiologistas para o aumento dos riscos cardíacos devido a doença. Segundo o cardiologista CARLOS SERRANO JUNIOR, 2007, do Instituto do Coração (Incor), “jamais se discutiram no país os efeitos da dengue sobre o coração” e acredita que há necessidade imediata de explicar

os riscos para a população em geral a fim de evitar piores conseqüências. Segundo ele, vários milhares de pacientes com problemas cardiovasculares tomar anticoagulantes e antiagregantes, aspirina principalmente, e esses medicamentos podem levar a resultados extremamente negativos, quando ministrados em presença de um vírus cujo efeito mais temido é causar hemorragias, eventualmente mortais. A preocupação de Serrano não é apenas com o efeito hemorrágico da dengue, ele lembra que, como qualquer vírus, o da dengue pode levar à quadros de miocardite (inflamação do miocárdio), e também por isso os cardiologistas e pacientes precisam estar preparados.

Já o cardiologista ANTONIO CARLOS TELL, 2008, explica que a dengue pode desencadear insuficiências no coração de pacientes que já tinham as funções comprometidas, mas ainda não haviam desenvolvido cardiopatias. No caso de pessoas já portadoras de doenças cardíacas, deve ser suspenso o uso de aspirinas ou outros anticoagulantes para evitar o risco de hemorragias.

O infectologista da UFRJ e presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações, EDMILSON MIGOWSKI, 2008, estima que de 80% a 100% dos doentes desenvolvem lesões no fígado, já que este é um dos órgãos onde o vírus se reproduz no organismo. Ingestão descontrolada de remédio pode agravar casos O consumo indiscriminado de paracetamol para combater os sintomas ou o abuso de álcool pode comprometer o funcionamento do órgão. O especialista recomenda que quem teve dengue evite bebidas alcoólicas por pelo menos dez dias. Quando as funções hepáticas estão comprometidas, o paracetamol e o álcool podem acabar sendo processados por uma enzima conhecida como citocromo P-450, que produz toxinas prejudiciais ao organismo.

As insuficiências renais podem estar associadas à desidratação provocada pela doença. Isto porque a perda de líquidos reduz a capacidade do doente de eliminar as toxinas pela urina. O problema, porém, não pode ser identificado nos hemogramas feitos para o diagnóstico da doença. Para isso são necessários exames complementares.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho foi desenvolvido no intuito de agrupar informações dispersas sobre as sequelas desse grande mal que assola o nosso Brasil, o vírus da dengue. Prejuízo econômico para o país, financeiro para as famílias, prejuízo para a saúde dos infectados. O vírus da dengue não consegue realizar todas as funções vitais. Necessita de outro ser vivo para desenvolver-se, e nesse processo de reprodução acaba por lesar a célula parasitada. Para muitos, quando não o levam a óbito, pela febre hemorrágica da dengue, deixa danos ainda não bem esclarecidos pela ciência. É certo que causa uma certa imunodepressão que leva a quadros dos mais diversos, de acordo com os estudiosos referenciados. Queda de cabelo, irritabilidade, depressão, baixa produtividade e, nas crianças, dificuldade de aprendizado; erupção morbili-



forme que pode ser pruriginosa e com descamação residual; insuficiência hepática, lesões no fígado, insuficiência renal, agravamento de problemas cardiovasculares, gastrointestinais e distúrbios neurológicos; miocardites, paralisia facial e alterações no caminhar. Paralisia flácida, dormências, dores musculares de instalação aguda, discreta alteração da sensibilidade nos membros inferiores, abolição dos reflexos. O vírus prejudica todos os vasos sanguíneos do corpo, incluindo aqueles que irrigam áreas do cérebro que comandam os movimentos. No norte e nordeste levantou-se a hipótese do surgimento de uma "dengue neurológica", no Mato Grosso do Sul a "dengue visceral". Os assuntos aqui apresentados demonstram a necessidade urgente do modo de avaliação da dengue pelos órgãos de saúde. Mesmo as mais brandas representam um malefício à saúde humana, mormente quando os estudiosos anunciam uma evolução do vírus da dengue.

## AGRADECIMENTOS

A minha esposa, Eneida Gonçalves de Oliveira e Silva, pelo amor e incentivo; à filha Elissa G. de Oliveira e Silva, pela colaboração e dedicação a esse trabalho; aos filhos Estela e Eduardo pela compreensão e carinho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARROS E. Estados registram casos de dengue neurológica – O Estado de São Paulo, 28 de janeiro de 2008. [acesso em 11 de maio de 2008]. Disponível em: <http://www.estado.com.br/editorias/2008/01/28/ger-1.93.7.20080128.1.1.xml>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Combate a dengue. [acesso em 10 de maio de 2008]. Disponível em URL: <http://portal.saude.gov.br>.
- CARVALHO, M. M. Estados registram casos de dengue neurológica – O Estado de São Paulo, 28 de janeiro de 2008. [acesso em 20 de abril de 2008]. Disponível em: <http://www.estado.com.br/editorias/2008/01/28/ger-1.93.7.20080128.1.1.xml>
- CDC. Division of Vector-Borne Infectious Diseases. Dengue fever. [acesso em 12 de maio de 2008]. Disponível em: (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/dengue/index.htm>)
- CHUANSUMRIT A, TANGNARARATCHAKIT K. Pathophysiology and management of dengue hemorrhagic fever. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. v.8 (Suppl 1), p.3-11, 2006.
- ISARANGKURA P, MAHASANDANA C, CHAUNSUMRIT A, ANGCHAI-SUK-SIRI P. Acquired bleeding disorders: the impact of health problems in the developing world. *Haemophilia*. v.10 (Suppl. 4), p.188-95, 2004.
- KURANE I & EENNIS FE. Immunity and immunopathology in dengue virus infections. *Semin Immunol* v.4, p.121-127, 1992.
- LEVI M, VAN DER POOL T. Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med.*; v.15, n.7, p.254-9. 2005.
- LUPI O, CARNEIRO CG & COELHO ICB – VOLUME 82 – nº. 4: Educação médica continuada. Manifestações mucocutâneas da dengue, 2007. [acesso em 14 de maio de 2008]. Disponível em: [http://www.anaisdedermatologia.org.br/artigo.php?artigo\\_id=10593](http://www.anaisdedermatologia.org.br/artigo.php?artigo_id=10593).
- LUZ, K. & TORRES EM. El Salvador não tem mais mortes por dengue – G1> edição Rio de Janeiro, 28/04/2008. [acesso em 08 de maio de 2008]. Disponível em: <http://g1.globo.com/Noticias/Rio/0,,MUL429119-5606,00.html>
- MALAVIGE GN, FERNANDO S, FERNANDO DJ, SENEVIRATNE SL. Dengue viral infections. *Postgrad Med J*. v.80, p.588-601, 2004.
- MIGOWAKI E. Dengue pode provocar seqüelas, o globo, 7 de abril de 2008. [acesso em 12 de maio de 2008]. Disponível em: <http://oglobo.globo.com/rio/mat/2008/04/07/dengue>
- MONATH TP & HEINZ F. Flaviviruses. In: FIELDS BN; KNIPE DM & HOWLEY PM, eds. *Virology*, Lippincott – Raven, Philadelphia, p.961-1034, 1996.
- MONATH TP. Pathology of the Flaviviruses. In: SCHLESINGER S & SCHLESINGER M, eds. *The Togaviridae and Flaviviridae*, Plenum Press, New York, p. 375-424, 1986.
- SERRANO JUNIOR C. Saúde: Dengue aumenta riscos de doenças cardíacas – Notícias sobre a dengue no Brasil, 7 outubro 2007. [acesso em 1 de maio de 2008]. Disponível em: <http://www.combateadengue.com.br/?p=47>
- SILVA H P. Mutação do vírus da dengue pode causar problemas neurológicos – Agência Estado, 28 de janeiro de 2008. [acesso em 22 de abril de 2008]. Disponível em: [http://ultimosegundo.ig.com.br/ciencia\\_saude/2008/01/28/mutacao\\_do\\_virus\\_da\\_dengue\\_pode\\_causar\\_problemas\\_neurológicos\\_1168331.html](http://ultimosegundo.ig.com.br/ciencia_saude/2008/01/28/mutacao_do_virus_da_dengue_pode_causar_problemas_neurológicos_1168331.html)
- SOARES CN. Dengue pode provocar seqüelas – Notícias Fundação Unimed, o globo – 08 de abril de 2007. [acesso em 10 de maio de 2008]. Disponível em: <http://www.fundacaounimed.org.br/ite/interna.aspx?id>
- SOHLER, MP & PERALTA JM. Da dengue para a paralisia flácida – *Ciência e vida*, 05 de julho de 2007. [acesso em 30 de abril de 2008]. Disponível em: [http://www.olharvital.ufrj.br/2006/index.php?id\\_edicao=088&codigo=2](http://www.olharvital.ufrj.br/2006/index.php?id_edicao=088&codigo=2)
- TAUIL, PL. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v.18, n.3, p.867-871, 2002.
- TELL AC. Dengue pode provocar seqüelas – Notícias Assprevisite, fonte o globo, 10 de abril de 2008. [acesso em 08 de maio de 2008]. Disponível em: <http://www.assprevisite.com.br/PagNoticiAssAnt2.html>
- TSAI TF, VAUGHN DW, SOLOMON T. Flaviviruses, In MANDELL GL, BENNET JE, DOLIN R (eds.). *Principles and practice of infectious diseases*. 6 Ed., Philadelphia: Elsevier; 2005.
- VAZ, V. Mortalidade geral da dengue hemorrágica é baixa, *Jornal do Comercio*, Recife, 19 de fevereiro de 2002. [acesso em 12 de maio de 2008]. Disponível em: [http://www2.uol.com.br/JC/\\_2002/1902/cd1902\\_4.htm](http://www2.uol.com.br/JC/_2002/1902/cd1902_4.htm)
- WILDER-SMITH A, SCHWARTZ E. Dengue in travelers. *N Engl J Med*. 2005; 353: 924-32.



# MICROSCOPIA ALIMENTAR – UMA CIÊNCIA APLICADA À ANÁLISE DE ALIMENTOS TECNOLOGICAMENTE PROCESSADOS

LUZIA ILZA FERREIRA JORGE<sup>1</sup>  
AUGUSTA MENDES DA SILVA<sup>2</sup>  
MARIA REGINA WALTER KOSCHTSCHAK<sup>2</sup>  
ULYSSES PEREIRA<sup>3</sup>

1. Instituto Adolfo Lutz Laboratório Regional de Santos. E-mail: luziajo@gmail.com
2. Instituto Adolfo Lutz Laboratório Central
3. Instituto Adolfo Lutz Laboratório Regional de Santo André

A microscopia de alimentos objetiva subsidiar o estudo e a identificação de espécies vegetais empregadas na elaboração de produtos alimentícios tecnologicamente processados. Trata-se de uma ciência aplicada que emprega conhecimentos de botânica (morfologia, anatomia e taxonomia), de química analítica e de entomologia.

A literatura existente, em sua maioria nos idiomas francês, inglês ou alemão, é dirigida ao estudo das espécies “in natura”, através de cortes anatômicos. O processamento tecnológico envolve trituração e/ou aquecimento impossibilitando a realização de cortes (a observação é sempre superficial) e alterando profundamente o arranjo estrutural que se observa em estudos de anatomia pura. Além disso, freqüentemente os produtos apresentam várias espécies vegetais misturadas não somente entre si, mas também com substâncias que precisam ser separadas porque mascaram a visualização dos elementos anatômicos (amido, óleos e gorduras, açúcar, corantes naturais, etc).

Sendo rápido, de baixo custo e satisfatório nas identificações desejadas, o exame microscópico, quando aplicável, é imprescindível nas análises bromatológicas. Sendo de custo extremamente baixo, a pesquisa em microscopia alimentar é vantajosa para os jovens cientistas da área biológica. Além disso, nossa variada e exuberante flora fanerogâmica dispõe de abundante material para estes estudos.

A seguir citamos alguns exemplos de análises bromatológicas em que o exame microscópico fornece laudo diagnóstico conclusivo.

Pó de café contendo milho é prontamente condenado através de procedimentos que requerem 15 minutos no máximo, dispensando as lentas e dispendiosas determinações de cafeína (espectrofotometria no UV), extrato alcoólico (quantificação de gorduras), teor de umidade, etc. E o mesmo se pode dizer de mel contendo elementos anatômicos de cana-de-açúcar, lingüiça contendo trigo ou soja, goiabadas contendo elementos anatômicos de chuchu ou de banana, etc.

A vascularização secundária em alimentos tecnologicamente processados é representada pela presença de

vasos do tipo pontuado. Entre as dicotiledôneas, somente as cucurbitáceas, plantas escandentes, carecem de xilema secundário. E é justamente dessa peculiaridade da família que a Microscopia Alimentar se prevalece para o reconhecimento de *Cucurbita pepo* (abóbora) em doces de abóbora tecnologicamente processados (os “coraçõezinhos amarelos”). A presença de vasos pontuados nesses produtos indica substituição fraudulenta da abóbora pela batata-doce. Geralmente essas fraudes são agravadas pela presença de corante artificial com finalidade de mascarar a cor da batata-doce.

O exame microscópico de produtos de pão francês requer identificação de amido de trigo, levedura (fermento biológico) e pesquisa de sujidades (pêlo de rato, fragmentos de insetos vetores de doenças, tais como barata e formiga).

Os fragmentos de insetos são acastanhados, com detalhes peculiares: pêlos, articulações, olhos compostos, antenas, etc. Os ácaros são quase esféricos, incolores e têm quatro pares de patas. O pêlo de roedor tem medula estriada, detalhe que o distingue do cabelo humano, cuja medula é contínua.

O exame microscópico de doces requer prévia homogeneização do material em água quente para a retirada do açúcar, que mascara a visualização dos elementos anatômicos. Após filtração, preparam-se lâminas com o material retido no filtro empregando-se água glicerinada ou solução de Lugol como meio de montagem. A reação com iodo (solução de Lugol) objetiva detectar se o produto tem ou não tem amido. Por exemplo, se numa goiabada for constatada a presença de amido (reação que produz coloração azul-escuro quando positiva) já se sabe que há fraude, pois a goiaba madura não tem amido).

Técnica rápida e extremamente simples permite a separação dos fragmentos de coco presentes em bolos, biscoitos, etc. Tritura-se a amostra em almofariz, e, a seguir, transfere-se esse pó para um béquer de 500 mL ou de 1000 mL contendo água. Homogeneiza-se essa mistura e deixa-se a mesma em repouso durante uns 2 ou 3 minu-

tos. Havendo coco, este flutuará permitindo a sua retirada com auxílio de espátula. A seguir prepara-se a lâmina para o exame microscópico. Observam-se então células parenquimáticas alongadas, pois trata-se de monocotiledônea, repletas de matéria lipídica, procedentes do endosperma. A refringência desse material gorduroso é inconfundível.

Toda a família *Labiatae* apresenta pêlos tectores segmentados, pêlos glandulares pequenos, estômatos diacíticos e glândulas pluricelulares. As dimensões do pêlo tector, elemento diagnóstico, são da ordem de: 100 µm em *O. micranthum*, 300 µm em *Origanum majorana* e 800 µm em *Origanum vulgare*. Portanto, nesse caso, o diagnóstico diferencial entre as duas espécies dá-se por diferenças nas dimensões relativas desse tricoma.

O Instituto Adolfo Lutz recebe regularmente produtos liofilizados para análise tais como sopas e risotos, frutas liofilizadas em pó, etc, diagnosticando nestes espécies tais como: banana, trigo, milho, tomate, cenoura, fibras musculares, salsa, alho e cebola, pimenta do reino, soja, repolho, etc.

O tomate (*Solanum lycopersicum*) pulverizado caracteriza-se pelas células parenquimáticas do mesocarpo esféricas, muito grandes e de paredes extremamente delgadas. Esse aspecto não existe quanto se efetuam cortes anatômicos da baga. Trata-se de um caso clássico de anatomia aplicada, isto é, anatomia alterada por ação de processos tecnológicos. E o mesmo se pode dizer dos “carretéis” grandes e isolados da soja (*Glycine soja*). A soja é a única leguminosa que emite osteoescleréides isolados e grandes quanto submetida a aquecimento e trituração.

Fibras musculares, pesquisadas em embutidos de carne, têm aspecto peculiar: lembram o aspecto de vasos xilemáticos espiralados, sendo porém muito mais calibradas do que aqueles. Observar que o tratamento pela soda destrói essas fibras, bem como o amido, seja ao nível de denaturação de proteínas (destruição das estruturas secundária, terciária ou quaternária), seja ao nível de hidrólise das mesmas (destruição da estrutura primária), bem como do amido. Portanto pesquisam-se fibras musculares e amido previamente à hidrólise alcalina.

A hidrólise alcalina produz desengorduramento (pela hidrólise de glídérides) que proporciona melhor exame diagnóstico de materiais lipídicos tais como: embutidos de carne, sementes oleaginosas, derivados de leite (queijos, iogurtes, etc), refeições preparadas, etc. Quando se deseja desengorduramento sem hidrólise, deve-se lançar mão de mistura álcool:éter na proporção de 1:1 (v/v). A presença de pigmentos coloridos (clorofila, flavonóides, caroteno, etc) requer prévia descoloração do material a ser analisado. O tratamento pela soda também se presta a essa finalidade. O clareamento de vegetais, todavia, geralmente é obtido com emprego de solução de hipoclorito de sódio.

A contagem de filamentos micelianos pelo método de Howard é um método empírico semi-quantitativo, devendo

ser seguido em cada detalhe para a obtenção de resultados satisfatórios. O método consiste, basicamente, na contagem de filamentos micelianos, estabelecendo um limite, em porcentagem de campos positivos, para a aceitação de produtos de tomate, tais como: polpas, geléias, sucos de frutas, conservas de frutas e outros produtos vegetais.

A microscopia permite também algumas avaliações acerca da qualidade higiênica dos alimentos, tais como: observação de cabelo humano ou de fragmentos de insetos em doces de confeitaria ou em produtos de panificação (pães, farinha de rosca, massa de pão, etc), areia adicionada a condimentos em pó, presença de nematóides ou de cisticercos incrustados em carnes, micélios ou hifas isoladas de fungos filamentosos (bolor) em massas de tomate, etc.

A microscopia ótica direta permite também a visualização de algas, de protozoários de vida livre e de rotíferos. Com auxílio de polarização é possível diferenciar areia (cristais) de pó de vidro (material sintético).

Técnicas especiais são adotadas em cada caso, a fim de preparar a amostra para o exame microscópico. Como a indústria alimentícia é extremamente variada e dinâmica, tornam-se indispensáveis as características de criatividade, boa memória e dedicação ao analista microscópico, inovando marchas de operações conforme a necessidade, através de tentativas empíricas, com base em seu conhecimento e experiência profissional.

O emprego de alimentos industrializados é sempre crescente, dada a rapidez e praticidade do seu emprego. Portanto, crescente é também a importância dessa ciência, que deveria figurar no currículo dos farmacêuticos, profissionais que reúnem em seu histórico escolar as disciplinas básicas para o estudo da Microscopia Alimentar: Botânica, Farmacognosia, Química Analítica e Entomologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS – **Official methods of the Association of Official Analytical Chemists.** Rem. 970.70. 15<sup>th</sup> ed. Washington, D. C., A.O.A.C., 1990.
2. JORGE, L. I. F. – **Botânica aplicada ao controle de qualidade de alimentos e de medicamentos.** Atheneu, São Paulo, 2000.
3. MENEZES JR., J. B. F. – Investigações sobre o exame microscópico de algumas substâncias alimentícias. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, **9**:18-77, 1949.
4. OLIVEIRA, F. *et al* – Diagnose comparativa de *O. vulgare* L. e de *O. mangerona* L. – Identificação e detecção de fraudes. **LECTA**, **13** (1/2):23-46, 1995.
5. SÃO PAULO (Estado). Leis, etc. Decreto nº 12.486 de 20 de outubro de 1978. **Diário Oficial do Estado**, São Paulo, 21 out. 1978.
6. WINTON, A. L. & WINTON, K. B. – **The structure and composition of foods.** New York, John Wiley & Sons, 4 vols., 1948.

# CLÍNICA DA DOR: ATENÇÃO FARMACÊUTICA AO PACIENTE ONCOLÓGICO COM DOR CRÔNICA, EM USO DE MEDICAMENTOS OPIÁCEOS

ANDERSON DA SILVA NETO<sup>1</sup>  
ANÍZIO ANDRÉ ZANOTTI FERNANDES<sup>1</sup>  
ELIZEU DIAS JUNIOR<sup>1</sup>  
CRISTIANO VENTURIM<sup>2</sup>

1. Discentes do Curso de Farmácia, Centro Universitário Vila Velha.
2. Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Vila Velha, CUVV, Rua Comissário José Dantas de Melo, 21, 29.102-770, Boa Vista, Vila Velha, ES.

Autor responsável: C. Venturim.  
E-mail: cventurim@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

O Ambulatório do Hospital Santa Rita de Cássia (HSRC), localizado em Vitória ES, caracteriza-se pelo atendimento ao paciente oncológico, sendo responsável pelo primeiro contato do mesmo com o hospital, que é referência estadual para o tratamento do câncer. Além desse primeiro contato, os pacientes têm o seu tratamento acompanhado por uma equipe multiprofissional (médicos, farmacêuticos, enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, entre outros) em consultas e procedimentos realizados no espaço físico ambulatorial.

O tratamento oncológico divide-se basicamente em 4 vertentes: cirurgia, quimioterapia, imunoterapia e radioterapia (GOMES; REIS, 2003). Cada paciente realizará o tratamento (ou junção dos mesmos) mais adequado ao perfil clínico. Esses procedimentos são realizados no próprio hospital, seguindo o encaminhamento do ambulatório e a agenda dos setores responsáveis.

O paciente continua freqüentando o ambulatório do hospital, pois é nesse ambiente que a equipe irá acompanhar a evolução de seu tratamento, e fará as intervenções necessárias. Nesse acompanhamento é muito comum a necessidade de utilização de medicamentos chamados de adjuvantes ao tratamento ou controladores da dor causada pela doença. O perfil dos pacientes atendidos é basicamente formado por pessoas de baixo poder aquisitivo (atendidas através do Sistema Único de Saúde – SUS) o que dificulta a compra dos medicamentos prescritos pelo médico, levando os pacientes a realizarem, muitas vezes, o tratamento de forma inadequada. Para resolver ou atenuar essa situação, o ambulatório distribui medicamentos aos pacientes mais necessitados a fim de obter sucesso em seus tratamentos.

A Portaria M/MS nº 1.319, de 23 de julho de 2002 cria os Centros de Referência em Tratamento de Dor Crônica, por meio de cadastramento no SUS, seguindo a portaria SAS/MS nº 472, de 23 de julho de 2002. Dessa maneira, o HSRC tornou-se o primeiro Centro de Referência em Tratamento de Dor Crônica no estado do Espírito Santo, no ano de 2003, através da criação da “Clínica da Dor”, vinculada ao serviço ambulatorial com o intuito de atender pacientes oncológicos que necessitem de cuidados paliativos para o controle da dor.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um acompanhamento do funcionamento do atendimento farmacêutico no ambulatório do HSRC. Paralelo a isso foi descrita a rotina de atendimento e mensurados os benefícios gerados aos pacientes acompanhados.

O estudo visa verificar a aplicação prática da legislação referente aos cuidados paliativos ao paciente oncológico e vislumbrar as melhorias alcançadas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### A DOR EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

A incapacidade e o sofrimento são razões pelas quais 80% dos pacientes com progressão da patologia do câncer experimentarão a dor (INCA, 2002).

De acordo com a *Internacional Association for the Study of Pain*, a dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, que se associa à lesão tecidual que

pode ser real ou potencial. O que se leva em consideração é que a dor sempre será subjetiva e pessoal, ou seja, a desagradável sensação dolorosa não é classificada igualmente a todos os pacientes e sim varia de pessoa para pessoa. A severidade da dor não está diretamente proporcional à quantidade de tecido lesado, mas fatores como fadiga, depressão, raiva, medo/ansiedade à doença, sentimentos de falta de esperança e amparo influenciam para que os pacientes oncológicos se tornem mais vulneráveis em relação à percepção desses sintomas (INCA, 2002).

Cecily Saunders (1967), (\*) introduziu o conceito de "Dor Total", constituída por vários componentes; físico, mental, social e espiritual. Este conceito de Dor Total mostra a importância de todas essas dimensões do sofrimento humano, e o bom alívio da dor não é alcançado sem dar atenção a essas áreas (INCA, 2002, p. 15).

Portanto, esse conceito de "Dor Total" é muito bem visto dentro da Clínica da Dor, pois essa sensação dolorosa que se manifesta no paciente com câncer é decorrente de um conjunto de fatores, sendo assim não adianta tratar o paciente só com medicamentos se a dor que o está afetando naquele momento é uma dor mental ou espiritual. Daí, o motivo da Clínica da Dor ser composta por multiprofissionais capacitados para dar uma assistência completa ao paciente.

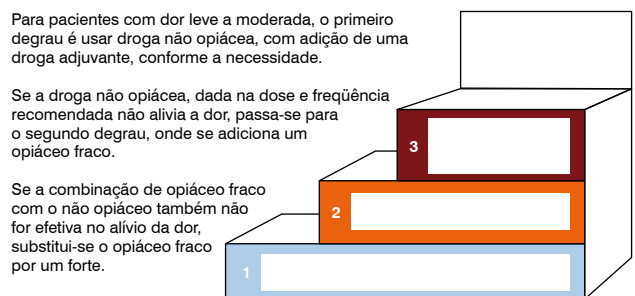
O tipo de dor presente no câncer pode se dividir em: dor associada a um tumor; dor associada à terapia do câncer; e dor não associada ao câncer e nem ao seu tratamento. A sensação dolorosa associada a um tumor é responsável pela maioria das dores do câncer, sendo classificada como nociceptiva, pois é resultante da função normal das vias sensoriais responsáveis pela percepção da dor e pela sua transmissão, referindo-se à sensação dolorosa associada à infiltração de células nas estruturas somáticas (KAZANOWSKI; LACCETTI, 2005).

### TRATAMENTO DA DOR DO CÂNCER

A utilização de medicamentos analgésicos e adjuvantes é a terapêutica mais freqüente, preconizando-se o uso preferencial da via oral e a administração dos fármacos em horários pré-estabelecidos e não sob regime de demanda. No entanto, os pacientes e mesmo os médicos rotineiramente evitam doses adequadas de analgésicos devido aos medos infundados sobre a possibilidade de dependência (MERCK..., 2007). Os medicamentos não opiáceos, como paracetamol ou antiinflamatórios não esteroidais (AINES), freqüentemente funcionam bem para dor leve. Se eles não produzirem o efeito desejado, o médico pode prescrever um analgésico opiáceo (EDUCAÇÃO..., 2007). Mas a ordem a ser seguida quanto à indicação partirá sempre do analgésico não opiáceo (com possibilidade de combinação com algum adjuvante), em casos de dores leves a moderadas. Nos casos de dores

moderadas, opta-se pelo uso do analgésico não opiáceo, combinado com algum opiáceo fraco (codeína, tramadol) e adjuvantes. Nos casos de dores fortes, utilizam-se analgésicos opiáceos fortes (morfina, metadona), associado a medicamentos adjuvantes (Figura 1).

**Figura 1.** Escada analgésica para o uso de medicamentos no tratamento da dor em pacientes com câncer. Fonte: INCA – Cuidados Paliativos Oncológicos. (2002, p. 22).



| SUMÁRIO |               |           |                                 |
|---------|---------------|-----------|---------------------------------|
| DEGRAU  | CATEGORIA     | PROTÓTIPO | SUBSTITUTOS                     |
| 1       | Não opiáceo   | AAS ®     | AINE' S / Paracetamol           |
| 2       | Opiáceo fraco | Codeína   | Tramadol                        |
| 3       | Opiáceo forte | Morfina   | Metadona / Fentanil / Oxycodona |

Segundo a *World Health Organization* (WHO), por meio de um método sistematizado e eficaz, é possível aliviar a dor do câncer em 80% dos casos. Esse método se resume em seis princípios básicos:

- 1 – Pela boca:** a via oral deve ser a de escolha para a administração de medicamentos analgésicos, pela praticidade e possibilidade de controle e autonomia do paciente.
- 2 – Pelo relógio:** nos casos de dor moderada e intensa, os medicamentos analgésicos devem ser administrados com intervalos fixos de tempo para evitar que a dor reapareça.
- 3 – Pela escada:** a escada analgésica deve ser sempre seguida, visando respeitar o uso seqüencial (Figura 1).
- 4 – Para o indivíduo:** Há uma grande variação nas particularidades individuais para a dose necessária de analgesia. Assim, a dosagem de escolha deve ser definida e titulada para cada paciente.
- 5 – Uso de adjuvantes:** atuam aumentando o poder de analgesia (no caso dos anticonvulsivantes e corticosteróides) controlando os efeitos adversos dos opiáceos (laxativos, antieméticos) ou auxiliando no controle de sintomas que contribuem para a dor do paciente (insônia, ansiedade, depressão).

**6 – Atenção aos detalhes:** a atenção do profissional prescritor (médico) e do dispensador (farmacêutico) é fundamental. Devem ser fornecidas todas as informações necessárias para que o paciente realize o tratamento com sucesso.

### MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA DOR

A avaliação da dor é feita através de uma anamnese, onde existe uma troca de informações entre o paciente e o profissional de saúde. Essa entrevista tem como objetivo obter informações necessárias visando um tratamento de qualidade. Para melhor resultado, a abordagem ao paciente deve ser feita em um local confortável e reservado para que o mesmo possa se sentir privado ao expressar suas informações que, na maioria das vezes, a presença de familiares pode tirar a sua privacidade (KAZANOWISK; LACCETTI, 2005).

O médico Antonio Bento de Castro (2005) descreve o desenvolvimento de um prontuário de informações do paciente, que pode ser utilizado no momento de sua adesão ao tratamento (ver Figura 2). Trata-se de um impresso, onde há partes relativas a informações do paciente: nome, idade, profissão, estado civil, entre outros que serão preenchidos no momento de acolhimento do paciente pela recepção. Os demais campos serão preenchidos pelo médico no ato da consulta, durante o exame físico e a anamnese. Os campos finais têm o seu preenchimento continuado a cada consulta. Toda a evolução do paciente deve ser registrada em seu prontuário.

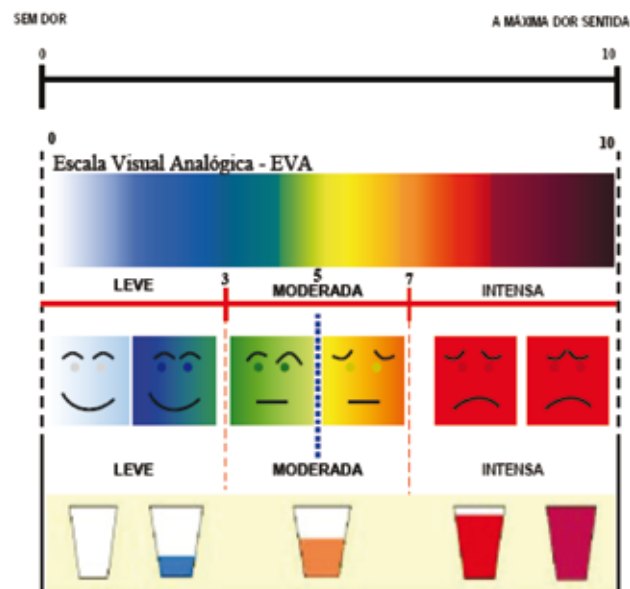
### MENSURAÇÃO DA DOR

O INCA define em seu Manual de Cuidados Paliativos Oncológicos (2002) que a mensuração da dor é subjetiva, e depende da interação entre o profissional de saúde e o paciente. O ideal é que sejam usadas escalas pré-definidas, que podem ser verbais ou visuais. Segundo Kazanowski e Laccetti (2005), a Escala Visual Analógica (EVA) é a indicada para a avaliação em adultos (pacientes atendidos na Clínica da Dor do HSRC). Essa escala consiste em uma linha, que pode ter vários referenciais, dependendo do público a ser abrangido: podem ser utilizados números, cores, expressões faciais ou figuras que deixem claro o intuito de se detectar o nível da dor sentida pelo paciente a cada dia (ver Figura 3).

Após a mensuração inicial da dor realizada pelo farmacêutico com base na entrevista do paciente, ele recebe uma planilha para o acompanhamento da evolução da sensação dolorosa a cada dia, sempre de maneira comparativa com a sensação sentida no dia da consulta. Essa marcação deverá ser feita em um formulário específico (ver Figura 4) onde o paciente deverá refletir e avaliar

**Figura 2.** Prontuário desenvolvido pela equipe do médico Antonio Bento de Castro para a consulta do paciente com dor. Fonte: Castro (2005, p.26).

**Figura 3.** Modelos de Escalas Visuais Analógicas (EVA's), utilizadas na mensuração da dor em pacientes oncológicos. Fonte: INCA – Cuidados Paliativos Oncológicos. (2002, p.64).





a evolução de sua dor. Novamente esse registro se caracteriza por ser altamente subjetivo. Portanto, é muito importante que o paciente esteja bem orientado quanto ao método a ser empregado.

**Figura 4.** Formulário-Planilha para o acompanhamento diário, pelo paciente, da evolução da dor com uso de medicamentos. Fonte: Serviço de “Clínica da Dor” – HSRC – Vitória-ES.

**ESCALA DE DOR**

| DIA | NENHUMA DOR | DOR QUE NÃO INCOMODA | DOR QUE INCOMODA | DOR INTENSA | DOR INSUPORTÁVEL |
|-----|-------------|----------------------|------------------|-------------|------------------|
|     |             |                      |                  |             |                  |
|     |             |                      |                  |             |                  |
|     |             |                      |                  |             |                  |
|     |             |                      |                  |             |                  |
|     |             |                      |                  |             |                  |
|     |             |                      |                  |             |                  |
|     |             |                      |                  |             |                  |
|     |             |                      |                  |             |                  |
|     |             |                      |                  |             |                  |
|     |             |                      |                  |             |                  |

#### **INSTITUIÇÃO DO SERVIÇO DE CLÍNICA DA DOR – CENTRO DE REFERÊNCIA EM TRATAMENTO DE DOR CRÔNICA**

No ano de 2002, de acordo com a necessidade de incrementar as políticas já implementadas na área de cuidados paliativos e de assistência ao paciente com dor, o Ministério da Saúde instituiu o “Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos”. A intenção era ampliar o acesso da população aos medicamentos opiáceos, de maneira racional, facilitando a prescrição e viabilizando a distribuição gratuita desses medicamentos (INCA – Manual de Cuidados Paliativos Oncológicos, 2002).

As medidas adotadas foram as seguintes:

- I Simplificação da prescrição de opiáceos (uso de receituários “B” normais, em duas vias), de acordo com a RDC nº 202 da ANVISA de 18/06/2002.
- II Criação dos Centros de Referência em Tratamento de Dor Crônica por meio da Portaria M/MS nº 1.329, de 23/06/2002, e regulamentação de seu cadastro no SUS pela Portaria SAS/MS nº 472, de 23 de julho de 2002.
- III Inclusão dos opiáceos (morfina, metadona e codeína) na lista de medicamentos constantes do Programa de Medicamentos Excepcionais por meio da Portaria GM/MS 1.318, de 23/06/02. Na prá-

tica, simbolizando a distribuição gratuita desses medicamentos, que devem ser adquiridos pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SESA) e distribuídos gratuitamente aos Centros de Referência em Tratamento de Dor Crônica (Clínica da Dor).

- IV Estabelecimento da necessidade de protocolo na utilização de opiáceos, de acordo com o Anexo X da Consulta Pública GM/MS nº 01 de 23/06/2002.

Naturalmente, os Centros de Referência de Tratamento de Dor Crônica deveriam surgir onde predomina esse tipo de paciente: os Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON’s), de tipo I, II ou III. De acordo com a Portaria 3.535/98 do MS, foram estabelecidos critérios para a criação e classificação dos CACON’s:

- A – CACON I: hospitais gerais em que se procede ao diagnóstico e tratamento das neoplasias mais frequentes no Brasil.
- B – CACON II: instituições dedicadas, prioritariamente, ao controle do câncer, desenvolvendo ações de prevenção, detecção precoce, diagnóstico e tratamento das neoplasias mais frequentes no Brasil;
- C – CACON III: instituições dedicadas, exclusivamente, ao controle do câncer.

O Hospital Santa Rita de Cássia se classifica como CACON II por oferecer prevenção, diagnóstico e tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico a pacientes oncológicos. Dessa maneira, o surgimento da Clínica da Dor no HSRC era um processo natural e necessário e aconteceu no ano de 2003, visando atender a demanda de pacientes que se enquadrassem no protocolo de atendimento e distribuição de medicamentos opiáceos.

A Portaria 3.536/02 do MS implantou a “Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo”– APAC. Através desse formulário, é feita a autorização e cobrança de procedimentos ambulatoriais na área do câncer. As Secretarias Estaduais de Saúde devem repassar trimestralmente ao MS a previsão das quantidades de APAC’s necessárias. É através desse mecanismo que a Clínica da Dor se torna viável e financiável.

O atendimento da Clínica da Dor caracteriza-se pela multidisciplinaridade. O maior objetivo é cuidar da dor crônica, sendo o foco principal a qualidade de vida do paciente. A mentalidade dos profissionais de saúde deve ser trabalhada e a aceitação da morte como um fato inevitável deve motivar a equipe a realizar os cuidados paliativos da melhor maneira possível, a fim de proporcionar dignidade ao paciente terminal. O primeiro contato do paciente com o serviço é com o enfermeiro, que realizará a triagem inicial, verificando o indicativo ou não do paciente ao tratamento. É o enfermeiro também que avalia a necessidade de atendimento psicológico, nutricional ou do serviço social ao paciente, de acordo com as caracte-

rísticas demonstradas na triagem. O serviço de qualquer profissional da Clínica da Dor é acionado pelo enfermeiro, que providenciará o encaminhamento do paciente ao profissional mais adequado. Após essa etapa, o paciente será atendido por um médico especialista em dor e, por fim, será encaminhado ao farmacêutico, que dispensará o medicamento e realizará a mensuração e acompanhamento da dor, conforme já descrito acima.

## ATENDIMENTO FARMACÊUTICO

De acordo com o que já foi descrito nos tópicos acima, o farmacêutico realiza o atendimento ao paciente, seguindo a seguinte rotina (conforme Manual de Rotinas do HSRC, 2006):

1. Atender o paciente em sala específica com privacidade.
2. Orientar o paciente sobre a prescrição médica, esclarecendo as possíveis dúvidas.
3. Preencher Formulário de Adesão do paciente, em casos de primeira consulta.
4. Analisar e orientar sobre o preenchimento da escala de avaliação clínica da dor do paciente.
5. Dispensar os medicamentos prescritos pelo médico, orientando o paciente sobre a maneira correta de utilização e esclarecendo todas as dúvidas sobre a farmacoterapia.
6. Registrar o atendimento e evoluir em prontuário, assinando, datando e carimbando.
7. Realizar reuniões trimestrais com os médicos da Clínica da Dor para discussão da terapêutica.
8. Realizar o controle de estoque dos medicamentos em livro específico ou sistema informatizado, devidamente registrado na Secretaria de Vigilância Sanitária. Emitir relatórios mensais de consumo e quantidade de pacientes atendidos.
9. Emitir e analisar mensalmente relatórios de consumo por paciente e por medicamento.

## CONCLUSÃO

Os centros de referência em tratamento de dor crônica constituem uma importante ferramenta no monitoramento dos pacientes oncológicos. O farmacêutico incorporado à Clínica da Dor controla os medicamentos dispensados e acompanha a evolução e aceitação dos clientes na adesão do tratamento. Os benefícios observados demonstram ser mais barato e seguro manter o paciente medicado em domicílio, evitando a sua exposição a fatores de risco como infecções hospitalares, estresse, fadiga, preconceito, isolamento e distanciamento do seio familiar. A Clínica da Dor, com esse perfil de trabalho,

consegue trazer um reflexo positivo para o hospital, pois, com o paciente em casa, as despesas diminuem, gerando oportunidades de tratamento para outros indivíduos que estão à espera. Sabendo que a chance de cura é remota, a atenção farmacêutica em conjunto com a Clínica da Dor consegue, de forma visível, controlar e aliviar a dor, promovendo, assim, uma melhor qualidade de vida a esses pacientes oncológicos terminais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA, A. M. *Paincare-Clínica de Dor*. 2007. Disponível em: <<http://www.clinica-dor.com/>>. Acesso em: 06 jun. 2007.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 202 de 18 de junho de 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. GM/MS 1.318 de 23 de junho de 2002. Brasília, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.319 de 23 de julho de 2002. Cria os Centros de Referência em Tratamento de Dor Crônica. Brasil, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.329 de 23 de junho de 2002. Cria os Centros de Referências em Tratamento de Dor Crônica, e Regulamentada pela Portaria nº 472 de 23 de julho de 2002. Brasília, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.535/98, Cria os Centros de Alta Complexidade em Oncologia. Brasília, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.536/02 de 02 de setembro de 1998, Implantou a "Autorização de Procedimentos, de Alta Complexidade/Custo". Brasília, 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 472 de 23 de julho de 2002. Brasília, 2002.
- CASTRO, Antonio Bento de. *Consulta básica da dor*. São Paulo: Lâtrio, 2005.
- EDUCAÇÃO em saúde. *Dor*. 2007. Disponível em: <<http://www.sespa.pa.gov.br/Educa%C3%A7%C3%A3o/dor.htm>>. Acesso em: 06 jun. 2007.
- GOMES, Maria José Vasconcelos de Magalhães; REIS, Adriano Max Moreira. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2003.
- INCA. *Cuidados Paliativos Oncológicos – Controle da Dor* -. 2002. Disponível em: <[http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual\\_dor.pdf](http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_dor.pdf)>. Acesso em: 20 mai. 2007
- KAZANOWSKI, Mary K.; LACCETTI, Margaret Saul. *Dor: fundamentos, abordagem clínica, tratamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- MERCK sharp & dohme. *Dor*. Disponível em: <[http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients\\_ua\\_saude/dor/dor2.html](http://www.msd-brazil.com/msdbrazil/patients_ua_saude/dor/dor2.html)>. Acesso em: 04 maio 2007.

DOUGLAS BARBOSA CARDOSO DA SILVA<sup>1</sup>  
CAROLINA PANIS<sup>1,2</sup>.

1. Faculdade Integrado INESUL
2. Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

Autor responsável: C. Panis.  
E-mail: carolpanis@sercomtel.com.br.

## **LOGÍSTICA DO TRANSPORTES DE MEDICAMENTOS: CENÁRIO ATUAL**

A economia mundial está sofrendo grandes transformações com a globalização. Diversos reflexos estão sendo sentidos em vários segmentos industriais que vão desde o aumento da competitividade até a mudança comportamental do mercado consumidor, fazendo com que as empresas passem a buscar particularidades que diferenciem os seus produtos dos concorrentes (MILAGRES et al, 1999). Uma maneira de oferecer um diferencial aos consumidores de produtos é a garantia da qualidade dos mesmos, processo obtido através da aplicação dos sistemas de logística pelas empresas.

O conceito de logística foi introduzido durante a Segunda Guerra Mundial, devido às atividades de aquisição, estoque, definição de especificações, transporte e administração de estoques exercidos pela logística militar. Nas empresas, o papel do sistema de logística é exercer a função de responder por toda a movimentação de materiais dentro e fora do ambiente empresarial, iniciando pela chegada de matéria-prima até a entrega do produto final ao cliente (CAVANHA-FILHO, 2001).

A logística de transportes é a área que destina-se ao gerenciamento de atividades desde a origem até entrega dos produtos ao destino final, englobando áreas como a estrutura física da fábrica, locais de estocagem, níveis de estoque e sistema de informação, bem como seu transporte e armazenagem.

Assim, o gerenciamento logístico engloba os conceitos de fluxo de compras de matérias-primas, operações de produção e transformação, controle de materiais e processos, bem como produtos acabados, compreendendo também todo o gerenciamento de transporte e distribuição de produtos destinados a venda, desde depósitos intermediários até ao consumidor final (CHING, 2006).

A logística de transportes constitui um grande problema para as empresas de grande e médio porte por apresentar um sistema complexo que demanda tempo, treinamento de pessoal, roteirização, dimensionamento de

frota de veículos, localização, e uma escolha adequada de armazéns que atendam as necessidades (BALLOU, 1993).

Apesar do importante papel no funcionamento da empresa, os trabalhos dedicados à logística são escassos, havendo poucas empresas especializadas neste tipo de serviço e falta de profissionais que dominem e possuam habilidades para planejar, executar e analisar todas as atividades logísticas de forma integrada.

Dados do Ministério dos Transportes (2007) mostram que o modelo de transporte rodoviário é de longe o mais utilizado, encarecendo o custo da mercadoria para o consumidor final e colocando em risco a qualidade do produto transportado devido à demora deste processo.

O gerenciamento da logística de transportes exige profissionais qualificados de acordo com o produto em questão. Na área da saúde, grande parte do transporte de materiais envolve insumos hospitalares e, principalmente, medicamentos. Desta forma, o profissional farmacêutico destaca-se como o principal profissional habilitado para exercer esta função e garantir ao usuário a qualidade dos fármacos e os efeitos biológicos desejados, uma vez que este é o único profissional habilitado para o exercício de atividades relacionadas ao medicamento (ANVISA, 2005).

Segundo o Guia de Boas Práticas para Distribuição de Produtos Farmacêuticos da Organização Mundial da Saúde (2005), a qualidade dos produtos farmacêuticos pode ser afetada mediante a falta de controle sobre os diversos pontos que compõem a logística de transportes, exigindo desta forma a presença de profissional altamente qualificado que conheça as boas práticas de fabricação, armazenamento, distribuição e transporte de medicamentos e insumos farmacêuticos.

A atuação do profissional farmacêutico dentro do campo de logística de transportes embora pouco conhecida, é regulamentada no Brasil (ANVISA, 2005); entretanto, exige o conhecimento não só da legislação vigente como da logística de transportes em si, além da formação acadêmica adquirida sobre aspectos físicos, químicos e conseqüências biológicas dos medicamentos no organismo humano (CRF, 2008).

Diante da complexidade do tema e da inexistência de artigos científicos sobre o assunto, justifica-se a necessidade de estudos que evidenciem como as práticas profissionais voltadas à Atenção Farmacêutica podem favorecer os usuários nesta área nova e pouco explorada.

### **PONTOS CRÍTICOS**

A pesquisa de dados nas bases digitais sobre o tema revelou a inexistência de artigos científicos nas bases de dados digitais pesquisadas que abordem a logística de transporte de medicamentos e o papel do profissional farmacêutico neste processo.

A lei nº 6360/76 que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cita no artigo 61 que o transporte de medicamentos deve ser realizado levando-se em consideração suas características particulares e utilização de equipamentos que possibilitem acondicionamento e conservação capazes de assegurar as condições de pureza, segurança e eficácia do produto, além de assegurar as condições de desinfecção e higiene necessárias à preservação da saúde humana.

Os medicamentos podem ser transportados como produtos acabados ou matérias-primas, exibindo especificações diferentes de acordo com suas propriedades físicas (forma farmacêutica) e químicas (potência e composição do fármaco) que, dependendo das condições de armazenamento e transporte, influenciarão sua estabilidade, validade e atividade biológica (MACEDO, 2007).

Desde sua produção, o medicamento apresenta particularidades em toda a cadeia logística devido ao seu impacto sócio-econômico, alto valor agregado e prioridade em relação à outras cargas não-perecíveis. Controle rígido deve ser exercido nas etapas que eventualmente sejam executadas fora da indústria, principalmente durante o transporte e armazenamento (RDC nº 199/2005) realizados por empresas terceirizadas (recebimento, separação e conferência, carregamento, rastreabilidade, limpeza e sanitização do local de transporte, monitoramento de temperatura e umidade), além do treinamento de todos os recursos humanos envolvidos no processo (VALERY, 1989).

O transporte do medicamento tem início na indústria onde o mesmo foi produzido, sendo o transporte realizado por caminhões de grande, médio e pequeno porte, sendo que 48% é realizado através da via terrestre (estradas e rodovias) e serão entregues em distribuidoras, SUS e estabelecimentos farmacêuticos comerciais, onde seu destino final é o consumo por pacientes (MACEDO, 2007). Entretanto, a eficácia do produto consumido pelo usuário depende de uma série de pontos críticos que devem ser gerenciados durante a cadeia de transportes de medicamentos, considerando-se principalmente a realidade do sistema brasileiro.

Dados do Ministério dos Transportes (Plano Nacional de Transportes, 2007) mostram que o modelo de transporte rodoviário é de longe o mais utilizado quando comparado com outros países, o que acaba encarecendo o custo da mercadoria para o consumidor final.

A análise do Plano Nacional de Transportes em relação às rodovias revela que sua infra-estrutura encontra-se totalmente degradada, com deterioração das condições operacionais, além da extensão inadequada da malha rodoviária nas regiões com potencialidade de desenvolvimento.

Já a malha ferroviária, apresenta invasão da faixa de domínio nos centros urbanos nos acessos aos portos, com idade média elevada, quantidade insuficiente de vagões e locomotivas e tempo de transporte insuficiente (carga horária, tempo de viagem muito longo). Nesta análise, os portos apresentam infra-estrutura deficiente, restrições de acesso terrestre (rodoviário e ferroviário), marinha mercante com frota nacional inadequada para percursos extremamente longos e mercado de fretes extremamente elevados.

Os dados do Ministério dos transportes revelam que independentemente da via utilizada, os custos e condições para o transporte não favorecem o consumidor final, já que colocam em risco a integridade do produto e elevam seu custo.

No Brasil, predomina o transporte de cargas rodoviário. Existem atualmente mais de 12 mil empresas de transportes, atuando no mercado estimado em R\$ 50 bilhões ao ano. Apenas 10% da malha rodoviária brasileira está em boas condições de tráfego; os 90% restantes, encontram-se em péssimas condições de tráfego, devido ao desinteresse dos governos federal, estaduais e municipais, onerando ainda o custo de transporte, refletindo no preço final repassado ao consumidor final (MINISTÉRIO DOS TRANSPORTES, 2007).

Para agravar ainda mais este quadro, o roubo de cargas consome grande parte do faturamento bruto das empresas de transporte ao ano, principalmente cargas de medicamentos. Para minimizar este tipo de contratempo, existem sistemas de rastreamento de veículos via satélite (Prisma Sat®, Jabur Sat®), contratação de escolta armada (batedores), além de serviços de seguradoras e gerenciadoras de risco para a preservação da integridade física do motorista e do veículo que transporta a carga.

Muitas empresas de transporte atuam na informalidade ou sonegam impostos, devido à alta carga tributária no setor de transportes, também ao grande número de roubos de carga e posteriormente a manutenção mecânica de veículos devido a má conservação das estradas e rodovias federais, estaduais e municipais, causando um grande aumento nos preços dos produtos transportados (MACEDO, 2007).

Para evitar gastos com manutenção mecânica de seus veículos, as transportadoras estão terceirizando o transporte de medicamentos para autônomo, que pos-

suem cerca de 51% da frota de caminhões circulante no Brasil (MACEDO, 2007).

O governo possui programas de financiamentos de veículos de transportes de cargas, entretanto, estes programas não são acessíveis a todos profissionais, resultando em uma frota de veículos antiga e em más-condições de conservação (ROCHA, 2007). Os veículos transportadores de medicamentos devem ter no máximo 10 anos de uso, sendo importante a manutenção preventiva de peças, baús, acessórios, etc.

Para se obter um excelente trabalho relacionado a transporte e logística de medicamentos deve-se atentar para itens como atendimento da demanda decorrente do crescimento interno e do comércio exterior, estruturar os corredores estratégicos de transporte, estimular o transporte marítimo e ferroviário, reduzir o custo de acidentes, tempo de viagem e custo com transporte e criar algumas alternativas para redução de custos com transportes (CHING, 2006).

A análise da infra-estrutura de transportes na realidade brasileira apresentada permite identificar muitos pontos críticos com relação ao transporte de medicamentos especificamente:

Problemas com a malha de transportes brasileira, partindo-se de tudo o que já foi discutido anteriormente;

Inexistência de incentivos fiscais para modernização da frota de transporte, comprometendo principalmente produtos perecíveis e termolábeis;

Dificuldade no exercício das boas práticas, uma vez que não é evidente a existência de um guia voltado às boas práticas em logística de transportes de medicamentos;

Ausência de programas de capacitação e informações que permitam a qualificação do profissional farmacêutico, já que as universidades não abordam este tema durante a formação acadêmica do aluno e os conselhos de classe não ofertam capacitações neste tema, limitando a atuação do profissional farmacêutico neste campo do mercado de trabalho;

Ausência de dados reais relacionados à exposição do produto farmacêutico durante os principais trajetos de transporte, impedindo que se possa avaliar o risco real oferecido aos usuários de medicamentos;

Dificuldade no controle e rastreabilidade dos produtos, que pode ser associado principalmente ao seu alto custo e baixo incentivo para aquisição de sistemas por parte do governo.

Considerando-se que a logística de transporte envolve etapas que vão além do deslocamento dos medicamentos entre estados e cidades, para que ocorra garantia da qualidade dos medicamentos desde seu embarque até o desembarque se faz necessária a implantação da logística de transportes gerenciada pelo farmacêutico em conjunto com a administração da empresa de transportes.

## PERSPECTIVAS

A atividade logística em geral tem um papel fundamental dentro e fora das empresas, representando um peso significativo nas suas estruturas de custos. Para que haja um bom trabalho de transporte e logística, são necessários pesados investimentos em melhoria de armazéns, veículos de transporte, treinamento de pessoal, além de investimentos em ferrovias, portos, rodovias, e que o governo tanto municipal, estadual e federal, tenha interesse em melhorar estes setores. Desta forma, teremos no Brasil um setor de transporte e logística de medicamentos de alto nível, atendendo todos os requisitos necessários para importação e exportação.

Considerando-se as características físico-químicas dos medicamentos e seus efeitos biológicos desejados, pode-se concluir que o profissional farmacêutico deve estar atento aos seguintes pontos durante o gerenciamento do processo de logística de transportes:

*Check-list* do veículo, para garantir a integridade do material transportado e do condutor do veículo;

Avaliação das condições de limpeza do baú, já que as más condições de higiene podem levar à contaminação e degradação dos medicamentos;

Quantidade que deve ser adequada ao espaço disponível, evitando empilhamentos que comprometam a embalagem externa dos produtos, protegendo indiretamente o conteúdo dos mesmos;

Embalagens adequadas, garantindo que medicamentos frágeis e cheguem íntegros ao destino final;

Evitar carregamento com produtos incompatíveis;

Elaborar roteiro de manuseio e guarda temporária em casos de medicamentos especiais, como matérias higroscópicas, tóxicos, foto e termossensíveis;

Sempre que possível adquirir sistemas que permitam a rastreabilidade e monitoramento da carga de medicamentos transportada;

Gerar protocolo de gerenciamento de risco, quando houver transporte de materiais especiais que ofereçam risco ao condutor;

Realizar treinamento e capacitação de funcionários envolvidos na cadeia de logística;

Possuir protocolos de validação de baús refrigerados, para garantia de qualidade dos medicamentos termolábeis;

Detectar pontos críticos no sistema de logística e propor melhorias contínuas para garantir a qualidade dos medicamentos, já que na equipe multiprofissional de uma empresa de transportes o farmacêutico é o único profissional que conhece as características dos medicamentos e a importância da manutenção da sua integridade, bem como as conseqüências físico-químicas e biológicas da não garantia desta qualidade.



Considerando-se que o transporte de medicamentos ocorre preferencialmente pelas rodovias, a falta de um programa de logística para o transporte de medicamentos compromete a integridade do mesmo. Desta forma, a implantação deste sistema e seu gerenciamento pelo profissional farmacêutico em todas as etapas parece ser imprescindível para a garantia da qualidade do produto e da saúde do usuário final.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. RESOLUÇÃO Nº 433, DE 26 DE ABRIL DE 2005: Regula a atuação do farmacêutico em empresa de transporte terrestre, aéreo, ferroviário ou fluvial, de produtos farmacêuticos, farmacológicos e produtos para saúde. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), acesso em 23 de outubro de 2008.

BALLOU, R. H. **Logística empresarial: transportes, administração de materiais e distribuição física**. São Paulo: Atlas, 1993.

BRASIL. Ministério dos Transportes. **Plano Nacional de Transportes**. Brasília, 2007.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Lei nº 6360/76. **Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências**. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), acesso em 20 de julho de 2008.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC 199/2005. **Dispõe sobre a terceirização da atividade de armazenamento no caso de empresas que realizam o comércio atacadista de medicamentos ou insumos farmacêuticos para fins exclusivos de exportação**. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), acesso em 20 de julho de 2008.

CAVANHA-FILHO, A. O. **Logística: novos modelos**. Rio de Janeiro: Qualitymark, 2001.

CHING, H. Y. **Gestão de estoques na cadeia logística integrada – Supply chain**. São Paulo: Atlas, 2006.

CRF – CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **O farmacêutico nas distribuidoras e transportadoras de medicamentos e correlatos**. Revista do farmacêutico, p. 22-23. Disponível em: <http://www.crfsp.org.br>, acesso em 24 de abril de 2008.

MILAGRES, R.; DRUMMOND A.; BRASIL. H. G. Gestão empresarial e competitividade. In: COSTA, C. A.; ARRUDA, C. A. *Em busca do futuro: a competitividade no Brasil*. Rio de Janeiro: Campus, 1999. p.263-297.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Good distribution practices (GDP) for pharmaceutical products. Technical Series Reports, 28 pages, Geneva, Switzerland, 2005.

ROCHA, D. Financiamento do BNDES para caminhões cresceu 58% este ano. Disponível em: <http://www.ambienteemfoco.com.br/?p=4437>, acesso em 25 de outubro de 2008.

VALERY, P.P.T. **Boas práticas para estocagem de medicamentos**. Brasília: Central de Medicamentos, 1989. p. 22

# ANÁLISE DO CONHECIMENTO DA POPULAÇÃO DO MUNICÍPIO DE PALMEIRA DAS MISSÕES NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL SOBRE O DIABETES

CARLA KLEBER DA SILVA STEFANI<sup>1</sup>  
ROGÉRIO FOLHA BERMUDEZ<sup>2</sup>

1. Farmacêutica e Bioquímica, pós-graduanda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Regional Integrada, Santo Ângelo, URI, RS.
2. Professor Doutor, docente da Universidade Federal de Santa Maria, UFSM, RS.

Autor responsável: C. K.S. Stefani.  
E-mail: [carlakstefani@yahoo.com.br](mailto:carlakstefani@yahoo.com.br)

## INTRODUÇÃO

A incidência e a prevalência de diabetes vêm aumentando em várias populações, tendo se tornado uma das doenças crônicas mais prevalentes em todo o mundo (ARAÚJO et al., 1999). Juntamente com a hipertensão,

a diabetes constitui importante problema de saúde pública em todos os países, independente de seu grau de desenvolvimento sócio-econômico. Conforme estimativa feita em 1995, a doença já atingia 4% da população adulta mundial e atingirá cerca de 5,4% em 2025. Esse aumento tem sido relacionado às mudanças no estilo de

vida e do meio ambiente que vieram com a industrialização, levando à obesidade, sedentarismo e dieta rica em gorduras (TOSCANO, 2004). Segundo números da Organização Mundial de Saúde (OMS) em todo o globo, 987.000 mortes no ano de 2003 ocorreram pela diabetes, representando 1,7% da mortalidade geral (LYRA et al., 2006). A morbidade e o risco aumentado de mortalidade entre pacientes diabéticos são devidas, em grande parte, a complicações vasculares (ARAÚJO et al., 1999).

O diabetes mellitus ou melito é uma síndrome heterogênea de múltipla etiologia, caracterizada pela falta ou incapacidade da insulina em exercer seu papel. Estima-se que 12 milhões de brasileiros sejam portadores de diabetes e destes, um terço esteja sem diagnóstico e tratamento. O diabetes se caracteriza por hiperglicemia e alterações no metabolismo das proteínas e lipídios (LIMA, 2004). As conseqüências a longo prazo incluem danos à vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos (MENDONÇA, 2003). Uma das complicações microvasculares mais importantes do diabetes melito é a retinopatia diabética, sendo responsável no Brasil por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho e 4,58% das deficiências visuais. Estima-se que metade dos pacientes portadores de diabetes seja afetada pela retinopatia diabética (BOELTER et al., 2003). A nefropatia diabética é um problema comum nos pacientes, sendo a insuficiência renal uma das principais causas de morte (LIMA, 2004). A doença cardiovascular (doença coronariana, cerebrovascular e vascular periférica) é a principal causa de mortalidade em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Estes pacientes têm de 2 a 4 vezes mais chances de ter eventos cardiovasculares do que pacientes não diabéticos da mesma faixa etária (BOELTER et al., 2003). A neuropatia diabética é a complicação crônica incapacitante mais comum do diabetes (LIMA, 2004).

O diabetes, segundo Lima (2004) pode ser classificado em: diabetes tipo 1 (diabetes juvenil ou insulino-dependente); diabetes tipo 2 (diabetes tipo adulto ou não insulino-dependente); diabetes gestacional e tipos específicos (doenças do pâncreas, neoplasias, devido à infecções como rubéola, etc.).

Os sintomas mais freqüentes na diabetes tipo 1 ou insulino-dependente são: poliúria, polidipsia e emagrecimento. Sua evolução é rápida e as complicações mais comuns são a retinopatia e a nefropatia, sendo passíveis de controle pelo acompanhamento rigoroso da glicemia. O paciente com diabetes tipo 2 apresenta um quadro lento e progressivo, desde assintomático com achado ocasional de hiperglicemia até sintomas como poliúria, polidipsia, emagrecimento, fraqueza e fadiga. Um grande número de pacientes permanece assintomático por um longo período até que comecem a aparecer queixas

relacionadas às complicações vasculares, neurológicas e oculares (LIMA, 2004).

O diagnóstico da diabetes baseia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática de jejum ou após uma sobrecarga de glicose por via oral. Segundo a Associação Americana de Diabetes (ADA) a glicose plasmática é considerada alterada com resultados entre 110 e 126 mg/dl e a partir de 126 mg/dl é considerado diabetes. Os valores de glicemia plasmática normais são: glicemia plasmática de jejum menor que 100 mg/dl e glicemia de 2 horas após sobrecarga de 75 g de glicose menor que 140 mg/dl (GROSS et al., 2002).

No Brasil, as regiões sul e sudeste, consideradas mais desenvolvidas economicamente, apresentam maiores prevalências de diabetes e de tolerância diminuída à glicose. Sendo os principais fatores associados a essa prevalência a obesidade, o envelhecimento da população e história familiar da doença (SARTORELLI & FRANCO, 2003).

Mudanças no estilo de vida, incluindo modificações alimentares e combate ao sedentarismo são fatores importantes para prevenir e controlar tanto a diabetes como a hipertensão (TOSCANO, 2004). Conforme estudos, o controle do peso e aumento da atividade física diminuem a resistência à insulina, diminuindo as chances de desenvolver diabetes. Praticando exercícios regularmente há um aumento do turnover da insulina e melhor sensibilidade dos receptores periféricos. Além disso, associada à dieta, a atividade física melhora o perfil lipídico de indivíduos em risco de desenvolver doenças cardiovasculares (SARTORELLI & FRANCO, 2003).

O diabetes é associado a grandes cargas econômicas e sociais, tanto para o doente quanto para a sociedade, referentes principalmente a uma alta freqüência de complicações agudas e crônicas, causando hospitalização, incapacitações, perda de produtividade de vida e morte prematura (SARTORELLI & FRANCO, 2003).

A política pública em diabetes necessita de educação e conscientização da população em geral, reforçando o papel político da sociedade junto aos gestores de saúde, cobrando uma postura mais adequada diante do conceito da prevenção (FONSECA, 2005).

O objetivo da análise é verificar qual o nível de conhecimento da população do município de Palmeira das Missões no estado do Rio Grande do Sul a respeito de diabetes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Durante o primeiro semestre de 2007 foram entrevistadas 149 pessoas da cidade de Palmeira das Missões, no estado do Rio Grande do Sul, com faixa etária

superior a 20 anos com diversos níveis de escolaridade, sendo diabéticos ou não, conforme questionário estruturado (em anexo).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 149 entrevistados, 135 pessoas (90,60%), assinalaram que sabiam o que é diabetes e 14 (9,40%) não sabiam. Na pergunta se alguém na família apresentava a doença, 64 pessoas (42,95%) responderam que sim e 85 (57,05%) não tinham nenhum parente diabético. O que indica uma prevalência alta em Palmeira das Missões e também a necessidade de uma maior informação através de campanhas no sentido tanto de prevenir o aparecimento da doença quanto de diminuir suas conseqüências quando a diabetes já estiver instalada.

Quando questionadas sobre fatores que podem causar a diabetes, entre eles a hereditariedade, o estilo de vida, problema no pâncreas e estresse, as pessoas assinalaram 2 fatores (35,57%), apenas 1 fator (29,53%), sendo o mais citado a hereditariedade, 3 fatores (22,14%), 4 fatores possíveis (10,08%), 5 fatores (1,34%) e outras não souberam (1,34%), mencionando doença contagiosa ou sexualmente transmissível.

Os principais fatores de risco para o diabetes mellitus são a idade maior ou igual a 45 anos, história familiar da doença (hereditariedade), o excesso de peso, o sedentarismo, colesterol HDL baixo, triglicérides alto e hipertensão arterial. Também podemos citar a doença coronariana, diabetes gestacional prévia e macrosomia ou história de abortos de repetição ou mortalidade perinatal (MENDONÇA, 2003). Além disso, estresse, proporção da circunferência da cintura e quadril e índice de massa corporal (IMC) influenciam diretamente no desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2, os quais podem ser prevenidos com o desenvolvimento de programas educativos (ORTIZ & ZANETTI, 2000).

Quanto às conseqüências, ou seja, problemas que a diabetes pode causar, como: coma, hiperglicemia, hipoglicemia, problemas renais, problemas cardíacos, problemas oftálmicos, problemas gastrintestinais, impotência sexual, problemas vasculares e problemas nos pés, o resultado foi o seguinte: 1 pessoa (0,67%) marcou 10 conseqüências possíveis, 6 pessoas (4,03%) marcaram 9 conseqüências, 2 pessoas (1,34%) indicaram 8 conseqüências, 10 pessoas (6,71%) marcaram 7 conseqüências, 10 pessoas (6,71%) marcaram 6 conseqüências, 9 pessoas (6,04%) 5 conseqüências, 17 pessoas (11,40%) assinalaram 4 conseqüências, 28 pessoas (18,80%) reconheceram 3 conseqüências, 35 pessoas (23,50%) marcaram 2 conseqüências, 24 pessoas (16,10%) apenas 1 conseqüência e 7 pessoas (4,70%)

não marcaram nenhuma ou marcaram conseqüências improváveis, como a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

Ao serem questionadas quanto ao valor da glicose sanguínea normal, que é até 100 mg/dl (GROSS et al. 2002), 56,40% responderam corretamente, 30,20% responderam erroneamente e, 13,40% responderam que não sabiam o valor correto.

Conforme os dados coletados, a diabetes não é um assunto muito discutido no município de Palmeira das Missões, no RS. Observa-se que a população possui algum conhecimento, mas não o suficiente e necessário para que tenhamos a atenção voltada principalmente à prevenção, já que somente algumas causas da diabetes são conhecidas.

O diabetes requer cuidado clínico e educação contínua para a prevenção das complicações agudas e crônicas. Sendo assim a educação terapêutica é fundamental para informar, motivar e fortalecer a pessoa e a família com diabetes (PACE et al., 2006). A educação também o qualifica para enfrentar as exigências do tratamento assim como promove segurança e responsabilidade (GARCIA & SUÀREZ, 2007).

Portadores de diabetes podem ter uma redução de 15 anos ou mais de vida, devido às complicações principalmente cardiovasculares, havendo a necessidade de maior atenção às estratégias de prevenção, sobretudo para as populações de maior risco de desenvolvimento da doença (LYRA et al., 2006).

Através dos dados analisados do trabalho, verifica-se que a educação não somente da pessoa com diabetes, como também de seus familiares e de toda a população é fundamental para a prevenção do aparecimento da doença, seu controle, e, assim evitar ou retardar complicações agudas ou crônicas. Então, deve-se mobilizar recursos para planejamento do controle e da prevenção do diabetes em seus vários níveis, já que a doença é uma das principais causas de hospitalização no Brasil, o que significa altos custos financeiros e também suas manifestações crônicas são causas freqüentes de invalidez precoce.

A diabetes não é uma doença curável mas controlável mediante orientação nutricional, exercícios, insulino-terapia e/ou antidiabéticos orais (LIMA, 2004). Não há controvérsias de que uma alimentação saudável, rica em frutas, verduras e pobre em gorduras saturadas, associada à prática de exercícios atuam beneficentemente na qualidade de vida da população e na carga de doenças ao sistema de saúde pública, assim como mudanças no estilo de vida ocorrem com mais sucesso quando mais cedo forem as intervenções (SARTORELLI & FRANCO, 2003). Investir na prevenção é decisivo não só para garantir a qualidade de vida como também para evitar a hospitalização e os conseqüentes gastos.

Segundo o Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes mellitus, para que aconteça a prevenção primordial é necessário desenvolver um conjunto de ações que despertem, na comunidade, a noção de cidadania (BRASIL, 2002).

A noção de cidadania deve abranger o conhecimento e a luta de todos por condições dignas de moradia, trabalho, educação e lazer. Já a prevenção primária ocorre removendo-se os fatores de risco, a equipe de saúde deve realizar campanhas educativas periódicas, programar periodicamente atividades de lazer individual e comunitário e reafirmar a importância dessas medidas para indivíduos situados nos grupos de risco. A prevenção secundária destina-se aos indivíduos com diabetes já instalado e tem como objetivos: evitar o aparecimento de complicações e retardar a progressão do quadro clínico. A prevenção terciária tem por fim prevenir ou retardar o desenvolvimento de complicações agudas e crônicas e também evitar mortes precoces, também faz-se necessária uma atuação visando reabilitar os indivíduos já acometidos pelas complicações (insuficiência cardíaca, insuficiência renal, retinopatia diabética e pé em risco).

O diabetes mellitus tem critérios diagnósticos bem definidos, porém envolve além da terapêutica medicamentosa, mudanças nos hábitos de vida dos pacientes (ASSUNÇÃO et al., 2002).

Prevenir doenças crônicas é econômico, eficaz e de suma importância, englobando além da educação para a saúde, a reorganização das comunidades e da rede básica.

## CONCLUSÕES

Os resultados da pesquisa demonstram o pequeno conhecimento da população em geral no município a respeito da diabetes, sinalizando a necessidade de um maior envolvimento, principalmente dos profissionais da área de saúde e também dos gestores no sentido de trabalhar fortemente a questão da prevenção a nível primário, podendo ser realizadas campanhas educativas periódicas, abordando fatores de risco para diabetes, como controle da obesidade e do sedentarismo.

Melhorar o conhecimento e o envolvimento da população sobre os benefícios da atividade física é uma estratégia importante para controlar a doença.

Nos níveis de prevenção secundário e terciário poderia ser estimulada a criação de grupos de diabéticos na cidade com finalidade de facilitar a adesão ao tratamento e, se possível, agregar aos grupos tratamentos profissionais como de nutricionistas e psicólogos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, R.B. et al., Avaliação do cuidado prestado a pacientes diabéticos em nível primário. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.33, n.1, p.24-32, 1999.
- ASSUNÇÃO, M.C.F.; SANTOS, I.S.dos; COSTA, J.S.D.da.. Avaliação do processo da atenção médica: adequação do tratamento de pacientes com diabetes mellitus, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.18, n.1, p.205-211, 2002.
- BOELTER, M.C.et al., Fatores de risco para retinopatia diabética. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia*, v.66, p.239-247, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes mellitus. Manual de Hipertensão arterial e Diabetes mellitus. Brasília, 2002.
- FERREIRA, S.R.G.et al..Intervenções na Prevenção do Diabetes mellitus tipo 2: é viável um programa populacional em nosso meio?. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*, v.49, n.4, p.479-484, 2005.
- FONSECA, R.M.C.et al..Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. In: *Atualização Brasileira sobre diabetes / Sociedade Brasileira de Diabetes*, Rio de Janeiro: Diagraphic, p.15-21, 2005
- GARCIA, R. & SUÁREZ, R.. La educación a personas com diabetes mellitus em la atención primaria de salud. *Revista Cubana de Endocrinologia*, Havana, v.18, n.1, 2007.
- GROSS, J.L. et al.. Diabetes melito: Diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*, v.46, n.1, p.16-26, 2002.
- LIMA, D.R..Endocrinologia. In: *Manual de farmacologia clínica, terapêutica e toxicologia*. Volume 1. Primeira edição. Rio de Janeiro: editora Guanabara Koogarn S/A. p.697-701. 2004.
- LYRA, R.et al.. Prevenção do diabetes mellitus tipo 2. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*, v.50, n.2, p.239-249, 2006.
- MENDONÇA, A.A.de. Cuidados clínicos em pacientes diabéticos I. In: Pitta GBB, Castro AA, Bihiran E, editores. *Angiologia e cirurgia vascular: guia ilustrado*. Maceió: UNCISAL/ ECMAL & LAVA. 2003.
- ORTIZ, M.C.A. & ZANETTI, M.I.. Diabetes mellitus: fatores de risco em uma instituição de ensino da área da saúde. *Revista Latino Americana de Enfermagem*, v.8, n.6, p. 128 – 132, 2000.
- PACE, A.E. et al.. O conhecimento sobre diabetes mellitus no processo de autocuidado. *Revista Latino Americana de Enfermagem*, v.14, n.5, p.728 -734, 2006.
- SARTORELLI, D.S. & FRANCO, L.J.. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Caderno de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.19, p.29-36, 2003.
- TOSCANO, C.M.. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.9, n.4, p.885-894, 2004.

# ESTUDO DAS APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS DO ÓLEO ESSENCIAL DE ALECRIM (*ROSMARINUS OFFICINALIS*)

ESTELITA SOUZA TRESSINO<sup>1</sup>  
KATIANE CELLA GABRIEL<sup>2</sup>

1. Acadêmica do Curso de Farmácia, Centro Universitário Diocesano do Sudoeste do Paraná, Palmas – PR
2. Docente de Farmacotécnica e Cosmetologia do Centro Universitário Diocesano do Sudoeste do Paraná, Palmas – PR, PR 280 – Km 60 – Trevo da COPASA, Cx Postal 221, CEP 85.555-000, Palmas – PR

Autor Responsável: E.S.Tressino  
E-mail: estelita25\_796@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

Os óleos essenciais são líquidos oleosos voláteis dotados de aroma forte e quase sempre agradável, provenientes do metabolismo secundário das plantas. (FERRI, 1995).

São definidos como produtos obtidos das partes das plantas, sendo que de forma geral são misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, geralmente odoríferas e líquidas (VERLET, 1993). Sendo voláteis, são responsáveis pelos odores dos vegetais, tendo como função polinização e proteção dos mesmos (SIMÕES, 2004).

Os óleos essenciais são extraídos das plantas frescas ou secas devendo ser conservados em recipientes bem fechados ao abrigo da luz, pois são muito instáveis na presença de ar, luz, calor e umidade. (SIMÕES, 2004).

O odor geralmente é ácido e picante, a cor quando extraídos são geralmente incolores ou ligeiramente amarelados, sendo poucos óleos a apresentarem coloração, caso ocorrer coloração forte é devido à adição de corantes (GLÓRIA, 1994).

Os óleos essenciais são fotossensíveis, pois em contato com a luz oxidam com facilidade perdendo o odor e a ação que os caracterizam, devendo ser conservados em frascos âmbar ou azul cobalto (FURLAN, 1998). Os óleos essenciais naturais têm custo e qualidade superior aos óleos sintéticos, sendo que os naturais duram mais tempo na pele quando empregados em cosméticos do que os sintéticos que não permanecem mais que poucas horas. A variação do preço de um óleo essencial depende do rendimento que a espécie da planta apresenta durante o processo extrativo (MARTINS, 1995).

A validade da maioria dos óleos essenciais é de dois anos, logo os cítricos devem ser usados num período máximo de um ano a partir da data de extração (FURLAN, 1998).

Os óleos essenciais devem ser guardados em frascos de pequeno volume, completamente cheios e hermeticamente

fechados. Devem ser estocados em baixas temperaturas, podendo se solidificar, retornando ao estado líquido em temperatura ambiente, quando armazenados por longo tempo (BARROS & MATTOS, 1998).

Os óleos essenciais também podem causar efeitos tóxicos como fototoxicidade e alergias através do uso tópico (SIMÕES, 2004). A sensibilidade cutânea desenvolve-se após períodos breves ou prolongados de exposição e as manifestações clínicas podem surgir horas ou semanas depois que a pele sensibilizada foi exposta (NETTINA, 2003).

A reação cutânea alérgica pode ser causada pelo contato da pele com substância alergênica. Clinicamente apresentando vasodilatação na derme além de edema (NETTINA, 2003). A reação irritante pode ser causada pelo contato da pele com substância que lesionam a mesma. Clinicamente apresenta ressecamento que podem durar dias ou meses, vesiculações e rachaduras (SMELTZER, 2002).

A reação fototóxica é causada pelo sol em combinação com uma substância que lesiona a epiderme podendo causar queimaduras ou manchas escuras (NETTINA, 2003).

A pele é um órgão que tem dentre as várias funções a de barreira física, isto é, protege o organismo, de um lado impedindo a entrada de substâncias e corpos estranhos e, de outro, evitando a evaporação excessiva de água, o que levaria à desidratação. Sendo a mesma formada de duas camadas, a epiderme e a derme (HALLER, 1989).

A epiderme é formada de células achatadas, sendo sua composição química em lipídios, principalmente na sua camada mais externa, chamada de estrato córneo (LEHNINGER, NELSON & COX, 1995).

O material lipídico secretado pelas glândulas sebáceas, rico em ácidos graxos, triglicerídeos e ceras é distribuído sobre a camada córnea, formando um filme lipofílico que dificulta a saída de água da superfície da pele. A redução do sebo faz com que a pele se torne mais seca (RIBEIRO, 2006).



O estrato córneo é responsável por impedir a saída de água do organismo, pois a água que hidrata a pele provém das camadas inferiores evaporando na superfície para a atmosfera. Quando o grau de hidratação do estrato córneo reduz-se a menos de 10%, a pele então está clinicamente desidratada (LEHNINGER, NELSON & COX, 1995).

É importante conhecer o tipo de pele para selecionar o melhor produto para empregar sobre ela, pois cada tipo de pele possui uma característica própria. A hidratação pode variar conforme o tipo de pele, local do corpo, sexo e idade. Nas peles ressecadas, a principal característica é o espessamento da camada córnea, que ocorre devido ao baixo teor aquoso epidérmico. A água é imprescindível para o processo de descamação, quando as células córneas são liberadas para o ambiente de forma individual e imperceptível. Na ausência da água, os filamentos que unem as células mais superficiais não são dissolvidos, ocasionando uma esfoliação na forma de blocos de células visíveis. Essa desidratação leva ao aparecimento de rachaduras que tornam porta de entrada para microrganismos (BENY, 2003).

Em decorrência da hidratação deficiente, a pele apresenta-se áspera, pouco flexível, sem brilho e sem maciez. Suporta poucas as variações climáticas como frias e vento, e também, bastante sensível a sabões, o qual irá remover a camada lipídica da superfície cutânea, que serve de forma oclusiva, impedindo a perda transepidérmica de água (PEYREFITTE, MARTINI & CHIVOT, 1998).

O que faz a pele permanecer saudável é o equilíbrio que existe no mecanismo de sua hidratação, na capacidade que o organismo tem de promover a renovação celular e nas substâncias que compõem a epiderme. Para um bom funcionamento do mecanismo de hidratação, a camada córnea deve ser capaz de reter água, de modo que sua taxa de evaporação sempre se mantenha num nível normal (LIBARDI, 1999).

A pele normal possui superfície lisa, elástica, umidade e brilho natural e não descama. A pele seca geralmente é fina e sem brilho, áspera, com pequenas escamações formadas por células mortas, com ruga precoce e pouco elástica. A pele oleosa tende parecer pálida, textura mais grossa, possui oleosidade excessiva com brilho úmido. A pele mista caracteriza-se por áreas secas ao redor das maçãs do rosto, pescoço, olhos e um "T" oleoso que abrange a testa, nariz e queixo (PEYREFITTE, MARTINI & CHIVOT, 1998).

A pele normal possui um percentual de hidratação necessário para que ela possa exercer suas funções adequadamente. Alguns fatores que podem interferir neste percentual, deixando a pele ressecada são os fatores climáticos que favorecem a evaporação da água através da pele, substâncias químicas que eliminam a gordura da pele afetando o manto lipídico que ajuda a reter a umidade natural da pele (BENY, 2003).

A hidratação da pele por produtos tópicos ocorre por oclusão, que são substâncias lipídicas que servem como

emolientes. Por umectação, que são substâncias que retêm água na superfície da pele, e por hidratação ativa, que são produtos destinados a promover a hidratação da pele, cuja fase lipídica promove a oclusão e a fase aquosa possui substâncias higroscópicas que propiciam a umectação da pele (RIBEIRO, 2006).

O *Rosmarinus officinalis* apresenta diversos nomes populares dentre os quais alecrim-de-cheiro, alecrim-das-hortas, alecrim-de-casa, rosmaninho. Dentre as principais características cita-se, arbusto com porte de 1,5 metros, flor azul-clara, folhas lineares com aroma forte e agradável. Planta oriunda da Europa, apesar de ser cultivada em quase todo território brasileiro, têm poucos estudos realizados sobre esta importante planta medicinal (JOLY, 1993). A planta floresce de maio a julho, geralmente em encostas rochosas e ensolaradas ou ainda em solos secos e arenosos (FUNDAÇÃO ZOOBOTÂNICA DO RIO GRANDE DO SUL, 2005).

Em geral, o *Rosmarinus officinalis* penetra, estimula e aguça tudo que entra em contato com ele. A versatilidade terapêutica da planta demonstra propriedades analgésica, antidepressiva, anti-reumática, anti-séptica, anti-espasmódica, antibacteriano, hidratante da pele, entre outras. É usada como uma planta calorífica que ativa a circulação, agindo como solvente no tratamento de coágulos, varizes e trombos (PORTE e GODOY, 2001).

## OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo desenvolver uma formulação de óleo trifásico, utilizando o óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* como ingrediente ativo da preparação, em termos de hidratação da pele, maciez e perfume. Avaliar o aparecimento de reações alérgicas após o uso do produto por um tempo determinado como também a aceitação do produto caso fosse introduzido no mercado.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais utilizados para o preparo da formulação foram balança analítica, placa aquecedora e vidrarias de uso comum de laboratório. As matérias-primas escolhidas para o desenvolvimento do óleo trifásico foram a vaselina líquida, o óleo de amêndoas, o butil-hidroxi-tolueno (BHT), o óleo essencial de alecrim (*Rosmarinus officinalis*), o óleo de silicone, o metilparabeno, o cloreto de sódio, o sorbitol líquido, a água destilada e corante lipossolúvel e hidrossolúvel.

A formulação desenvolvida foi apresentada abaixo com as concentrações em porcentagem e as matérias-primas utilizadas em cada fase (tabela 1):

**Tabela 1.** Formulação do óleo trifásico com óleo essencial de *alecrim*

| FASE A                    |      |
|---------------------------|------|
| Vaselina líquida          | 33%  |
| Óleo de amêndoas          | 5%   |
| BHT                       | 0,1% |
| Óleo essencial de alecrim | 4%   |
| Corante lipossolúvel      | q.s  |

| FASE B           |     |
|------------------|-----|
| Óleo de silicone | 33% |

| FASE C                |      |
|-----------------------|------|
| Metilparabeno         | 0,2% |
| Cloreto de sódio      | 4%   |
| Sorbitol líquido      | 2%   |
| Água destilada q.s.p  | 100% |
| Corante hidrossolúvel | q.s  |

Para facilitar a descrição da técnica de preparo do óleo trifásico, a fórmula foi dividida em três fases denominadas, fase A, B e C. A técnica do preparo foi utilizada para a fabricação do produto.

Para a fase A, foi pesado o BHT em um béquer de vidro, a seguir solubilizado com vaselina líquida em uma placa aquecedora. Depois de solubilizado, foi incorporado o óleo de amêndoas, o óleo essencial de alecrim e acrescentado quantidade suficiente (q.s) de corante, formando a fase oleosa.

Para a fase C, foram pesados o metilparabeno e o cloreto de sódio, depois transferidos para um béquer e solubilizados com um pouco de água destilada em uma placa aquecedora. Em seguida, incorporado o sorbitol líquido, e por fim, a solução teve seu volume completado para um litro e acrescentado q.s de corante, formando a fase aquosa.

Após, adicionado a fase B sobre a fase C, e logo a fase A sobre a fase B. Todas as amostras foram embaladas em vidros âmbar com tampas rosqueadas, com capacidade para armazenamento de 30mL.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

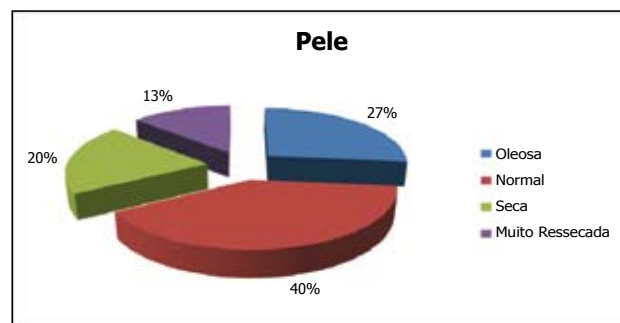
O estudo desenvolvido envolveu uma população composta por trinta indivíduos, homens e mulheres, selecionados aleatoriamente e por aceitação através de um questionário composto por questões fechadas.

Para levantamento dos resultados, após a seleção foi ofertado 30mL de óleo trifásico para cada pesquisado, para que fosse utilizado diariamente, num período de sete dias, na quantidade de 4mL ou 80 gotas, na pele dos membros superiores, inferiores e tórax.

A orientação como procedimento consistiu em aplicar óleo após o banho, com o corpo ainda úmido e após a aplicação retirar o excesso com uma ducha.

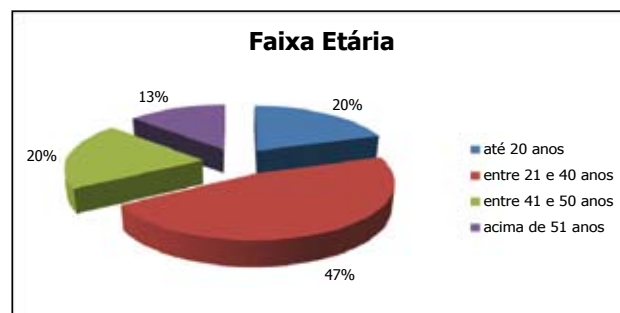
A presente pesquisa investigou a opinião sobre algumas características do produto como o aspecto do produto, a hidratação da pele, a maciez da pele, a fragrância do produto, quanto à reação alérgica e a aceitação do produto se fosse industrializado.

**Gráfico 1.** Características da pele



Os indivíduos que fizeram uso do produto apresentavam pele normal em sua grande maioria (40%), seguido de pele oleosa (27%), pele seca (20%) e muito ressecada (13%).

**Gráfico 2.** Faixa etária dos entrevistados



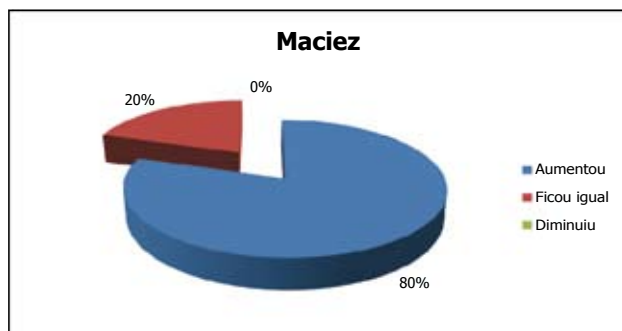
A faixa etária dos usuários do produto consistiu na grande maioria de pessoas entre 21 e 40 anos (47%), apesar de o produto ter sido usado tanto por indivíduos jovens como por idosos, sendo que até 20 anos (20%), entre 41 e 50 anos (20%) e acima de 51 anos (13%).

**Gráfico 3.** Hidratação após os 7 dias de uso do Óleo Tri-fásico



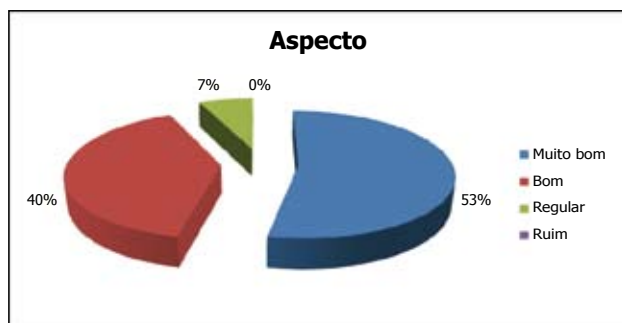
Observou-se que 60% dos usuários consideraram que obtiveram um grau de hidratação muito boa, observando melhora considerável na qualidade de sua pele após o uso. Consideraram como boa a hidratação obtida, 37% dos usuários, e apenas 3% consideraram regular. Portanto podemos afirmar a eficácia do produto quanto à melhoria da hidratação da pele, uma vez que se somando o percentual de pessoas que apresentavam pele seca (20%) e pele muito ressecada (13%), perfaz-se 33% dos usuários.

**Gráfico 4.** Resultado da maciez da pele dos entrevistados após o uso do produto



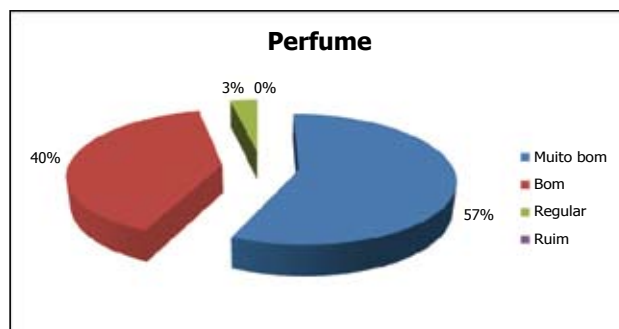
Considera-se que 80% dos usuários observaram melhora significativa de maciez em relação ao período em que não havia a utilização do produto.

**Gráfico 5.** Aspecto do Produto



Referente ao aspecto visual do produto em abordagem demonstra que houve uma boa aceitação, de modo que foi classificado em sua maioria como aspecto muito bom. O fator aspecto faz parte dos critérios avaliados por tratar-se de substância de uso pessoal o que interfere no grau de preferência dos consumidores. Tendo em vista que o objetivo da pesquisa foi uma avaliação sensorial.

**Gráfico 6.** Aceitação da fragrância do Óleo Essencial de Alecrim



Quanto à fragrância do produto, foi considerada muito boa por 57% dos indivíduos que fizeram o uso do produto.

**Gráfico 7.** Aceitação do Produto



Buscou-se saber a aceitação do produto industrializado, bem como avaliar o impacto comercial que causaria ao ser comercializado. A resposta foi satisfatória, pois 93% dos indivíduos que fizeram o uso do produto comprariam.

Referindo-se as possíveis reações alérgicas que poderiam resultar da utilização do produto, apenas 3% dos indivíduos que testaram o produto apresentaram algum tipo de reação alérgica, o que não é um número tão significativo, pois pode não ser reação alérgica apenas do produto. A porcentagem de óleo essencial de Alecrim utilizado não corresponde a uma dose tóxica capaz de desenvolver reação alérgica (até 6%).

Na formulação de um novo produto de aplicação tópicamente para uso cosmético, torna-se importante determinar o tipo de pele do consumidor. Embora se tenha a impressão de que a maioria da população apresente pele oleosa, há um grande número de pessoas com pele seca. Nesse grupo encontram-se em especial pessoas na faixa etária dos 40 anos, idosos, e aqueles com patologias que promovem o ressecamento severo da pele.

Sendo que, pessoas com pele seca que fizeram uso do produto, obtiveram sua pele muito mais hidratada e macia, devido às substâncias da composição do óleo trifásico, tendo a vaselina líquida, o óleo de amêndoas, o óleo essencial de alecrim e o óleo de silicone. Ambos tem como função serem oclusivos e de emoliência, isto é, provocam hidratação da camada córnea pela ascensão de água dos tecidos subjacentes e é impossibilitada de evaporar-se para o ambiente, evitando o ressecamento da pele, impedindo a perda de água através da formação de um filme graxo sobre a mesma, com isso, diminui a perda transepidermal de água. O sorbitol líquido tem a função de umectação, isto é, substância higroscópica que é capaz de aumentar a retenção de água do meio ambiente e da formulação, formando um filme hidrofílico na superfície da camada córnea, ou seguram a água já existente para manter a hidratação cutânea.

O óleo trifásico é uma preparação cosmética destinada a repor o filme lipofílico sobre a pele, dando uma sensação mais oleosa, promovendo maciez ao toque e hidratação por mecanismo oclusivo.

O perfil sensorial de um cosmético pode significar o sucesso ou fracasso de um produto. A qualidade de um cosmético para um formulador está relacionada a diferentes condições ambientais, priorizando as propriedades originais, tanto na forma de apresentação durante e após a aplicação. Já para o consumidor, a qualidade de um produto está diretamente relacionada com a sua percepção fisiológica e a sensação de bem estar produzida durante e após a aplicação.

A motivação para comprar um produto cosmético é muito influenciada por suas propriedades sensoriais, uma vez que estes são os primeiros sinais que os consumidores percebem em relação ao desempenho do produto e freqüentemente torna-se a razão mais importante para a compra.

Podemos concluir que de acordo com a avaliação sensorial, pode-se dizer que, em princípio cumpriu-se o objetivo proposto por esse trabalho. O produto apresenta um sensorial que agradou a maioria daqueles que o testaram, independente do tipo de pele, podendo ser usado por qualquer tipo de pele.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, I.B.I.; MATTOS, J.K. DE A. *Plantas medicinais, aromáticas e condimentares*. Botucatu: UNESP, v. 2, 1998. 238p.

- BENY, Mariana G. *Considerações sobre Pele Seca, Cosmetics & Toiletries* Edição em Português, São Paulo, v. 15, n. 2, mar./abr. p. 42-46, 2003.
- FERRI, P. H. *Química de produtos naturais: métodos gerais, capítulo do livro Plantas Medicinais: Arte e Ciência*. Um Guia de Estudo Interdisciplinar, Ed. UNESP, p. 29-86, 1995.
- FUNDAÇÃO ZOOBOTÂNICA DO RIO GRANDE DO SUL. *Guia do Jardim Botânico de Porto Alegre*. Porto Alegre: Jardim Botânico de Porto Alegre, 2005. 100p.
- FURLAN, Marcos Roberto *Cultivo de Plantas Medicinais*. Coleção Agroindústria, 13. Ed. SEBRAE – Cuiabá. Mato Grosso, 1998.137p.
- FURLAN, Marcos Roberto *Ervas e Temperos: Cultivo e Comercialização*. Coleção Agroindústria, 15. Edição SEBRAE. Cuiabá. Mato Grosso. 1998.128p.
- GLÓRIA, Beatriz Appezzato da *Programa de Plantas Medicinais e Fitoterapia: Estruturas Secretoras nos Vegetais Superiores*. Edição Cursos Agrozootécnicos ESALQ-USP. Piracicaba. São Paulo. 1994. 81p.
- HALLER, P. H. *Aplicações dos lipídios e fosfolipídios em cosméticos*. *Cosmet. Toiletr*, v. 1, n.4, p. 33-40, 1989.
- JOLY, A. B.. *Botânica: introdução à taxonomia vegetal*. 11. Ed. São Paulo: Companhia Editora Nacional, 1993. 777p.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de bioquímica*. 2. Ed. São Paulo: Sarvier, 1995.
- LIBARDI, Fernando Scudeller. *Lactato de Amônio, Cosmetics & Toiletries* Edição em Português, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 50-53, jul./ago, 1999.
- MARTINS, E. R.; SANTOS R. H. S. – *Plantas Medicinais: Uma Alternativa Terapêutica de Baixo Custo*. Viçosa, MG: UFV, Imprensa Universitária, 1995.
- NETTINA, Sandra M. Brunner, *Prática de Enfermagem*, v.II, 7. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- PEYREFITTE, Gerald; MARTINI, Marie-Claude; CHIVOT, Martine. *Estética-Cosmética: Cosmetologia, Biologia Geral, Biologia da Pele*. São Paulo: Andrei, 1998.
- PORTE, A.; GODOY, R. L. O. *Alecrim (Rosmarinus officinalis L.): Propriedade antimicrobiana e química do óleo essencial*. *Boletim Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos*. Curitiba, v. 19, n. 2, p. 193-210 jul./dez., 2001.
- RIBEIRO, Claudio de Jesus *Cosmetologia aplicada a dermoestética*. 1. Ed. São Paulo: Pharmabooks. p. 57-73, 2006.
- SIMÕES, CM. & SPITZER, V. – *Farmacognosia. Da planta ao medicamento. Óleos essenciais*. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENCKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P. Porto Alegre/ Florianópolis. Ed. UFRGS/UFSC, 2004.
- SMELTZER, Suzanne C. Bare, Brenda G. Brunner & Suddarth *Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica*. v. III, 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- VERLET, N. *Herbs, spices and condiments*. In: JANICK, J.; SIMON, J.E. *New Crops*. New York: John Wiley & Sons, 1993.