

Infarma

Informativo Profissional do Conselho Federal de Farmácia

INFARMA • BRASÍLIA • v.16 • 3/4, 2004

ISSN 0104-0219



**Conselho
Federal de
Farmácia**

A FORMAÇÃO HUMANÍSTICA DO FARMACÊUTICO

Mikalauscas; Márcia Maria Vasconcellos;
Gonzales; Rosa Maria Bracini

AVALIAÇÃO DOS DESPIGMENTANTES PRESCRITOS NA REGIÃO DE PIRACICABA – SÃO PAULO

Tatiane Otto; Vivian Zague; Eloisa Israel de Macedo;
Gislaine Ricci Leonardi

AVALIAÇÃO DOS GOTEJADORES DE DIFERENTES MARCAS DE PARACETAMOL GOTAS COMERCIALIZADOS NO MERCADO BRASILEIRO

Maria Cristina Sakai; Cristina Heideier;
Altamir B. Sousa

FITOESTRÓGENOS: MOLÉCULAS DE PLANTAS TRAZENDO BENEFÍCIOS PARA OS SERES HUMANOS

Lauren Lúcia Zamin; Helena Iturvides Cimarosti;
Melissa Calegaro Nassif;
Christianne Gazzana Salbego

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

Jornalista Responsável:
Aloisio Brandão - RP 1.390/07/65v/DF

16 (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 por e-mail para infarma@cff.org.br. 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 so-

brename 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: ANNUAL 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. 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, encabeçadas 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.

A FORMAÇÃO HUMANÍSTICA DO FARMACÊUTICO

MIKALUSCAS, MÁRCIA MARIA VASCONCELLOS¹
GONZALES, ROSA MARIA BRACINI²

1. Farmacêutica-bioquímica, especializanda em Laboratório Clínico pela Universidade Federal de Santa Maria (RS). *E-mail* miklozza@zaz.com.br Endereço: Rua Heitor Campos, 30 - Ap. 201 - CEP 97050-290. Santa Maria (RS).
2. Doutora em Enfermagem, professora adjunto IV do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de Santa Maria (RS). *E-mail* rmgonzales@smail.ufsm.br Endereço: Rua Quintino Bocaiúva, 366 - Ap 101 - CEP 97010-400. Santa Maria (RS).

INTRODUÇÃO

Este artigo apresenta algumas reflexões que aconteceram, no decorrer do exercício profissional, e culminaram com a participação no curso de Especialização Em Laboratório Clínico, particularmente com a disciplina de Ética. Também, no cotidiano profissional. Ao nos depararmos com situações que exigiam mais que a formação técnico-científica, foi possível constatar que não estava preparada para fazer estes enfrentamentos e que faltava algumas habilidades que poderiam ter sido trabalhadas, durante o curso de graduação.

O farmacêutico, como profissional da saúde, responsável pela assistência farmacêutica, seja na farmácia, na indústria ou em laboratório clínico, deveria possuir, além da formação científica, a habilidade de comunicação com a equipe de trabalho e pacientes.

A habilidade de interagir com pessoas não é, infelizmente, estimulada ou enfatizada, durante a formação da maioria dos profissionais desta área ou, muitas vezes, constata-se que essa interação não é de interesse do profissional. Trabalhamos, todos os dias, com pessoas e não sabemos lidar com situações mais delicadas, que requerem maior paciência, atenção, solidariedade e tolerância.

Acredito que se a competência técnica pode ser adquirida, através de cursos, seminários e leituras, a competência interpessoal necessita treinamento especial. Competência interpessoal é a habilidade de lidar eficazmente com outras pessoas, de forma adequada às necessidades da cada uma e às exigências da situação (MOSCOVICI, 1998).

Para entendermos em que consistem as relações interpessoais, levando-se em conta o paciente e a equipe de trabalho, podemos nos reportar ao conceito de pessoa. O que é ser pessoa? Uma descrição que me parece bastante pertinente, considerando a amplitude desta definição, é a de "indivíduo dotado de corpo, consciência, razão e vontade, autônomo, responsável" (XAVIER, 2000). Talvez, ainda possamos complementar tal conceito, acrescentando a ele o significado de emoção, como parte do ser pessoa.

Na prática da comunicação e das relações, não podemos dissociar a razão da emoção, pois como pessoas

todos queremos ser tratados com respeito, dignidade e sermos reconhecidos como tal.

É importante considerar que a bioética elege como condição necessária para qualquer profissional de saúde (seja médico, enfermeiro, farmacêutico...) a premissa do respeito à individualidade do outro e reconhecimento de sua autonomia pessoal para se chegar a resultados satisfatórios no tratamento.

Segundo FERNÁNDEZ (2000), a ética também exige que os profissionais da saúde coloquem seus conhecimentos, sua capacidade de relação humana, sua humanidade, a serviço da pessoa no processo saúde-doença.

O cotidiano profissional exige, além de conhecimentos técnicos, conhecimentos éticos e relacionais para que não nos tornemos pessoas frias e arrogantes, contribuindo para a criação de mais barreiras e aumentando o distanciamento entre pacientes e a equipe de trabalho.

Dessa maneira, este trabalho vem discutir alguns tópicos que, penso, poderão servir como ferramentas para o agir farmacêutico no que se refere ao atendimento das necessidades dos indivíduos e da sociedade.

RELAÇÕES INTERPESSOAIS E COMUNICAÇÃO COMO COMPONENTES ÉTICOS DA PROFISSÃO

Ao refletir sobre o mundo em que vivemos, podemos perceber que estamos em uma época marcada pela competição, pela supervalorização do capital e pelo uso da tecnologia avançada. Se isso traz esperanças e benefícios para as pessoas que vivem este momento histórico-cultural, por outro lado, traz consigo conseqüências danosas ao processo de envolvimento pessoal e suscita dilemas éticos até então não sentidos.

O ser humano perdeu alguns referenciais que lhe traziam satisfação, segurança e equilíbrio, ocorrendo uma despersonalização e desumanização que afeta seu local de trabalho e as pessoas a quem ele assiste. Pode-se dizer que ocorreu um distanciamento e uma perda da qualidade nas relações interpessoais, que nos levou a esquecer alguns parâmetros éticos (GONZALES, 2001).

Considerando os aspectos mencionados anterior-

mente, passo a focalizar esta reflexão sobre a formação profissional do farmacêutico. Acredito que a dificuldade para o estabelecimento de relações interpessoais não faça parte, apenas, da realidade do curso de Farmácia, estando presente também nos outros cursos da saúde desta universidade, porém como farmacêutica direciono meu olhar sobre esta profissão.

Neste contexto, o exercício da profissão farmacêutica vem exigir do profissional uma nova abordagem na formação e aperfeiçoamento do mesmo. A formação do farmacêutico sempre foi, eminentemente, técnica e, por isso, talvez, tenha se desvinculado da realidade social na qual estamos inseridos como cidadãos e profissionais da saúde. Considerando tais aspectos, o labor farmacêutico era tido como “solitário”, pois não fomos preparados para exercitar uma maior interação com os profissionais das várias áreas da saúde e o próprio paciente-cliente.

Dentre as diversas mudanças que têm ocorrido na sociedade atual, não se concebe mais o profissional que entra em seu laboratório clínico preocupado somente em realizar os exames do dia, sem estabelecer um contato mais próximo entre a equipe de trabalho e com os pacientes (público) que procuram os serviços de saúde.

Não se pode admitir, também, a ausência do farmacêutico dentro da farmácia, seja hospitalar, comunitária, homeopática, entre outras, pois é nestes locais que a relação profissional-paciente-equipe de trabalho mostra sua importância para prevenção e manutenção da saúde. Dentro da indústria, o profissional, além de estar envolvido com os processos técnicos e físicos, deve exercer seu papel social e humano no agir cotidiano.

A partir de tais considerações, devemos repensar o ensino farmacêutico que parece não atender às necessidades humanísticas e éticas da sociedade, neste momento histórico, se focalizarmos a maioria das escolas formadoras. O Código de Ética Profissional, que é estudado, durante o curso, trata de questões de “dever farmacêutico”, não apresentando uma abordagem mais ampla voltada para a ética das relações humanas, que poderia levar-nos a melhorar nossas relações interpessoais e a comunicação.

A introdução do termo bioética na literatura científica foi atribuída ao médico oncologista Van Rensselaer Potter, quando da publicação de seu livro, em 1971, com o título “Bioethic: Bridge to the future”. Com tal publicação, este autor aspirava a produção de uma disciplina que unisse o conhecimento biológico (BIO) com o conhecimento dos sistemas de valores humanos (ÉTICA), integrando a parte científica e a humanista, como inegável evolução do saber moderno (LOLAS, 1998).

Dessa maneira, a bioética vem enfatizar princípios, como beneficência, autonomia, justiça, não-maleficência, que vão direcionar nossa conduta para uma melhor relação profissional e humana. Para o farmacêutico, a bioética poderá ajudar em várias situações que suscitam conflitos como a “empurroterapia”, o uso irracional do medicamento, a automedicação, o sigilo profissional e muitas outras situações com que nos deparamos, no dia-a-dia da profissão.

As relações humanas poderiam nos fazer pensar, em um primeiro momento, em como respeitar o outro, tratá-lo com

apreço, reconhecer sua autonomia como pessoa, para que possamos agir, na prática diária, com maior visão humanística.

Com tais ferramentas, é possível que a comunicação seja mais eficiente e empática, fazendo-nos sentir satisfação e contentamento em nossas relações interpessoais, o que, provavelmente, também contribuirá para uma maior satisfação no trabalho.

Como podemos constatar, o tema central da bioética é a pessoa e tudo o que está relacionado a ela. Logo, não podemos pensar “a pessoa” como um indivíduo solitário, isolado, sem comunicação com o mundo que o cerca.

Partindo do pressuposto que o diálogo é um requisito fundamental para que as pessoas possam se conhecer e interagir, nós, como pessoas e profissionais da saúde, devemos, em primeiro lugar, querer, ou seja, desejar nos comunicar com quem queremos ajudar. Precisamos ter um firme compromisso, uma atitude interior concreta para que esta comunicação traga frutos positivos. É preciso considerar também, que a motivação mobiliza tal desejo de comunicação, pois, freqüentemente, imaginamos o sentimento de realização que esta interação pode trazer.

Para que o diálogo seja eficaz e prazeroso, é preciso que, como ouvintes, direcionemos toda nossa percepção e atenção para a pessoa que nos fala, pois, a partir dessa escuta, poderemos entender a mensagem transmitida.

Quando se aprende a arte da boa comunicação, adquire-se maturidade pessoal, pois é quando desistimos de representar papéis e assumimos o que somos, e, assim, lidamos, de maneira transparente, com nós mesmos e com os outros (POWELL & BRADY, 2001).

Para assumirmos o que somos, creio que devemos obter o autoconhecimento, através da ajuda dos outros, pois segundo MOSCOVICI (1998), “se o indivíduo tem percepção mais acurada de si, então, pode, também, ter percepção acurada da situação interpessoal, primeiro passo para poder agir de forma adequada e realística”.

É importante ressaltar que o empenho pessoal é fundamental para alcançar o objetivo traçado. Podemos nos intimidar com a idéia do fracasso, mas precisamos ser persistentes, senão corremos o risco de experimentar a frustração de não ter tentado.

Um outro aspecto que parece bastante relevante e está inserido neste contexto é o desenvolvimento da habilidade da empatia, que vêm favorecer nossas relações interpessoais com a equipe de trabalho e o paciente. A empatia pode ser desenvolvida, ao considerarmos que é uma das fases do processo de comunicação. Ao sermos empáticos, abrimos um canal de comunicação com o outro, pois, aqui, envolvemos o desejo de compreender a outra pessoa, e isso nos leva a colocarmos, solidariamente, ao lado dessa pessoa.

Nesta fase, compartilhamos experiências, sentimentos, atitudes que, muitas vezes, são semelhantes e que nos ajudam a entender o universo em que vive tal pessoa.

Ao contrário, se insistimos na crença de que todo mundo vê as coisas como nós, colocamos barreiras para o desenvolvimento de tal habilidade e, com isso, esquecemos que o ser humano é único e é isto que contribui para o enriquecimento das relações interpessoais.

É importante considerar que devemos, também, pres-

tar atenção nas mensagens não-verbais, como a expressão facial, postura corporal, inflexão e tom de voz para que estejamos sintonizados com o que a pessoa nos transmite.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como podemos perceber, a sociedade está caminhando para uma reordenação de valores, desenvolvendo várias reflexões dentro da bioética, que nos ajudará a ampliar o conceito de pessoa, levando-nos a respeitar e a reconhecer o ser humano como tal.

Dentro desta visão de valorização da pessoa humana, nós, profissionais da saúde, envolvidos com a equipe de trabalho e com o paciente, devemos repensar algumas atitudes que já não são mais compatíveis com a atualidade histórico-cultural.

É nossa tarefa, como profissionais, proporcionar uma melhor qualidade nas relações interpessoais, pois é dessa maneira que contribuiremos para dignificar e humanizar o local de trabalho e as pessoas que precisam de nossos cuidados.

Outro aspecto relevante a ser considerado é a adaptação dos currículos da área da saúde, em particular o do curso de Farmácia, para que, no decorrer da graduação, formemos uma visão mais abrangente do ser humano, levando-nos a entender seus valores e necessidades pessoais.

Assim, as universidades poderão formar profissionais não só competentes tecnicamente, mas com competência relacional, cumprindo dessa forma com o seu compromisso social. Estas breves reflexões buscaram chamar a atenção para um ponto, muitas vezes, esquecido, mas, nem por isto, menos importante, que, no meu entendimento, deve ser encarado como um desafio a ser enfrentado na formação de novos profissionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BECK, C. L. C. Sofrimento e esperança - vivências com familiares de pacientes internados em UTI. In: GONZALES, R. M. B.; BECK, C. L. C.; DENARDIN, M. L. **Cenários de cuidados: aplicações de teorias de Enfermagem**. Santa Maria: Pallotti, 1999. p. 63-157
- FERNÂNDES, J. G. **Dez palavras chaves em Bioética**. São Paulo: Paulinas, 2000. 339p.
- GONZALES, R. M. B. **Sofrimento na práxis da enfermagem: real ou deslocado em seu sentido?** Santa Catarina: Pallotti, 2001. 195p.
- LOLAS, Fernando. **Bioética: o que é, como se faz**. São Paulo: Loyola, 2001. 102p.
- MACHADO, M. L. (Org.). **Profissões de Saúde: uma abordagem sociológica**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1995. 182p.
- MOSCOVICI, F. **Desenvolvimento interpessoal**. Rio de Janeiro: José Olympio, 1998. 276p.
- PESSINI, L.; BARCHIFONTAINE, C. P. **Problemas atuais de Bioética**. São Paulo: Loyola, 2000. 527p.
- POWELL, John, S. J.; BRADY, Loretta, M.S.W. **Arrancar máscaras! Abandonar papéis!** a comunicação pessoal em vinte e cinco passos. São Paulo: Loyola, 2001. 175p.
- SCHRAMM, Fermin Roland. Contribuições da Bioética e da Comunicação à Educação Médica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Rio de Janeiro, v.25, n.2, maio/ago.2001. p. 15-23.
- SELLI, Lucilda. **Bioética na Enfermagem**. São Leopoldo: Unisinos, 1999. 153p.
- XAVIER, Elton Dias. A Bioética e o conceito de pessoa: a resignificação jurídica do ser enquanto pessoa. **Bioética**, v.8, n.2, 2000. p. 217-228.

AValiação dos Despigmentantes Prescritos na Região de Piracicaba – São Paulo

TATIANE OTTO¹, VIVIAN ZAGUE¹, ELOISA ISRAEL DE MACEDO², GISLAINE RICCI LEONARDI²

1. Graduandas do curso de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Metodista de Piracicaba-UNIMEP, SP.
2. Docente do curso de Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Metodista de Piracicaba-UNIMEP, SP.

E-mail do autor responsável: grleonar@unimep.br

INTRODUÇÃO

Sabe-se que, além dos vasos sanguíneos superficiais, da espessura da pele e de pigmentos como carotenóides, que afetam a coloração cutânea, a quantidade de melanina produzida pelos melanócitos também determina a cor da pele. Desta forma, pesquisas para o desenvolvimento de

produtos clareadores que focam principalmente a redução da produção de melanina pelos melanócitos têm aumentado muito, nos últimos anos (WILKINSON *et al*, 1990; LEE *et al*, 1995; FOX, 1997; SU, 1999).

As melaninas são biopolímeros heterogêneos produzidos nos melanócitos por ação de uma enzima denominada tirosinase. Essa enzima é sintetizada no retículo endo-

plasmático granular e acumulada em vesículas formadas no complexo de Golgi, na qual recebem o nome de vesículas pré-melanosomas, onde se origina a síntese de melanina.

Com o acúmulo de melanina dentro dos pré-melanosomas, eles se transformam em melanosomas, que se aglomeram demasiadamente e perdem a atividade tirosinásica, recebendo o nome de grãos de melanina. Estes últimos migram pelos prolongamentos dos melanócitos e são injetados nas células epidérmicas, resultando na pigmentação da pele (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999; SAMPAIO *et al*, 2001).

A melanina é importante para proteção contra lesão por radiação ultravioleta (UV), mas sua produção desordenada, através de fatores que estimulam a melanogênese (fatores genéticos, hormonais e ações dos raios ultravioleta), pode levar a um aumento na pigmentação da pele (BENY, 2000).

Existem ainda muitos outros fatores patológicos e alguns medicamentos que podem ocasionar alterações na cor da pele, ou seja, discromias (OTTO, 2002).

As discromias são alterações na pigmentação cutânea, causadas de modo geral pela alteração na produção, na transferência ou na perda de melanina pela pele. Elas podem ser classificadas como hiperpigmentações (aumento da pigmentação da pele) e hipopigmentações (diminuição da pigmentação da pele). Muitas substâncias ativas tem sido descritas como eficazes no tratamento das discromias, principalmente no caso das hiperpigmentações (manchas escuras) (OTTO, 2002).

Existem várias formas de manifestações das hiperpigmentações: cloasma, dermatite por perfume, efélides, lentigens, melasma, hiperpigmentação periorbital e hiperpigmentações pós-inflamatórias são algumas delas (NICOLETTI *et al*, 2002).

De maneira geral, a hiperpigmentação da pele pode ocorrer, devido a vários fatores, como, por exemplos: envelhecimento, gravidez, distúrbios endócrinos, tratamento com hormônios sexuais e exposição ao sol em diferentes graus. Desta forma, o bloqueio dos estímulos hormonais, bem como da radiação UV proporcionado por filtros solares químicos e físicos com amplo espectro de proteção, podem evitar a produção de melanina pelos melanócitos (CUCÉ *et al*, 1990).

Já, a diminuição da síntese de melanina pode ser conseguida com o uso de despigmentantes, os quais atuam diretamente sobre a região discrômica (ARNOLD *et al*, 1994; RAMOS-E-SILVA, 1997), porém muitas substâncias ativas usadas para este fim apresentam-se como irritantes, podendo promover descamação na pele. Além disso, o resultado nem sempre é imediato, mas sim gradual (NICOLETTI *et al*, 2002). A maior parte das formulações que ajudam a reduzir a hiperpigmentação contém inibidores da tirosinase, reduzindo consequentemente a produção de melanina.

Os despigmentantes têm sido largamente prescritos pelos dermatologistas e podem ser veiculados em várias formas de apresentação como pomadas, emulsões (cremes e loções), géis, entre outras. Entre os despigmentantes de uso tópico mais usados atualmente, pode-se citar, como exemplos: hidroquinona, VC-PMG (fosfato de ascorbil magnésio), ácido azelaico, extrato de uva ursi, extrato aquoso de

leucócito, arbutin, ácido Kójico, *antipollon HT*, ácido retinóico, alfa-hidroxi-ácidos (ácido glicólico), extrato de betúla e amora associado ao ácido kójico, flavonóides, mercaptomina e cloreto de beta-caroteno-etilamina (MAIA CAMPOS, 1995; RAMOS-E-SILVA, 1997, NICOLETTI *et al*, 2002). O objetivo principal do presente trabalho foi o de verificar quais as substâncias ativas despigmentantes mais prescritas atualmente no tratamento das hiperpigmentações, bem como as concentrações mais usuais. Avaliar, ainda, as formas farmacêuticas mais empregadas na veiculação destes despigmentantes.

METODOLOGIA

A análise da utilização das substâncias ativas mais prescritas para o tratamento de hiperpigmentações foi realizada por meio de aplicação de questionário aos médicos dermatologistas de Piracicaba e região de São Paulo (SP). A coleta dos dados ocorreu, nos meses de março e abril do ano letivo de 2003.

O questionário foi constituído de quatro questões, tabela 1. Ficou estabelecido que a devolução do questionário não era obrigatória, porém aqueles que o devolviam, autorizavam a utilização dos dados para a pesquisa e publicações futuras.

Tabela 1. Questões apresentadas para coleta dos dados.

1. Assinalar as substâncias abaixo mais prescritas para o tratamento de hiperpigmentações (enumerar por ordem de maior saída) e indicar qual a concentração usual e a base farmacêutica mais empregada na prescrição (gel, creme, gel creme, pomada, loção, loção *oil free*, sérum.).

Substância Ativa	Maior saída	Concentração	Forma de apresentação
Hidroquinona			
VC-PMG (derivado da vitamina C)			
Arbutin			
Ácido Kójico			
Ácido retinóico			
Extrato de uva ursina			
Antipollon			
Ácido glicólico			
Ácido azelaico			
Vitamina C			
Associações. Quais?			
Outras			

2. Na escolha de um despigmentante cutâneo quais são os fatores de maior preocupação médica (o que influencia na escolha do mesmo)? Enumerar por ordem de importância. Se possível justificar a resposta.

- () Baixa toxicidade
- () Eficácia no tratamento
- () Tempo de duração do tratamento

3. Há uma percepção diferente na eficácia terapêutica para as formulações manipuladas e as industrializadas? Caso sim, por favor cite exemplos.

4. Qual o despigmentante que tem apresentado maior eficácia?

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O questionário utilizado na pesquisa foi constituído de quatro questões, sendo duas discursivas e as demais na forma de alternativa. Os questionários foram respondidos por 13 dermatologistas da região de Piracicaba (SP).

Pela análise dos dados, o despigmentante mais prescrito pelos dermatologistas entrevistados e que apresenta maior eficácia terapêutica, é a hidroquinona. Já os despigmentantes prescritos pelos dermatologistas em segunda e terceira opções foram ácido retinóico e VC-PMG, respectivamente. Algumas das substâncias ativas, como ácido kójico, ácido glicólico e ácido mandélico, também, foram citados, porém por apenas 6% dos entrevistados.

A composição da base dermocosmética influencia acentuadamente na estabilidade dos princípios ativos despigmentantes, sendo que existem várias bases que podem ser usadas para veicular estas substâncias ativas, tais como os cremes, os géis e os géis-cremes. Os cremes O/A são mais indicados para peles normais e secas, enquanto que os géis são indicados para peles oleosas e mistas. Já os géis-cremes, por apresentarem alta porcentagem de fase aquosa e baixo conteúdo oleoso, são indicados para todos os tipos de pele (MAIA CAMPOS, 1995).

A concentração de hidroquinona nas fórmulas farmacêuticas empregadas pelos médicos variou de 2% a 10% e as formas de apresentação mais comuns foram creme O/A, gel e gel-creme, variando de acordo com o tipo de pele do paciente.

Os ativos com ação despigmentante apresentam características próprias que devem ser levados em consideração, no momento da manipulação das formulações que os contêm. Alguns podem ser associados, a fim de se buscar uma potencialização no efeito terapêutico. Além disso, as características físico-químicas das substâncias ativas, as formas de apresentação, e a estabilidade, são aspectos relevantes para o desenvolvimento das formulações. (NICOLETTI *et al*, 2002).

A associação mais citada pelos entrevistados foi hidroquinona+ácido retinóico, com a finalidade de aumentar a ação despigmentante. Para MAIA CAMPOS (1995), este tipo de associação deve ser formulada em veículo adequado, com a utilização de sistemas antioxidantes eficazes, uma vez que a instabilidade das substâncias ativas é alta, frente a luz e oxigênio.

Em relação aos fatores que influenciam na escolha de um despigmentante, 82% dos médicos entrevistados acreditam que a eficácia no tratamento tem prioridade, seguido pelo fator de toxicidade. Já o tempo de tratamento não é um fator limitante na escolha do despigmentante para os entrevistados.

A maioria dos médicos entrevistados (82%) percebe que há diferença entre as formulações manipuladas e as industrializadas em relação a flexibilidade de associações de substâncias ativas e de escolha da concentração das mesmas em produtos manipulados, bem como em relação ao menor custo das formulações magistrais.

CONCLUSÃO

A hidroquinona é o despigmentante de primeira escolha prescrito pelos dermatologistas entrevistados, sendo prescrita em concentrações e formas de apresentação variadas.

AGRADECIMENTOS

Aos médicos dermatologistas da cidade de Piracicaba e região pela atenção e colaboração com esta pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARNOLD, H.L.; ODOM, R.B.; JAMES, W.D. *Doenças da Pele de Andrews: Dermatologia Clínica*. 8 Ed. São Paulo: Manole, 1994.
- BENY, M.G. Fisiologia da Pele. *Cosm. Toil.* v.12, n.2, p.44-48, 2000.
- CUCÉ, L.C. & NETO, C.F. *Manual de Dermatologia*. São Paulo: Atheneu, 1990.
- FOX, C. Advances in the cosmetic science and technology of topical bioactive materials. *Cosm. Toil.* v.112, n.7, p.67-84, 1997.
- JUNQUEIRA, L.C.U. & CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 9ªed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- LEE, O.S.; KIM, E.J. Skin lightening. *Cosm. Toil.* v.110, n.10, p.51-56, 1995.
- MAIA CAMPOS, P.M.B.G. Manipulação magistral no tratamento de discromias. *Rev. Cosm. Med. Est.* 2 tri, p.35-39, 1995.
- NICOLETTI, M.A.; ORSINE, E.M.A.; DUARTE, A.C.N.; BUONO, G.A. Hiperormias: Aspectos gerais de uso de despigmentantes cutâneos. *Cosm. Toil.* v.14, n.3, p.46-51, 2002.
- OTTO, T.; LEONARDI, G.R. Discromias. *Int. J. Pharm. Comp.* [Ed. Bras]. v.4, n.5, p.194, 2002.
- RAMOS-E-SILVA, M. Acromia química. *An. Bras. Dermatol.* v.72, n.2, p.191-197, 1997.
- SAMPAIO, S.A.P. & RIVITTI, E.A. *Dermatologia*. 2 Ed., São Paulo: Artes Médicas, 2001.
- SU, E.G. Formulando com branqueadores de pele. *Cosm. Toil.* v.11, n.2, p.57-63, 1999.
- WILKINSON, J.B.; MOORE, R.J. *Cosmetologia de Harry*. Madrid: DS, 1990.

AVALIAÇÃO DOS GOTEJADORES DE DIFERENTES MARCAS DE PARACETAMOL GOTAS COMERCIALIZADOS NO MERCADO BRASILEIRO

MARIA CRISTINA SAKAI¹, CRISTINA HEIDEIER², ALTAMIR B. SOUSA¹

1. Farmacêuticos do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário-USP
2. Aluna do Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas-USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 - 05508-900 - São Paulo, SP.
E-mail do autor responsável: mariacs@mail.hu.usp.br

INTRODUÇÃO

Algumas soluções ou suspensões farmacêuticas orais são destinadas à administração em pequenos volumes, utilizando-se como instrumento para sua mensuração um conta-gotas ou um frasco gotejador. Essa forma farmacêutica é geralmente utilizada, quando se deseja obter uma ação mais rápida em comparação aos comprimidos e drágeas⁴. Também, são freqüentemente prescritas em pediatria, devido à facilidade na administração, pois, geralmente, apresentam alta concentração em pequeno volume.

É importante evitar prescrever em gota, quando se deseja uma dose exata, visto que o volume de uma gota pode variar, dependendo da densidade e viscosidade do líquido, assim como do orifício do gotejador e do ângulo no qual se goteja⁵. Assim, apesar de a posologia em gotas indicada nas bulas ser a mesma, a correspondência das doses (em miligramas) pode diferir entre as marcas devido à inexistência de padronização dos gotejadores no mercado brasileiro.

O paracetamol (acetaminofeno) é um analgésico e antitérmico disponível comercialmente, na formas de solução oral em gotas, suspensão oral, comprimido e supositório. É um componente de numerosas associações medicamentosas, com indicação em resfriados, gripes e outras situações que causam dor e febre⁸. É amplamente utilizado pela população brasileira, pelo seu baixo custo e por não ser necessária a prescrição médica para sua aquisição, ou seja, é um medicamento de venda livre ou, em inglês, OTC (*over the counter*).

Sua ação analgésica deve-se à inibição da síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central (SNC) e, em menor extensão, por agir, periféricamente, bloqueando a geração de impulsos nervosos nos nociceptores aferentes, responsáveis pela sensação de dor¹. Como antipirético, age no centro termo-regulador hipotalâmico, produzindo vasodilatação periférica, diminuindo, assim, a temperatura corpórea pela sudorese e a dissipação do calor⁸.

Em doses consideradas tóxicas ou em doses múltiplas, por tempo prolongado, o paracetamol pode promover alterações em vias metabólicas que levam ao desenvolvimento de danos e até falência hepática⁹.

Assim, os objetivos do presente trabalho são: avaliar as diferenças de concentração, em miligrama por gota, entre as doses de várias marcas de medicamentos comercializados, no Brasil, contendo, como princípio ativo, o paracetamol na apresentação de gotas orais (200 mg/ml), de acordo com a indicação de suas bulas e com o número de gotas liberadas por ml para cada gotejador e comparar essas doses com aquelas indicadas em literatura específica.

MATERIAISEMÉTODOS

Consultou-se o “Dicionário de Especialidades Farmacêuticas”³ (DEF) para selecionar as marcas do medicamento paracetamol gotas na concentração 200 mg/ml comercializado, no mercado brasileiro. Nas bulas disponíveis destas marcas pesquisadas, verificou-se a existência de informações relativas ao número de gotas contidas em 1 ml de medicamento e a posologia indicada.

Quando à bula, não informava o número de gotas/ml liberadas pelo gotejador da referida marca; consultou-se o Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) do fabricante. Então, calculou-se a concentração do fármaco por gota (concentração teórica igual a 200 mg / n.º gotas em 1 ml) para cada marca do medicamento estudado. Verificou-se, também, a posologia indicada nas respectivas bulas, comparando-as com dados da literatura.

RESULTADOS

A Tabela 1 relaciona os tipos de medicamentos pesquisados, identificados por código alfabético e sua classificação como medicamento de referência, genérico ou similar. Assim, desta pesquisa, foram estudados o medicamento de referência, três medicamentos genéricos e oito medicamentos similares.

Tabela 1. Medicamentos avaliados no trabalho

Medicamento	Classificação
A	Referência
B	Genérico
C	Genérico
D	Genérico
E	Similar
F	Similar
G	Similar
H	Similar
I	Similar
J	Similar
K	Similar
L	Similar

A Tabela 2 mostra as posologias indicadas nas bulas e na literatura específica, de acordo com a faixa etária dos pacientes: adultos e crianças maiores de 12 anos e crianças menores de 12 anos. Para a primeira faixa etária, ou seja, pacientes maiores de 12 anos, verificou-se que todas as marcas indicam em suas bulas a posologia de 35 a 55 gotas / dose, exceto o medicamento C, em que se encontrou a posologia de 35 a 45 gotas/dose e não excedendo o total de cinco administrações em 24 horas para todas as marcas.

Já para pacientes menores de 12 anos, a posologia foi concordante com todas as marcas de uma gota / kg de peso / dose, quatro a cinco vezes ao dia. Entretanto, como pode se notar, na referida tabela, a posologia encontrada na literatura pertinente indica somente em mg / dose para pacientes maiores de 12 anos e mg / kg /dose para pacientes menores de 12 anos e não em número de gotas ⁶.

Tabela 2. Posologias por faixas etárias indicadas nas bulas dos medicamentos avaliados e preconizada na literatura específica

Faixa etária do paciente	Posologia indicada nas bulas dos medicamentos avaliados	Posologia preconizada na literatura ⁶
Adultos e crianças maiores de 12 anos	35 a 55 gotas / dose (exceto no medicamento C, onde encontrou-se a posologia de 35 a 45 gotas/dose) 3 a 5 vezes ao dia. Não exceder o total de 5 administrações em 24 horas	325 a 650 mg/dose a cada 4 a 6 horas ou 1000 mg/dose, 3 a 4 vezes ao dia. Não exceder 4,0 g ao dia no caso de tratamentos curtos e 2,6 g ao dia no caso de tratamentos prolongados
Crianças menores de 12 anos	1 gota / kg de peso / dose, 4 a 5 vezes ao dia. Não exceder o total de 5 administrações em 24 horas	10 a 15 mg /kg /dose a cada 4 a 6 horas. Não exceder o total de 2,6 g em 24 horas

A Tabela 3 mostra a correlação entre o número de gotas / 1 ml, concentração por gota, posologia e porcentagem de princípio ativo (mg/gota) de cada medicamento estudado em relação ao medicamento de referência. Os resultados mostram que os medicamentos similares F, G, H, I, J, K, L e M apresentam menor concentração (mg/gota) em relação ao medicamento de referência A. O similar E apresenta concentração (mg/gota) superior à do medicamento ao referência A (107,5% de princípio ativo em relação ao A) e, dentre os genéricos pesquisados, o medicamento B é o único que apresenta a mesma concentração (mg/gota) em relação ao medicamento de referência A.

O medicamento genérico C apresenta concentração (mg/gota) inferior à do medicamento de referência A (88,7% de princípio ativo em relação ao A) e o medica-

mento genérico D apresenta concentração (mg/gota) 50% menor, se comparado ao medicamento de referência A.

Já os medicamentos F, G, H e I apresentam 75,2% de princípio ativo em relação a A, enquanto J e K apresentam 68,4% de princípio ativo por gota de produto em relação ao mesmo medicamento de referência. E, por fim, os medicamentos L e M apresentam, respectivamente, apenas 60,2% e 58,6% de princípio ativo em relação ao medicamento de referência já citado (Figura 1).

Contudo, cinco das 13 marcas pesquisadas apresentaram problemas. Foram eles os fármacos D, J, K, L e M, os quais apresentam subdoses, tanto na doses mínimas (35 gotas) para adultos, quanto em pediatria (mg/kg/dose), comparado ao indicado na literatura (Figura 1).

Tabela 3. Conversão da posologia em gotas por dose para miligramas por dose de acordo com a correlação entre o número de gotas por 1 ml das marcas de paracetamol gotas estudadas e a diferença percentual da quantidade de princípio ativo obtida para cada medicamento similar e genérico em relação ao de referência.

Marca	Número de gotas correspondente a 1 ml do medicamento (gotas)	Concentração do medicamento por gota: 200 mg / nº de gotas em 1 mL (mg/gota)	Posologia convertida em mg/dose de acordo com a concentração do medicamento em mg/gota (= gotas/dose x mg/gota)			% de Princípio Ativo (mg/gota) em relação ao medicamento de referência (%)
			Pacientes adultos e crianças maiores de 12 anos. (mg/dose)	Pacientes menores de 12 anos. (mg/kg/dose)	Dose máxima para crianças menores de 12 anos (mg/dose)	
A	15	13,3	465,5 a 731,5	13,3	465,5	--
B	15	13,3	465,5 a 731,5	13,3	465,5	100
C	17	11,8	413,0 a 531,0	11,8	413,0	88,7
D	30	6,7	234,5 a 368,5	6,7	234,5	50,0
E	14	14,3	500,5 a 786,5	14,3	500,5	107,5
F	20	10,0	350,0 a 550,0	10,0	350,0	75,2
G	20	10,0	350,0 a 550,0	10,0	350,0	75,2
H	20	10,0	350,0 a 550,0	10,0	350,0	75,2
I	20	10,0	350,0 a 550,0	10,0	350,0	75,2
J	22	9,1	318,5 a 500,0	9,1	318,2	68,4
K	22	9,1	318,5 a 500,0	9,1	318,2	68,4
L	25	8,0	280,0 a 440,0	8,0	280,0	60,2
M	26	7,8	273,0 a 429,0	7,8	273,0	58,6

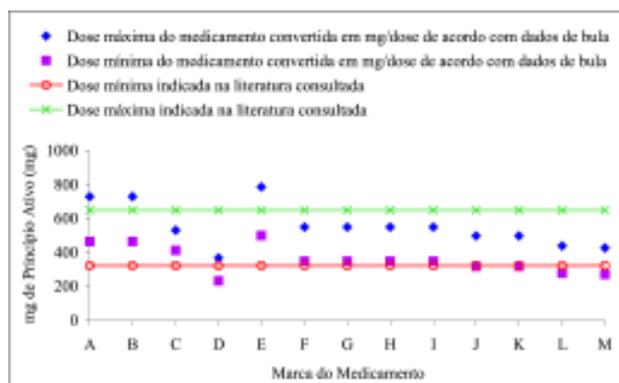


Figura 1. Faixa das doses mínimas e máximas em miligramas, de diferentes marcas de paracetamol e a dose indicada na literatura.

DISCUSSÃO

Todos os medicamentos pesquisados neste trabalho apresentavam, em suas bulas, a mesma posologia em gotas, por dose, exceto o medicamento C. Porém, apesar da posologia em gotas ser a mesma, a correspondência em miligramas por dose difere entre as diferentes marcas de paracetamol gotas, pois não há padronização nos gotejadores utilizados pelas indústrias.

Este fato pode acarretar ineficácia do medicamento, pois, em alguns casos, são administradas doses abaixo do recomendado pela literatura (marcas J, K, L e M)⁶. Segundo a Resolução RDC n.º 84, de 18 de março de 2002, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ficou estabelecido que uma das bases legais para a instituição do medicamento genérico, no País, é a apresentação de Relatório de

Equivalência Farmacêutica que, no caso de apresentações em gotas (soluções e suspensões, orais, nasais e oftálmicas) deverá ser determinado o número de gotas que corresponde a 1 ml, indicando-se a concentração do fármaco por ml. O Certificado de Equivalência Farmacêutica deverá conter a intercambialidade em gotas/mg entre o medicamento teste e referência.

Por essa razão, sugere-se que haja uma padronização dos gotejadores, ou que as indústrias adequem a posologia indicada em suas bulas, de acordo com a concentração em mg/gota liberada pelo tipo específico de gotejador que estiverem utilizando.

No Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, após esse estudo, preconizou-se a prescrição do paracetamol em mg/dose e não mais em gotas e outros medicamentos usualmente prescritos em gotas estão sendo avaliados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARANA, A., MORTON, N.S., HANSEN, T.G. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, v.45, n.1, p.20-29, 2001.
2. CRANSWICK, N., COGHLAN, D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am. J. Ther.*, v.7, n.2, p.135-141, 2000.
3. DEF 2000/2001: dicionário de especialidades farmacêuticas. 29.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2000. p.109.
4. GOODMAN, L.S., GILMAN, A. As bases farmacológicas da terapêutica. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 1232p.

5. JOAQUÍN, R.B., GAMO, M.J.O. Manual para la correcta redacción de la prescripción médica. *La Revista O.F.I.L.*, v.9, 2ª época, n.4, p.23-29, 1999.
6. LACY, C.F., ARMSTRONG, L.L., INGRIM, N.B., LANCE, L.L. Drug Information Handbook. 6.ed. Ohio: Lexi-Comp Inc., 1998. p. 19-22.
7. RDC nº 84 de 19/03/2002 - Resolução da Diretoria Colegiada da Agência de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde - [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)
8. ZANINI, A.C., BASILE, A.C., FOLLADOR, W., OGA, S. Guia de Medicamentos. 2.ed. São Roque, S.P.: IPEX Editora, 1997. p. 974.
- ZED, P.J., KRENZELOK, E.P. Treatment of acetaminophen overdose. *Am J Health-Syst Pharm.*, v.56, n.11, p.1081-1091, 1999.

FITOESTRÓGENOS: MOLÉCULAS DE PLANTAS TRAZENDO BENEFÍCIOS PARA OS SERES HUMANOS

LAUREN LÚCIA ZAMIN¹, HELENA ITURVIDES CIMAROSTI²,
MELISSA CALEGARO NASSI³, CHRISTIANNE GAZZANA SALBEGO⁴

1. Bolsista da Fapergs, aluna do curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
2. Farmacêutica-bioquímica, doutoranda em Ciências Biológicas, Bioquímica -UFRGS.
3. Bolsista do CNPq/PIBIC, aluna do Curso de Farmácia - UFRGS.
4. Docente-pesquisadora, Departamento de Bioquímica - UFRGS.

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas - UFRGS.
Rua Ramiro Barcelos, 2600, Anexo, Laboratório 37 - 90035-003, Porto Alegre (RS).
E-mail do autor responsável: salbego@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Durante a década de 30, começaram a surgir, na literatura, os primeiros registros da presença de substâncias análogas aos hormônios sexuais femininos em plantas (12), os quais foram tratados com ceticismo. Contudo, com o avanço das técnicas analíticas, a ocorrência dessas substâncias nas plantas foi confirmada e esses compostos foram denominados, então, fitoestrógenos (Phytus = planta) devido ao fato de que, quando ingeridos, mimetizam os efeitos dos estrógenos.

Os fitoestrógenos são compostos difenólicos não esteroidais originados ou derivados do metabolismo *in vivo* de precursores presentes em muitas plantas das quais o homem se alimenta. As principais classes destes compostos são as isoflavonas, lignanas e cumestanos (11). As isoflavonas têm uma distribuição restrita no reino das plantas, sendo limitada à subfamília Papilionoideae das Leguminosas (16). Os alimentos à base de soja têm grande quantidade de isoflavonas, como genisteína e daidzeína (36), e estas exercem a mais potente atividade estrogênica e são os compostos mais pesquisados.

Aparentemente, o anel fenólico das isoflavonas confere a capacidade de estas se ligarem aos receptores estrogênicos humanos a (ERa) e b (ERb) e atuarem como moduladores seletivos destes receptores (7), figura 1.

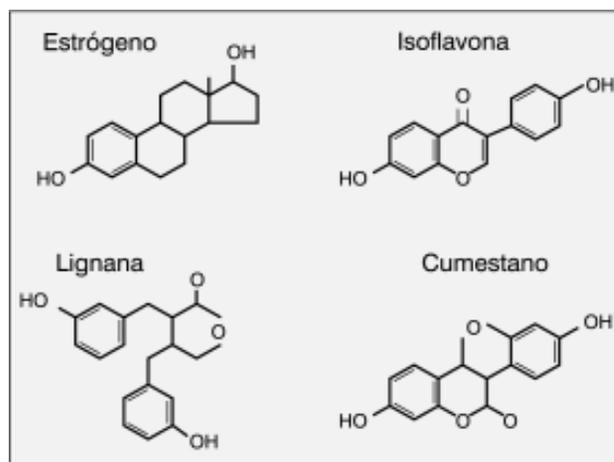


Figura 1: Comparação das estruturas químicas de diferentes classes de fitoestrógenos com o estrógeno.

Dados recentes indicam que os fitoestrógenos exibem maior afinidade pelos receptores b do que para os receptores a, porém com menor afinidade do que o estradiol (25). Embora a função fisiológica exata dos receptores estrogênicos b ainda esteja sendo investigada, sua expressão tecido-específica tem dado explicações para os diferentes efeitos das substâncias estrogênicas. Por exemplo, ERb é expresso em tecidos não reprodutivos, como ossos, cérebro, sistema vascular e bexiga (17), figura 2.

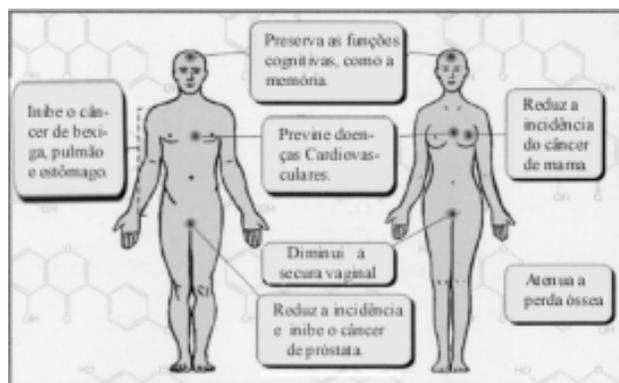


Figura 2. Efeitos benéficos de uma dieta à base de soja. (Adaptado de Dixon, R.A. & Ferreira, D., 2002.¹⁶).

Apesar do efeito agonista, os fitoestrógenos podem agir como antagonistas estrogênicos, dependendo da concentração de estrógenos endógenos, por inibição competitiva ao estrógeno por se ligar aos seus receptores (32) e inibindo a enzima aromatase (11), que catalisa a conversão de andrógenos para estrógenos e a 5 α -redutase (18), que catalisa a conversão de testosterona para diidrotestosterona, principal hormônio responsável pela diferenciação e proliferação da próstata (37).

Além de possuir efeito estrogênico, as isoflavonas possuem mecanismos de ação que não envolvem estes receptores (8). A genisteína, por exemplo, inibe tirosina quinase (2), que constitui uma família de receptores envolvidos na proliferação, diferenciação e adesão celular, DNA topoisomerase I e II (31), requerida na transcrição e replicação do DNA e bloqueia o crescimento celular por modular fatores envolvidos nesse processo, como TGF β 1 (*transforming growth factor-beta*) (24).

Além disso, os fitoestrógenos podem agir como antioxidantes (41), e antiangiogênicos (20). Também, inibem a ação de citocinas (43), a formação de óxido nítrico (35), podendo ainda alterar a expressão de receptores de progesterona, receptores andrógenos e receptores de ocitocina (19).

Efeitos da menopausa causados pela deficiência de estrógenos como ondas de calor, suor, osteoporose, ansiedade, entre outros têm sido tratados, através da terapia de reposição hormonal, usando principalmente estrógenos sintéticos (9). O risco aumentado de câncer de mama e útero pelo uso da reposição hormonal tem impulsionado a busca por compostos alternativos que não exerçam esses efeitos colaterais. Em vista disto e dos efeitos benéficos relatados a seguir, o interesse pelo uso de fitoestrógenos em substituição a terapia de reposição hormonal convencional vem aumentando nas últimas décadas.

Sintomas pós-menopausa

Dados epidemiológicos indicam que, nos países asiáticos, onde o consumo de soja é elevado, as mulheres exibem menos sintomas pós-menopausa (1), quando comparadas a mulheres ocidentais. Murkies e colaboradores³⁴ mediram as ondas de calor como um determinante da atividade estrogênica em resposta a uma dieta enriquecida com fito-

estrógenos. Eles encontraram uma redução significativa na ocorrência das ondas de calor, quando a dieta de mulheres pós-menopausa foi suplementada com soja por doze semanas.

Osteoporose

Existem diversos dados na literatura, evidenciando uma possível função para os fitoestrógenos no metabolismo dos ossos. As isoflavonas da soja, por exemplo, podem aumentar a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos e a síntese de colágeno (14). Estudos epidemiológicos demonstraram que a incidência de osteoporose e o risco de fraturas na bacia são significativamente maiores em mulheres pós-menopausa ocidentais do que em japonesas, cuja ingestão de derivados de soja é comparativamente maior (15). Além disso, também foi demonstrado que o uso clínico de ipriflavona, uma isoflavona sintética, pode minimizar a perda óssea no período da menopausa (10).

Doenças cardiovasculares

Os mecanismos pelos quais as isoflavonas da soja podem prevenir a formação de placas ateroscleróticas incluem efeitos antimigratório e antiproliferativo nas células musculares lisas, efeitos na formação de trombos e manutenção da atividade vascular normal (5).

Além disso, as propriedades antioxidantes das isoflavonas (41) reduzem a peroxidação lipídica da LDL, cuja modificação oxidativa é um importante mecanismo na aterosclerose, diminuindo assim o risco de doenças coronárias (4). Esses achados são importantes visto que as doenças cardiovasculares são uma das maiores causas de morte entre as mulheres pós-menopausa.

Colesterol

Outro fator responsável pela cardioproteção dos fitoestrógenos é a redução dos níveis de colesterol (11). A homeostase de colesterol é seletivamente sensível ao estrógeno, o que já está bem evidenciado nos estados onde a deficiência deste hormônio está associada ao aumento na concentração de colesterol (40). Em uma meta-análise de 38 estudos clínicos, o consumo de soja induziu uma redução significativa no colesterol total, no LDL e nos triglicerídeos (3).

Câncer

Estudos com animais, usando modelos clássicos de indução química de câncer de mama, mostraram que a dieta contendo proteínas da soja reduziu significativamente a formação do tumor (6) e que este efeito não apareceu quando as proteínas da soja foram removidas.

A administração de genisteína em ratos neonatos levou a uma redução significativa do tumor, quando este foi induzido na fase adulta (27). Isso indica que a exposição a fitoestrógenos, na fase inicial da vida, pode conferir benefícios, na fase adulta, e isso pode explicar, parcialmente, porque a incidência de câncer de mama é muito menor no Japão e na China, onde a soja é consumida, durante toda a vida (33,22,23,28).

Está claro que modificações na dieta pela inclusão de alimentos contendo isoflavonas leva a alterações significativas das características hormonais do ciclo menstrual em mulheres pré-menopausa (13). Esses efeitos incluem um prolongamento do ciclo menstrual, especificamente da fase folicular, o que leva a um menor risco de desenvolver câncer de mama (38).

Além disso, a genisteína pode induzir a diferenciação nas glândulas mamárias, mais cedo, resultando em menor atividade da via de sinalização do fator de crescimento epidermal em adultos, o que suprime o desenvolvimento do câncer de mama (26). Sua atividade antioxidante inibe os danos oxidativos no DNA induzidos por luz Ultravioleta (UVA e UVB) (42), podendo exercer efeitos protetores na fotocarcinogênese. Esta isoflavona, também, inibe o crescimento e a proliferação celular de cânceres induzidos quimicamente no estômago, bexiga, próstata e sangue.

Sistema Nervoso Central

Recentemente, foi demonstrada a capacidade dos fitoestrógenos de exercer efeito neuroprotetor em um modelo da Doença de Alzheimer, utilizando-se culturas de neurônios hipocâmpais lesionadas com peptídeo β amilóide (44). Foi também demonstrado que a genisteína exerceu efeito neuroprotetor contra esclerose lateral amiotrófica, uma doença neurodegenerativa, e também na isquemia cerebral em modelos *in vivo* (39) sendo também capaz de atenuar a apoptose neuronal induzida quimicamente (30).

Em modelos comportamentais para verificar a ansiedade em ratos, os fitoestrógenos mostraram efeitos ansiolíticos, sem causar efeitos sedativos (29). A memória visual e espacial é um tipo de cognição dependente de hormônios gonadais. Em estudos utilizando ratos machos e fêmeas alimentados com fitoestrógenos, houve uma melhora significativa na memória visual e espacial de fêmeas, contudo esse efeito não foi observado em machos.

CONCLUSÕES:

O número de pessoas idosas, principalmente mulheres, na população mundial vem aumentando significativamente, nas últimas décadas. Isso faz com que a busca por fármacos que melhorem a qualidade de vida destas pessoas seja cada vez mais intensa.

As mulheres pós-menopausa, em especial, são as mais suscetíveis a problemas de saúde, o que gera a necessidade de buscar medicamentos que minimizem os efeitos da deficiência hormonal. Em vista disto, o uso da reposição hormonal por fitoestrógenos pode vir a ser uma alternativa para a reposição hormonal convencional, devido aos seus efeitos benéficos que foram relatados anteriormente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. ADLERCREUTZ, H.; HAMALAINEN, E.; GORBACH, S.; GOLBIN, B. Dietary phytoestrogens and the menopause in Japan. *Lancet*, v.339, p.1233, 1992.

2. AKIYAMA, T.; ISHIDA, J.; NAKAGAWA, S.; et al. Genistein: a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinase. *J. Biol. Chem.*, v.262, p.5592-5595, 1987.
3. ANDERSON, J.W.; JOHNSTONE, B.M.; COOK-NEWELL, M.E. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New Engl. J. Med.*, v.333, p.276-282, 1995.
4. ANTHONY, M.S.; CLARKSON, T.B.; HUGHES, C.L. Plant and mammalian estrogen effects on plasma lipids of female monkeys. *Circulation*, v.90, p.1-235, 1994.
5. ANTHONY, M.S.; CLARKSON, T.B.; WILLIAMS, J.K. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.68, p.1390S-1393S, 1998.
6. BARNES, S.; GRUBBS, C.; CARLSON, J.; SETCHELL, K.D.R. Soybeans inhibit mammary tumor growth in models of breast cancer. In: Pariza MW, ed. *Mutagens and carcinogens in the diet*. New York: Willey-Liss, p.239-253, 1990.
7. BARNES, S.; KIM, H.; DARLEYLESMAR, V.; PATEL, R.; XU, J.; BOERSMA, B.; LUO, M. Beyond ER alpha and ER beta: estrogen receptor binding is only part of the isoflavone story. *J. Nutr.*, v.130, p.656S-657S, 2000.
8. BARNES, S.; PETERSON, T.G. Biochemical targets of the isoflavone genistein in tumor cell lines. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v.208, p.103-108, 1995.
9. BECK, V.; UNTERRIEDER, E.; KRENN, L.; KUBELKA, W.; JUNGBAUER, A. Comparation of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *J. Steroid. Bioch. Mol. Biol.*, v.84, p.259-268, 2003.
10. BRANDI, M.L. New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites, and analogs. *Am. J. Med.*, v.95, p.695-745, 1993.
11. BRZERZINSKI, A.; DEBI, A. Phytoestrogens: the "natural" selective estrogen receptor modulators? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v.85, p.47-51, 1999.
12. BUTENANDT, A.; JACOBI, H. *Physiol. Chem.*, v.218, p.104-112, 1993.
13. CASSIDY, A.; BINGHAM, S.; SETCHELL, K.D.; Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soybean products. *Br. J. Nutr.*, v.74, p.587-601, 1995.
14. CHOI, E.M.; SUH, K.S.; KIM, Y.S.; CHOUE, R.W.; KOO, S.J. Soybean ethanol extract increase the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Phytochemistry*, v.56, p.733-739, 2001.
15. COOPER, C.; CAMPION, G.; MELTON, L.J. III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos. Int.*, p.285-289, 1992.
16. DIXON, R.A.; FERREIRA, D. Molecules of Interest Genistein. *Phytochemistry*, v.60, p.205-211, 2002.

17. ENMARK, E. & GUSTAFSSON, J.A. Estrogen receptor β - a novel receptor opens up new possibilities for cancer diagnosis and treatment. *Endoc. Related. Cancer*, v.5, p.213–222, 1998.
18. EVANS, B.A.J.; GRIFFITHS, K.; MORTON, M.S. Inhibition of 5 α -reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J. Endocrinol.*, v.147, p.295–302, 1995.
19. FITZPATRICK, L.A. Soy isoflavones: hope or hype? *The European Menopause Journal*, v.44, p.521–529, 2003.
20. FOTSIS, T.; PEPPER, M.; ADLERCREUTZ, H. et al.. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vivo angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v.90, p.2990-2994, 1993.
21. HENDERSON, B.E.; ROSS, R.K.; JUDD, H.L.; FRAILO, M.D.; PIKE, M.C. Do regulatory ovulatory cycle increase breast cancer risk? *Cancer*, v.56, p.1206-1208, 1985.
22. HIRAYAMA, T. A large scale cohort study on cancer risk by diet with special reference to the risk reducing effects of green-yellow vegetable consumption. In: Hayashi y et al. Eds. *Diet, Nutrition and Cancer*. Utrecht Netherlands: Sci Press, p.41-53, 1986.
23. HORN-ROSS, P.L. Phytoestrogens, body composition and breast cancer causes control. *Cancer Causes Control*, v.6, p.567–573, 1995.
24. KIM, H.; PETERSON, T.G.; BARNES, S. Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein emerging role for its effects via transforming growth factor β signaling pathways. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.68, p.1418S-1425S, 1998.
25. KUIPER, G.G.; LEMMEN, J.G.; CARLSSON, B.; CORTON, J.C.; SAFE, S.H.; VAN DER SAAG, P.T.; VANDERBURG, B.; GUSTAFSSON, J.A. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology*, v.139, p.4252-4263, 1998.
26. LAMARTINIERE, C.A. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.71, p.1705S-1707S, 2000.
27. LAMARTINIERE, C.A.; MOORE, J.B; HOLLAND, M.; BARNES, S. Neonatal genistein chemo prevents mammary cancer. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v.208, p.120–123, 1995.
28. LEE, H.P.; GOURLEY, L.; DUFFY, S.W. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet.*, v.337, p.1197–1200, 1991.
29. LEPHART, E.D.; WEST, T.W.; WEBER, K.S.; RHEES, R.W.; SETCHELL, K.D.R.; ADLERCREUTZ, H.; LUND, T.D. Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens. *Neurotoxicology and Teratology*, v.24, p.5-16, 2002.
30. LINFORD, N.Y.; YANG, Y.; COOK, D.G.; DORSA, D.M. Neuronal apoptosis resulting from high doses of the isoflavone genistein: Role for calcium and p42/44 mitogen-activated protein kinase. *The J. Pharm. And Exp. Therap.*, v.299, n.1, p.67–75, 2001.
31. MARKOVITS, J.; LINASSIER, C.; FOSSE, P. et al. Inhibitory effects of the tyrosine kinase inhibitor genistein on mammalian DNA topoisomerase II. *Cancer Res.*, v.49, p.5111-5117, 1989.
32. MARTIN, P.M.; HORWITZ, K.B.; RYAN, D.S.; MCGUIRE, W.C. Phytoestrogen interaction with estrogen receptor in human breast cancer cells. *Endocrinology*, v.103, p.1860–1867, 1978.
33. MESSINA, M.; PERSKY, V.; SETCHELL, K.D.R.; BARNES, S. Soy intake and cancer risk: a review of the *in vitro* and *in vivo* data. *Nutr. Cancer*, v.21, p.113–131, 1994.
34. MURKIES, A.L.; LOMBARD, C.; STRAUSS, B.J.G.; WILCOX, G.; BURGER, H.G.; MORTON, M.S. Dietary flour supplementation decrease post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas*, v.21, p.189–195, 1995.
35. SALZMAM, A.L.; DENEBERG, A.G.; UETA, I.; O'CONNOR, M.; LINN, S.C.; SZABO, C. Induction and activity of nitric oxide synthase in cultured human intestinal epithelial monolayers. *Am. J. Physiol.*, v.270, p.G565-G573, 1996.
36. SETCHELL, K. Phytoestrogens: The biochemistry, physiology and implications for human health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.68 (suppl), p.333S-1346S, 1998.
37. STEERS, W.D. 5 α -reductase activity in the prostate. *Urology*, v.58, p.17-24, 2001.
38. TREOLAR, A.E.; BOYNTON, R.E.; BACHN, B.G.; BROWN, B.W. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int. J. Fertil.*, v.12, p.77-126, 1970.
39. TRIEU, V.N.; UCKUN, F.M. Genistein is neuroprotective in murine models of familial amyotrophic lateral sclerosis and stroke. *Bioch. Bioph. Res. Commun.*, v.258, p.685–688, 1999.
40. WALSH, B.W.; SCHIFF, I.; ROSNER, B.; GREENBERG, L.; RAVNIKAR, V.; SACKS, F.M. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentration and metabolism of plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.*, v.352, p.1196–1204, 1991.
41. WEI, H.; BOWEN, R.; CAI, Q.; BARNES, S.; WANG, Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v.208, p.124–130, 1995.
42. WEI, H.; CAI, Q.; RAHN, R.O. Inhibition of UV light and Fenton reaction induced oxidative DNA damage by the soybean isoflavone genistein. *Carcinogenesis*, v.17, p.73-77, 1996.
43. YAMAMOTO, S.; SHIMIZU, K.; OONISHI, I. et al. Genistein suppresses cellular injury following hepatic ischemia/reperfusion. *Transplant. Proc.*, v.28, p.1111-1115; 1996.
44. ZHAO, L.; CHEN, Q.; BRINTON, R.D. Neuroprotective and neurotrophic efficacy of phytoestrogens in cultured hippocampal neurons. *Exp. Biol. Med.*, v.227, n.7, p.509-519, 2002.