

ÍNDICE

DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE CÁPSULAS DE SINVASTATINA - Artigo Original	02
AVALIAÇÃO DA UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO DE CÁPSULAS DE ÁCIDO MEFENÂMICO PRODUZIDAS EM PEQUENA ESCALA - Artigo Original.....	15
A PREVALÊNCIA DO ESTRESSE ENTRE ENFERMEIROS EM UM HOSPITAL DE PEQUENO PORTE - Artigo Original.....	32
REPERCURSSÕES NO SISTEMA RESPIRATÓRIO E ATUAÇÃO FISIOTERAPÊUTICA EM PACIENTES QUEIMADOS: REVISÃO DE LITERATURA - Artigo de Revisão.....	48
RELAÇÃO DO USO DE PARABENOS EM COSMÉTICOS E A SUA AÇÃO ESTROGÊNICA NA INDUÇÃO DO CÂNCER NO TECIDO MAMÁRIO - Artigo de Revisão.....	61
FATORES QUE INFLUENCIAM A RECAÍDA AO ABUSO DE DROGAS: ESTUDO A PARTIR DA LITERATURA CIENTÍFICA NACIONAL - Artigo de Revisão.....	75
MICROFLORA NORMAL INTESTINAL: EFEITOS FISIOLÓGICOS E AÇÃO IMUNOMODULADORA – Comunicação Curta.....	90

**DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DE CÁPSULAS DE
SINVASTATINA**

PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF SIMVASTATIN CAPSULES

Vagner Rogério Sant'Anna¹; Paulo Cesar Pires Rosa²; Iara Lúcia Tescarollo Dias³

¹Aluno do Curso de Farmácia, USF, Bragança Paulista

²Graduado do Curso de Farmácia, USF, Campinas

³Professor Orientador de Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Farmácia, USF, Bragança Paulista

Autor responsável:

Iara Lúcia Tescarollo Dias - e-mail: iaratescarollo@hotmail.com

Palavras-chave: simvastatina, cápsulas, controle de processo

Keywords: simvastatin, capsules, process control

RESUMO

A simvastatina corresponde a um dos fármacos mais usados para tratamento das hiperlipidemias. No Brasil, é comercializada sob as formas farmacêuticas de comprimidos e comprimidos revestidos em doses que variam de 5 mg a 80 mg por comprimido. O elevado valor unitário das especialidades farmacêuticas tem tornado o tratamento excessivamente caro para a população. A manipulação de cápsulas de simvastatina abre a possibilidade de aquisição do medicamento por um custo menor. Apesar das vantagens que o medicamento manipulado oferece em relação ao industrializado, são inúmeros os obstáculos que dificultam o crescimento do setor, sendo o maior deles a falta de credibilidade do produto pela suposta ausência de um rígido controle de qualidade. Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento e avaliação de cápsulas de simvastatina obtidas em pequena escala, empregando-se a diluição geométrica como regra de mistura. As cápsulas produzidas foram avaliadas em relação ao peso médio, desintegração, doseamento, dissolução e ao controle de processo. As cápsulas se apresentaram dentro dos limites farmacopeicos preconizados.

ABSTRACT

Simvastatin is one of the most popular drugs used to treat hyperlipidemias. In Brazil it is marketed in dosage forms tablets and coated tablets in doses ranging from 5 mg to 80 mg per tablet. The high value of pharmaceutical products, making the treatment is too expensive to be supported by the population. The manipulation of simvastatin capsules opens the possibility of acquiring drug cheaply. Despite the advantages that the compounded drug product offers in relation to manufactured, there are numerous obstacles that hinder the growth of the sector, the largest being the lack of credibility of the product by the alleged absence of a rigid quality control. This work aimed at the development and evaluation of simvastatin capsules obtained on a small scale, using geometric dilution and mixing rule. The capsules produced were evaluated in relation to average weight, disintegration, assay, dissolution and process control. The capsules were inside the limits recommended by Pharmacopeia.

INTRODUÇÃO

As dislipidemias caracterizam-se por alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionem repercussão nos níveis séricos das lipoproteínas (Brasil, 2002). Numerosos estudos experimentais, epidemiológicos e ensaios clínicos estabeleceram claramente a associação entre dislipidemia e aumento do risco de morte. A elevação dos níveis plasmáticos de colesterol de baixa densidade (LDL-C), a redução dos níveis de colesterol de alta densidade (HDL-C) e também o aumento de triglicerídeos (TG) são fatores de risco para eventos cardiovasculares, sendo esta a principal causa de morte no mundo (Campo e Carvalho, 2007). O Brasil acompanha este fenômeno internacional, apresentando estatísticas que demonstram que as principais causas de morte são as doenças cardiovasculares, com valores percentuais em torno de 25%, responsáveis por cerca de 250.000 mortes ao ano (Brasil, 2002). Vários ensaios clínicos, tanto de prevenção primária quanto secundária, evidenciam que a redução do LDL-C diminui a taxa de eventos cardiovasculares e os tratamentos usados podem reduzir a incidência de doença isquêmica do coração e o risco de morte (SBC, 2001). Entretanto, e o uso de fármacos hipolipemiantes, como os da classe das estatinas, ainda constituem a melhor estratégia para reduzir o LDL-C (Brasil, 2002).

As estatinas correspondem a uma classe de fármacos mais usada para tratamento das hiperlipidemias, com o propósito de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos de doença arterial coronariana. Estes efeitos são resultantes da atividade inibidora das estatinas sobre 3-hidroxi-3-metil-glutaril-

coenzima A (HMGCoA) redutase, que tem a propriedade de bloquear a conversão do substrato HMG-CoA em ácido mevalônico, inibindo os primeiros passos da biossíntese de colesterol (Brasil, 2002; Campo e Carvalho, 2007). No Brasil, cinco estatinas são comercializadas sob a forma farmacêutica comprimidos, sendo relacionados os seguintes fármacos e doses: lovastatina de 20 mg a 80 mg; sinvastatina de 10 mg a 80 mg; pravastatina de 20 a 40 mg; fluvastatina de 10 a 80 mg e atorvastatina de 10 mg a 80 mg. Dentre as estatinas relatadas, merecem destaque a sinvastatina e a lovastatina, por produzirem um maior nível de HDL-colesterol e maior diminuição de triglicérides séricos, triglicérides VLDL e colesterol VLDL. Além disso, a sinvastatina e a lovastatina apresentam atividade antiaterogênica relacionada à melhora da disfunção endotelial e vasomotora, diminuição da formação de trombos plaquetários e modulação na atividade fibrinolítica em pacientes hipercolesterolêmicos (Brasil, 2002). Estes efeitos contribuem para redução de quadros de isquemia do miocárdio e incidência de infarto, com conseqüente diminuição do índice de mortalidade total causado por doenças cardiovasculares (Brasil, 2002).

A sinvastatina (Figura 1) é um derivado metilado da lovastatina que inibe competitivamente a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMGCoA) redutase, a qual catalisa a biossíntese do colesterol nas etapas iniciais. Como resultado, reduz as concentrações do colesterol plasmático total e do colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL) e à lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), aumentando o colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL) e reduzindo os triglicérides plasmáticos (Franz, 2000; Brasil, 2002; USP, 2008).

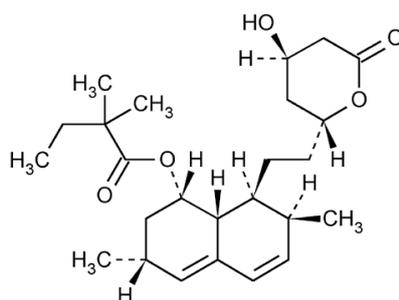


Figura 1. Fórmula estrutural da sinvastatina (USP, 2008).

É indicada na prevenção primária e secundária de cardiopatia isquêmica, tratamento adjuvante de hiperlipidemias em pacientes não-responsivos à dieta

exclusivamente, tratamento de hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista (Franz, 2000; Brasil, 2002).

No Brasil, é comercializada sob as formas farmacêuticas de comprimidos e comprimidos revestidos em doses que variam de 5mg a 80 mg por comprimido (DEF 2010/2011). O fármaco apresenta-se como um pó branco. Seu peso molecular é de 418,6 g/mol. Praticamente insolúvel em água, a sinvastatina é solúvel em álcool, clorofórmio e álcool metílico, moderadamente solúvel em propilenoglicol e muito ligeiramente solúvel em éter de petróleo. Sofre oxidação e deve ser estocada em atmosfera de nitrogênio. Os comprimidos devem ser armazenados em recipientes herméticos e à temperatura entre 5 e 30° C (USP, 2008).

Os excipientes usados para produção de sinvastatina em formas farmacêuticas de via oral variam em relação ao fabricante. Geralmente, estão descritos a celulose microcristalina, lactose, estearato de magnésio, amido pré-gelatinizado, ácido ascórbico, ácido cítrico monohidratado, hidroxpropilmetilcelulose, hidroxianisol butilado (BHA) como antioxidante, óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo, indigotina e quinolina amarela em substrato de alumina (Rudnic e Sschuartz, 2000; DEF 2010/2011). Por outro lado, a produção de formas farmacêuticas sólidas contendo sinvastatina apresenta limitações em virtude das inadequadas propriedades de fluxo, da baixa estabilidade apresentada pelos mesmos e elevada propensão ao processo oxidativo (Franz, 2000; ENSP, 2002) o que tem levado ao desenvolvimento de estratégias tecnológicas para a produção de medicamentos contendo este fármaco (Franz, 2000; ENSP, 2002). Tais considerações repercutem no elevado valor unitário das especialidades farmacêuticas, tornando o tratamento excessivamente caro para a população. Neste sentido, a manipulação de cápsulas de sinvastatina abre a possibilidade de aquisição do medicamento por um menor custo. Porém, apesar das inúmeras vantagens que o medicamento manipulado oferece em relação ao industrializado, são inúmeros os obstáculos que dificultam o crescimento do setor, sendo o maior deles a falta de credibilidade do produto pela suposta ausência de um rígido controle de qualidade. De forma geral, a literatura destaca questões relevantes na qualidade de produtos manipulados, principalmente no que tange a produção de cápsulas de sinvastatina (Baracat et al, 2009). Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho consistiu-se no desenvolvimento de cápsulas de sinvastatina em pequena escala, empregando-se a regra de mistura por diluição geométrica, avaliação da qualidade e controle de processo.

MATERIAIS E MÉTODOS

As amostras de cápsulas de sinvastatina 10 mg foram produzidas com as seguintes matérias-primas: sinvastatina; lactose; dióxido de silício coloidal e cápsula de gelatina dura n. 4, todos com grau de pureza farmacêutico. Além dos equipamentos normalmente utilizados em laboratório de desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos, foram empregados os seguintes: Encapsulador Manual Marca Ideal; Balança analítica - Bioprecisa modelo FA2104N; Desintegrador - Nova Ética modelo 301-3 AC; Dissolutor - Nova Ética modelo 299-3; Banho de Ultra-som - Unique modelo USC-800. As determinações quantitativas foram efetuadas em Cromatógrafo – HPLC MERCK HITACHI Modelo Bomba L 7.100, Auto Samples L 7.200; Detector 7.400; Forno 7.300, empregando-se coluna L1, de 4,6mm x 25cm, fase móvel constituída por acetonitrila e tampão fosfato pH 4,5 (65:35) e detecção a 238 nm.

Desenvolvimento farmacotécnico

A partir das densidades aparente e compactada, obtidas para as matérias-primas propostas, determinou-se o tamanho da cápsula e a quantidade total de excipiente a ser usada. Os cálculos foram efetuados adotando-se a tabela da capacidade média das cápsulas, proposta por Prista et al (1995), Allen Jr et al (2007), a qual relaciona a densidade e o volume ocupado pelos pós, em função do tamanho e capacidade volumétrica dos invólucros. Foi preparado um lote de 240 cápsulas de sinvastatina 10 mg (escala de bancada), segundo procedimentos farmacotécnicos descritos na produção de cápsulas (Prista et al, 1995; Allen Jr et al, 2007). A mistura foi efetuada empregando-se a diluição geométrica para garantir homogeneidade. As formulações foram preparadas com encapsulador manual, acondicionadas em frascos opacos, rotuladas e conservadas sob temperatura ambiente. As amostras foram analisadas em relação ao aspecto, peso médio, desintegração, teor e à dissolução, seguindo metodologias da Farmacopeia Brasileira 4. ed. (1988) e Farmacopeia Americana 31 (USP, 2008). Os excipientes foram selecionados de acordo com a revisão da literatura e por meio dos produtos disponíveis no mercado. As quantidades utilizadas nas formulações foram baseadas nas descrições de Allen Jr et al (2007), Thompson (2006) e Kibbe (2000) estando apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Planificação qualitativa e quantitativa dos excipientes utilizados no preparo das cápsulas de sinvastatina.

Componentes	Quantidades/ cápsula	Quantidades/ 240 cápsulas
sinvastatina	0,010 g	2,4 g
lactose	0,100 g	24 g
dióxido de silício coloidal	0,003 g	0,72 g
cápsula n.4	1 unidade	240 unidades

Peso médio

As determinações do peso médio foram efetuadas de acordo com o método e critérios preconizados na Farmacopeia Brasileira 4. ed. (1988). Por meio da pesagem individual de 20 cápsulas, foram calculados o peso médio, o desvio-padrão (DP) e o desvio padrão relativo (DPR %). De acordo com a especificação farmacopeica, os resultados devem estar dentro de um desvio permitido de $\pm 7,5$ %. Podem ser toleradas não mais que duas unidades fora do limite especificado, em relação ao peso médio, porém, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das percentagens indicadas.

Tempo de desintegração

O teste para determinação do tempo de desintegração das cápsulas foi realizado conforme método descrito na Farmacopeia Brasileira 4. ed. (1988), utilizando-se 06 cápsulas de cada amostra para o teste, água a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ como líquido de imersão, usando aparelho desintegrador, observando-se ao longo de 45 minutos. Após esse período todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando apenas fragmentos insolúveis de consistência mole.

Doseamento

O teste para determinação do teor de sinvastatina nas cápsulas foi realizado conforme método descrito na Farmacopeia Americana 31 (USP, 2008). Para determinação do teor removeu-se e homogeneizou-se todo o conteúdo de 10 cápsulas, pesou-se e transferiu-se, a seguir, para balão volumétrico de 250 mL. Completou-se o volume com a fase móvel constituída por acetonitrila e tampão fosfato pH 4,5 (65:35). Esta solução foi centrifugada e diluída para obter a concentração de leitura de 0,1 mg por mL. Injetou-se separadamente volumes iguais (10 μL) da solução padrão e da

solução da amostra no cromatógrafo empregando-se coluna L1, de 4,6mm x 25cm, fase móvel constituída por acetonitrila e tampão fosfato pH 4,5 (65:35) e detecção a 238 nm e velocidade de fluxo de 1,5 mL por minuto. A partir dos cromatogramas, calculou-se a quantidade, em mg de sinvastatina a partir da fórmula: $(L / D)C(r_U / r_S)$ em que L é a quantidade rotulada, em mg de sinvastatina em cada cápsula, D é a concentração, em mg / mL, da sinvastatina na amostra, C é a concentração, em mg / mL, sinvastatina padrão, e r_U trata-se da área do pico de sinvastatina amostra e r_S trata-se da área do pico do padrão, ambas obtidas a partir do ensaio.

Teste de dissolução

O teste de dissolução das amostras foi realizado conforme condições descritas na Farmacopeia Americana 31 (USP, 2008), empregando-se como meio de dissolução, 900 mL de uma mistura de tampão fosfato pH 7,0 com 0,5% de lauril sulfato de sódio, rotação 50 rpm, aparato 2 e tempo de coleta 30 minutos. O fármaco foi dosado segundo metodologia empregada para a verificação do teor.

Controle de processo

Foi determinado a partir do peso médio (gramas) de 20 unidades, selecionadas aleatoriamente (Ferreira, 2002). O tabelamento dos dados e a elaboração do gráfico de controle foram realizados utilizando o programa Microsoft Excel[®]. A Farmacopeia Brasileira 4. ed. (1988) aceita uma variação individual de $\pm 7,5\%$ para o peso das cápsulas estudadas, sendo assim, o gráfico de controle foi elaborado empregando-se a linha central, referente ao Peso Médio Teórico (PMT) da formulação e as linhas intermediárias de controle foram determinados como + 7,5% Limite Superior de Controle (LSC) e - 7,5% Limite Inferior de Controle (LIC).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em virtude do elevado valor unitário das especialidades farmacêuticas contendo sinvastatina, o que causa um impacto na saúde pública pela não aderência à terapia medicamentosa decorrente ao valor do tratamento, a manipulação de cápsulas de sinvastatina abre a possibilidade da aquisição medicamento por um custo menor. Desta forma, fatores relacionados ao processo produtivo e à avaliação da qualidade de produtos manipulados tornam-se relevantes. Ressaltamos ainda que a produção em pequena escala concentra-se nas farmácias de manipulação a qual segue as recomendações previstas na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 067/07 da ANVISA (Brasil, 2007).

A RDC estabelece que as farmácias devam assegurar a qualidade de todos os produtos reembalados, diluídos, misturados ou de alguma maneira manuseados antes da sua dispensação. No caso da forma farmacêutica cápsula, os testes que garantem a qualidade das mesmas são: peso médio, uniformidade de conteúdo, desintegração, dissolução e teor. A não conformidade de qualquer destes parâmetros prejudica a biodisponibilidade dos princípios ativos (Brasil, 2007).

Embora o processo magistral seja regulamentado e fiscalizado, ainda há descrédito quanto à qualidade do medicamento manipulado, uma vez que estudos demonstram que há falhas principalmente na uniformidade de conteúdo das cápsulas (Caiaffa et al, 2002; Marcatto et al, 2005; Pissato et al, 2006; Meneghini e Adams, 2007). Para a produção de cápsulas, é desejável a análise prévia e determinação das principais características dos excipientes, fármacos e etapas de produção das cápsulas. As operações unitárias como pesagem, trituração, mistura e encapsulamento, também são bastante importantes. As características da formulação, as mudanças provocadas pelos excipientes e fatores como uso de doses muito altas ou baixas de fármacos, fluxo pobre, falta de lubrificação, adesividade de componentes no encapsulador, higroscopicidade e falta de uniformidade podem ser usados como ferramentas para proposta de formulações mais robustas.

Os principais fatores que influenciam escolha dos excipientes para o preparo das cápsulas são: fluidez, tamanho, distribuição das partículas, umidade, densidade, compatibilidade, solubilidade, efeito na bioequivalência, abrasividade, estabilidade, custo, disponibilidade e aceitação governamental. Neste trabalho, foram selecionados misturas de excipientes que conferissem as melhores propriedades farmacotécnicas de produção, sendo que os dados levantados sobre os mesmos não demonstraram relatos de incompatibilidades com a sinvastatina (Kibbe, 2000).

Na preparação de cápsulas, normalmente são empregados diluentes para completar o volume de acordo com a capacidade de enchimento, lubrificantes para evitar a aderência e facilitar o fluxo do pó na encapsuladora. Para este trabalho, foram selecionados como excipientes a lactose e o dióxido de silício coloidal. A lactose foi usada como excipiente diluente (Kibbe, 2000; Thompson, 2006; Allen et al, 2007). O dióxido de silício coloidal foi empregado como um otimizador de fluxo, com características deslizantes e antiaderentes, com função de diminuir a ação das forças de atração das partículas impedindo que ocorram aglomeração e segregação do material, devido ao seu reduzido tamanho de partícula, também presente efeito adsorvente

(Kibbe, 2000; Thompson, 2006; Allen et al, 2007). Neste trabalho, optou-se pela produção, em pequena escala, de cápsulas de sinvastatina. A produção em pequena escala permite uma análise primária em relação às perdas de cada etapa do processo de preparação e, se necessário, correções prévias de não-conformidades e ajustes. A técnica da diluição geométrica para a mistura entre os excipientes e o princípio-ativo foi escolhida com o objetivo de se obter maior homogeneidade, minimizando possíveis artefatos técnicos na uniformidade de conteúdo.

Os testes farmacopeicos foram realizados para avaliar a qualidade das cápsulas de sinvastatina 10 mg produzidas. As determinações da variação de peso e dados do Desvio-padrão e Desvio-padrão relativo da amostra produzida estão representadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Valores dos pesos médios das cápsulas contendo sinvastatina 10 mg.

Itens avaliados	Resultados
Peso médio (mg)	151,0
DP	6,3
DPR (%)	4,2
Variação média (%)	7,5
Limite superior (mg)	161,5
Limite inferior (mg)	138,7

Observa-se que os resultados foram satisfatórios e mantiveram-se dentro dos limites superiores e inferiores, o que pode ser indicativo de que o processo de encapsulação foi realizado corretamente. O ensaio de desintegração permite verificar se comprimidos e cápsulas desintegram-se dentro do limite de tempo especificado, quando seis unidades do lote são submetidas ao teste. A Farmacopeia Brasileira 4. ed. (1988) preconiza que após 45 minutos as cápsulas devam estar totalmente desintegradas. No ensaio, as cápsulas de sinvastatina se apresentaram dentro desta faixa sendo o tempo máximo de desintegração de 11 minutos. Os resultados da determinação do teor revelaram-se dentro dos parâmetros farmacopeicos, ou seja, de no mínimo 90% e no máximo 120% (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados da determinação do teor das cápsulas de sinvastatina.

Teste	Resultados teor (%)
1	103,45
2	101,46
3	102,81
Média	102,6
DP	1,02
DPR (%)	0,9

O teste de dissolução envolve a quantificação do fármaco liberado a partir de uma forma farmacêutica, por unidade de tempo, em condições padronizadas de temperatura, agitação, meio e interface sólido/líquido. Os resultados do ensaio estão ilustrados na Tabela 4. Todas as unidades testadas apresentaram resultados dentro dos parâmetros especificados.

Tabela 4 - Resultados no teste de dissolução das cápsulas de sinvastatina 10 mg.

Cubas	Resultados (%) liberação
1	93,7
2	97,9
3	108,9
4	102,0
5	90,2
6	83,0
Média	95,9
DP	9,12
DPR (%)	9,50

O controle de processo foi efetuado a partir da determinação dos pesos individuais (Figura 2) obtidos durante a produção das cápsulas, sendo considerados satisfatórios os resultados apresentados dentro dos limites de especificação de $\pm 7,5\%$ em relação ao peso teórico. De acordo com os dados apresentados na Figura 2, é possível observar que a maioria dos resultados (95%) está dentro da faixa compreendida entre $PMT \pm 7,5\%$ de variação e apenas 5% na faixa entre $PMT \pm 10\%$.

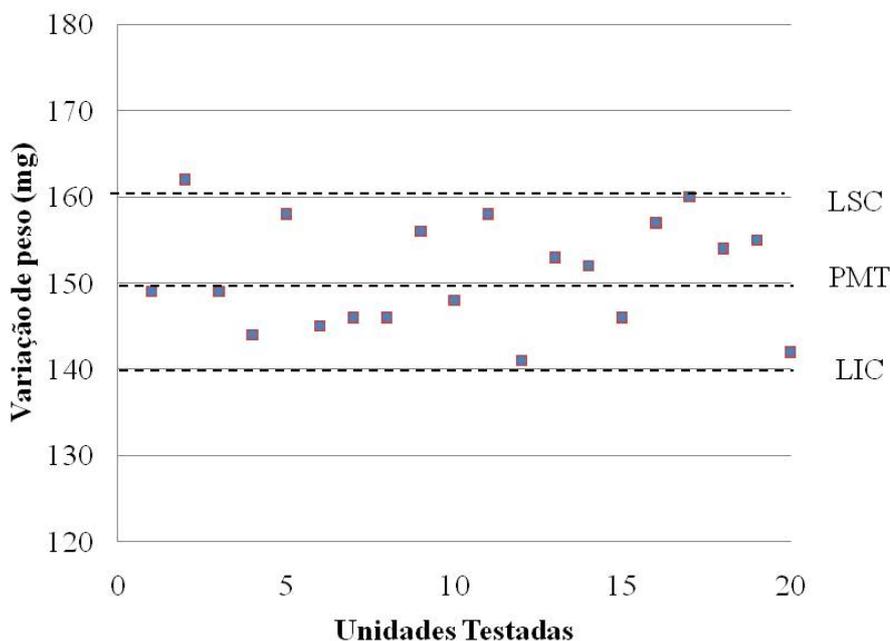


Figura 2. Controle de processo obtido através da determinação dos pesos individuais das cápsulas de sinvastatina 10 mg, sendo LSC o Limite Superior de Controle, PMT o Peso Médio Teórico e LIC o Limite Inferior de Controle.

CONCLUSÃO

De acordo com as condições experimentais utilizadas neste trabalho, foi possível concluir que as cápsulas de sinvastatina foram obtidas com êxito. O trabalho desenvolvido demonstrou, de forma simples e objetiva, a importância da escolha correta dos excipientes e técnica adequada de preparo para a obtenção das melhores propriedades farmacotécnicas de produção e qualidade de medicamentos magistrais.

Os resultados dos ensaios de peso médio, teor, tempo de desintegração e dissolução das cápsulas mostraram-se satisfatórios e dentro das especificações. A qualidade dos produtos obtidos só pôde ser avaliada e comprovada por meio dos resultados das análises físico-químicas realizadas, demonstrando, portanto, a importância da sua execução nas farmácias de manipulação, de forma a garantir total qualidade ao paciente.

REFERÊNCIAS

- Ansel HC, Popovick NC, Alen Jr LV. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 8. ed. São Paulo: Artmed Editora S.A, 2007, 776 p.
- Baracat MM, Montanher CLS, Kubacki AC, Martinez RM, Zonta GAN, Duarte JC, Nery MMF, Gianotto EAS, Georgetti SR, Casagrande R. Avaliação da Qualidade de Formulações Manipuladas e Industrializadas de Simvastatina. *Lat. Am. J. Pharm.* 28(3): 427-32, 2009.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais para uso humano em farmácias. *Diário da República Federativa do Brasil*, Brasília, 10 de out. 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares. Consulta Pública SAS/MS nº 13, de 12 de novembro de 2002. Disponível em <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/index.htm>> [2010 set. 23].
- Caiaffa MC, Oliveira DL, Pinheiro VA, Guerra MO, Pinho JJRG. Estudo biofarmacotécnico de cápsulas de amoxicilina. Análise comparativa de produtos industrializados e magistrais. *Cinética de dissolução*. *Revista Lecta*, 20(1): 77-90, 2002.
- Campo VL, Carvalho I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. *Quim. Nova*. 30: 425-430, 2007.
- DEF 2010/2011: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. São Paulo: EPUC, 2010. 1081p.
- ENSP. Escola Nacional de Saúde Pública. Núcleo de Assistência Farmacêutica. Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente 2002. Rio de Janeiro: ENSP, 2002. Livro Eletrônico. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/INDEX.HTM> [2011 mar. 10].
- Farmacopeia Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- Ferreira AO. Guia Prático da Farmácia Magistral. 2.ed. Juiz de Fora: Oesp Gráfica, 2002, p.1-86; p.440-53.
- Franz ND. Medicamentos Cardiovasculares. In: Remington JR, Genaro AR. Remington: A ciência e a prática da farmácia. 20. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 2000, p.1325-56.
- Kibbe AH. Handbook of pharmaceutical excipients. 3.ed. London: Pharmaceutical Press, 2000, 651p.
- Marcatto AP, Lamim R, Block LC, Bresolin, TMB. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 26(3): 221-225, 2005.
- Meneghini LZI, Adams AIH. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. *Revista Brasileira de Farmácia*. 88(2): 67-70, 2007.
- Pissatto S, Prado JN, Moraes E, Foppa T, Murakami FS, Silva MAS. Avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de Fluoxetina. *Acta Farm. Bonaerense*, 25(4): 550-554, 2006.

- Prista LN, Alves AC, Morgado R. Tecnologia farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995, 1450p.
- Rudnic E, Sschoartz JD. Formas farmacêuticas sólidas por via oral. In: Remington JR, Genaro AR. Remington: A ciência e a prática da farmácia. 20. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 2000, p.885-914; p.1347.
- SBC. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol.77 (suppl III):1-48, 2001.
- Thompson, JE. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- USP. United States Pharmacopeia, 31. ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2008.

**AValiação DA UNIFORMIDADE DE CONTEÚDO DE CÁPSULAS DE
ÁCIDO MEFENÂMICO PRODUZIDAS EM PEQUENA ESCALA**

**DETERMINATION OF THE UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS OF
MEFENAMIC ACID CAPSULES PRODUCED IN SMALL SCALE**

Gabriela Piva Bulhoes¹; Márcia Brunetto Andena¹; Iara Lúcia Tescarollo Dias²

¹ Graduado do Curso de Farmácia - Universidade São Francisco USF, Bragança Paulista, São Paulo

² Professor Orientador de Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade São Francisco USF, Bragança Paulista, São Paulo

Autor responsável:

Iara Lúcia Tescarollo Dias - e-mail: iaratescarollo@hotmail.com

Palavras-chave: ácido mefenâmico, desenvolvimento farmacotécnico, cápsulas, controle de qualidade

Keywords: mefenamic acid, pharmaceutical development, capsules, quality control

RESUMO

O preparo de cápsulas, produzidas em pequena escala, tem sido amplamente empregado em farmácias de manipulação em função da praticidade de produção e menor custo envolvido no processo produtivo. Em contrapartida, os requerimentos a serem observados nos procedimentos para o desenvolvimento e controle de produtos farmacêuticos têm sido mais exigentes. Tal fato tem levado pequenos laboratórios a constantes investimentos nas áreas de pesquisa, desenvolvimento e controle de qualidade. Nesse contexto, fica evidenciada a importância da pesquisa detalhada nas etapas que envolvem o desenvolvimento, método de preparo e controle de qualidade das preparações magistrais, foco deste trabalho. Foram manipuladas 3 fórmulas distintas de cápsulas de ácido mefenâmico, variando o tipo e quantidade de excipientes, com o objetivo de avaliar as propriedades farmacotécnicas de produção e também a melhor

técnica de preparo entre a mistura em saco plástico e diluição geométrica, que são bastante acessíveis e utilizadas nos laboratórios magistrais. A partir dos resultados obtidos, verificou-se que a técnica de diluição geométrica permitiu melhor homogeneidade de conteúdo. Conclui-se que tais estudos podem colaborar com a otimização na produção e no aumento da qualidade das cápsulas produzidas em pequena escala

ABSTRACT

The preparation of capsules produced on a small scale has been widely used in pharmacies due to convenience and lower cost of production involved in the production process. In contrast, the requirements to be observed in the procedures for the development and control of pharmaceutical products have been more demanding. This has led small labs to constant investments in research, development and quality control. In this context shows the importance of the research detailed in the steps involving the development, preparation method and quality control of preparations masterful focus of this work. Were manipulated three different preparations of mefenamic acid capsules, varying the type and quantity of excipients in order to evaluate the pharmaceutical properties production and also the best technique of preparation of the mixture in plastic bag and geometric dilution, which are quite affordable masterful and used in laboratories. The results obtained, it was found that the geometric dilution technique allowed a better homogeneity of content. It is concluded that such studies can contribute to optimizing production and increasing the quality of the capsules produced in small scale.

INTRODUÇÃO

Formas farmacêuticas são sistemas especialmente desenvolvidos para a veiculação de fármacos, sendo estas de fundamental importância para o sucesso da terapêutica, viabilizando a administração de medicamentos pelas diversas vias existentes no organismo, dentre elas destaca-se a via oral (Sanches e Buelga, 2001; Ashford, 2005; Ferreira, 2008). A administração de medicamentos via oral é favorecida por diversos fatores tais como: a facilidade de administração, comodidade e segurança. Contudo, a via oral apresenta como desvantagens o início relativamente lento do efeito, as possibilidades de absorção irregular e a degradação de certos fármacos pelas enzimas digestivas. Há diversas formas farmacêuticas que podem ser empregadas para a veiculação de fármacos por via oral, dentre elas destacam-se os comprimidos, as cápsulas, suspensões, soluções e emulsões (Allen et al, 2007).

Estima-se que, dentre o imenso volume de medicamentos produzidos, mais de 70% estão sob a forma de cápsulas ou comprimidos. Embora a disponibilidade de

comprimidos no mercado seja maior do que as cápsulas, elas também são consideradas como uma das principais formas farmacêuticas disponíveis para a veiculação de fármacos (Sanches e Buelga, 2001; Allen et al, 2007). Como formas de liberação imediata, seu comportamento após a deglutição deve permitir a rápida liberação do fármaco. Desta forma, considera-se relevante a escolha correta dos excipientes em função de suas características físico-químicas e compatibilidade com o fármaco (Allen et al, 2007).

Os fármacos são veiculados sob a forma de cápsulas quando particularidades relacionadas à compactação do pó e elevada concentração impedem que estes sejam produzidos sob a forma de comprimidos (Petry et al, 1998; Sanches e Buelga, 2001). Por outro lado, é necessário considerar que as cápsulas, a exemplo de qualquer forma farmacêutica sólida, podem apresentar problemas de biodisponibilidade, dado que a liberação de fármaco e sua consequente dissolução e absorção devem ocorrer de modo satisfatório. Desta forma, a formulação deve ser a mais adequada possível assim como o seu método de preparo (Singh et al, 2002).

A formulação de cápsulas constitui-se, portanto, numa etapa fundamental em virtude de suas implicações para o aproveitamento do fármaco pelo organismo do paciente e a técnica de preparo deve ser a mais adequada possível de forma que o medicamento produzido esteja conforme as especificações desejadas, contribuindo para um tratamento eficaz (Dressman et al, 1998; Dressman, 2000).

Além da escolha dos excipientes, a técnica usada o enchimento das cápsulas também é relevante. Na maioria das vezes, a quantidade do ativo não é suficiente para preencher o invólucro completamente e requer a adição de excipientes para que as cápsulas fiquem perfeitamente cheias, garantindo boa homogeneidade durante o enchimento, facilidade na manipulação, aumento da estabilidade da formulação e até mesmo por razões estéticas. Essa diluição deve ser executada de forma que o volume aparente da mistura de pó obtida permita encher perfeitamente os invólucros escolhidos, veiculando a quantidade de fármaco pretendida por dose. A uniformidade de dose das cápsulas duras depende de três fatores: da escolha dos invólucros, do método de mistura e enchimento e das características do produto a ser encapsulado (Allen et al, 2007), sendo nestas etapas do processo de manipulação a maior incidência de desvios da qualidade. A dose incorreta está diretamente relacionada ao aumento dos efeitos adversos, da toxicidade e ineficácia terapêutica. Portanto, garantir a dose unitária dos fármacos por meio das análises de teor e de uniformidade de conteúdo é de extrema

importância na avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos, visto que assegura a quantidade de princípio ativo a ser administrada no organismo (Couto e Tavares, 2011).

O ácido mefenâmico é um antiinflamatório não esteroideal com atividade analgésica e antipirética, indicado para o alívio sintomático de artrite reumatóide, osteoartrite, dor (muscular, traumática, dentária, dor de cabeça de várias origens, pós-operatória e pós-parto), dismenorréia primária, menorragia por causas disfuncionais e síndrome pré-menstrual (Gennaro, 2004). O fármaco é amplamente empregado na terapêutica estando entre os antiinflamatórios mais comercializados no país (Sobravime, 2001). O ácido mefenâmico está caracterizado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) como fármaco de Classe II (alta permeabilidade, baixa solubilidade). Tal propriedade permite prever o desempenho de uma forma farmacêutica, principalmente quando a liberação do fármaco é o fator limitante do processo de absorção (Storey, 1996; Abrahamson, 2000; Dressman, 2000; Ferreira 2008). O SCB pode ser empregado como parâmetro de orientação importante na escolha criteriosa de excipientes que contribuam para a dissolução e absorção do fármaco veiculado. Fármacos da Classe II como o ácido mefenâmico tem na dissolução um fator limitante da absorção, por isso é recomendável optar por excipientes solúveis que auxiliem na dissolução como a lactose, agentes molhantes e desintegrantes (Ferreira, 2008). Além da seleção dos excipientes, escolha da metodologia aplicada no processo produtivo também demonstra ter impacto na qualidade e uniformidade das cápsulas produzidas em pequena escala (Couto e Tavares, 2011).

Frente aos fatores relacionados à produção de cápsulas em pequena escala, o objetivo do presente trabalho consistiu-se no desenvolvimento de cápsulas de ácido mefenâmico envolvendo a escolha de diferentes excipientes com propriedades tecnológicas distintas, seguida da avaliação da uniformidade de conteúdo e qualidade das formulações propostas.

MATERIAL E MÉTODOS

As amostras de cápsulas de ácido mefenâmico 500 mg foram produzidas com as seguintes matérias-primas: amido de milho, (Lote: INS141719 - Colorcon); celulose microcristalina, Lote 2184/08 (Blanver), ácido mefenâmico, (Lote: 070715 - Henrifarma), estearato de magnésio, (Lote: 408080 - AMC), dióxido de silício coloidal, (Lote: 777820 - Ipiranga), lactose malha 200, (Lote: 0745 - Meggle), croscarmelose sódica, (Lote: 8032108 - Blanver).

Análise das matérias-primas

O ácido mefenâmico e excipientes utilizados foram submetidos a testes para avaliação das propriedades tecnológicas como densidade aparente, densidade compactada, Índice de Carr, Proporção de Hausner, ângulo de repouso e determinação do teor antes do desenvolvimento das formulações das cápsulas.

Determinação da densidade aparente (ρ_a)

A determinação da densidade aparente foi realizada conforme preconizado pela Farmacopeia Americana (USP, 2006), empregando-se o aparato mecânico Tap Density Tester USP, Modelo ETD-1020 (Electrolab[®]). Após a pesagem e tamisação da amostra, em tamis de malha 20, a mesma foi transferida para a proveta de 100 mL, evitando movimentos bruscos. Procedeu-se, a leitura do volume ocupado pelo material no teste. A densidade aparente foi calculada a partir da relação entre a massa e o volume ocupado pelo pó. Os resultados foram fornecidos pelo próprio equipamento usado no ensaio.

Determinação da densidade compactada (ρ_c)

O ensaio foi realizado conforme preconizado pela Farmacopeia Americana (USP, 2006), empregando-se o aparato mecânico Tap Density Tester USP, Modelo ETD-1020 (Electrolab[®]). Após a pesagem e tamisação da amostra, em tamis de malha 20, a mesma foi transferida para a proveta de 100 mL, evitando movimentos bruscos. A seguir, a proveta foi submetida a uma série de 500, 750 ou 1250 quedas de acordo com as propriedades dos pós. Os parâmetros de análise foram 300 batidas/minuto. Segundo o método em questão, a diferença entre as batidas não deve ser superior a 2%. Os resultados foram fornecidos pelo próprio equipamento.

Avaliação do ângulo de repouso (α)

Trata-se de um método simples para avaliar de forma direta as propriedades de fluxo de pós. Neste trabalho, aplicou-se metodologia proposta pela Farmacopeia Americana (USP, 2006), usando equipamento Flowmeter, Modelo GTB (Erweka[®]). Cerca de 100,0 g da amostra foi transferida para interior do funil de 250 mL, com abertura de 11,3 mm, altura de 14 cm e base fixa. O do ângulo de repouso foi fornecido pelo próprio equipamento, a partir da tangente determinada pela altura e raio formado pelo cone da amostra. De acordo com os resultados obtidos, os pós foram classificados em termos de propriedades de escoamento como se segue: ângulo de repouso de 25-30° fluxo excelente; de 31-35° fluxo bom; de 36-40° fluxo aceitável; de 41-45° fluxo

passável; de 46-55° fluxo pobre; de 56-65° fluxo muito pobre; de 65° fluxo extremamente pobre (Wells, 2005; USP, 2006).

Índice de Carr (IC %) e Proporção de Hausner (PH)

Trata-se de um método simples para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós por meio da comparação da densidade aparente (ρ_a) e da densidade compactada (ρ_c) da amostra sendo IC calculado por: $IC = (\rho_c - \rho_a / \rho_c) \times 100$; e PH calculada por: $PH = \rho_c / \rho_a$ (USP, 2006). Valores de PH entre 1,00 a 1,11 (IC < 10%) indicam excelente fluxo; PH entre 1,12 a 1,18 (IC de 11 a 15%) indica fluxo bom; PH entre 1,19 a 1,25 (IC de 16 a 20%) indica fluxo fraco; PH entre 1,26 a 1,45 (IC de 21 a 31%) indica fluxo pobre; PH entre 1,35 a 1,45 (IC de 16 a 31%) indica fluxo pobre (pós coesivos); PH > 1,50 (IC > 32%) indica fluxo muito pobre. Valores entre 1,25 e 1,5 podem ser melhorados pela adição de dióxido de silício coloidal, a 0,2% (Wells, 2005).

Desenvolvimento das cápsulas

Os excipientes foram selecionados de acordo com a revisão da literatura e por meio dos produtos disponíveis no mercado. Os percentuais utilizados nas formulações foram baseados de acordo com Thompson (2006); Allen et al (2007) e Ferreira (2008) estando apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Planificação qualitativa e quantitativa dos excipientes utilizados no preparo das cápsulas de ácido mefenâmico.

Componentes	Quantidades (%)		
	Excipiente 1	Excipiente 2	Excipiente 3
Celulose microcristalina 102	25 %	25 %	25 %
Croscarmelose sódica	-	8,0 %	8,0 %
Estearato de magnésio	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Dióxido de silício coloidal	0,2 %	0,2 %	0,2 %
Lactose malha 200	37,5 %	75 %	-
Amido	37,5 %	-	75 %
Total	100 %	100 %	100 %

Foram preparados 250 g de cada excipiente.

A partir das densidades aparentes, obtidas para os excipientes 1, 2 e 3, determinou-se o tamanho da cápsula e a quantidade total de excipiente a ser usada. Os cálculos foram efetuados adotando-se a tabela da capacidade média das cápsulas, a qual

relaciona a densidade e o volume ocupado pelos pós, em função do tamanho e capacidade volumétrica dos invólucros (Ferreira, 2008). A planificação qualitativa e quantitativa dos componentes utilizados no preparo das cápsulas de ácido mefenâmico encontra-se descrita na Tabela 2.

Tabela 2: Planificação qualitativa e quantitativa dos componentes utilizados no preparo das cápsulas de ácido mefenâmico.

Componentes	Quantidades (g)		
	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
Ácido mefenâmico	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Excipiente 1	0,185 g	-	-
Excipiente 2	-	0,173 g	-
Excipiente 3	-	-	0,212 g
Cápsula n ^o 00	0,110 g	0,110 g	0,110 g
Total	0,795 g	0,783 g	0,822 g

Quantidades expressas para 01 cápsula. Foram produzidos lotes de 120 cápsulas. Capacidade volumétrica da cápsula n^o 00 = 0,95 mL.

Técnica de Preparo Empregada

As cápsulas de ácido mefenâmico foram preparadas seguindo dois diferentes procedimentos farmacotécnicos descritos para mistura dos pós e teve como objetivo avaliar se a técnica de preparo influencia de forma decisiva na uniformidade de conteúdo e na qualidade final das formulações propostas. **Procedimento A:** Este procedimento é bastante utilizado em farmácias de manipulação em função da rapidez e facilidade de preparo. Após a determinação da quantidade de pó a ser colocada no interior de cada invólucro, o fármaco e os excipientes foram pesados, tamisados em tamis n^o 60 e misturados em sacos plásticos por um período de 15 minutos. A seguir, as formulações foram preparadas em encapsulador manual, acondicionadas, rotuladas e conservadas sob temperatura ambiente (Ferreira, 2002; Thompson, 2006). **Procedimento B:** Após a determinação da quantidade de pó a ser colocada no interior de cada invólucro, o fármaco e os excipientes foram pesados, tamisados em tamis n^o 60 e misturados seguindo a regra de mistura para pós, através da diluição geométrica. A seguir, as formulações foram preparadas em encapsulador manual, acondicionadas, rotuladas e conservadas sob temperatura ambiente.

Após a produção, as amostras foram analisadas quanto ao aspecto, peso médio, desintegração, uniformidade de conteúdo e teor

Análise da Qualidade

O ácido mefenâmico foi analisado quantitativamente para que fosse possível corrigir a fórmula em relação ao seu teor. As especificações e os ensaios de qualidade das cápsulas foram efetuados de acordo com os procedimentos descritos na Farmacopeia Brasileira (1988) e Farmacopeia Portuguesa (2002).

Determinação do teor de ácido mefenâmico

O teor de ácido mefenâmico foi determinado por volumetria de neutralização. Cerca de 0,200 g de ácido mefenâmico foi analiticamente pesado e transferido para erlenmeyer. Adicionou-se cerca de 20 mL de etanol R, aqueceu-se ligeiramente e a seguir titulou-se com NaOH 0,1 mol/L empregando-se azul de bromotimol como solução indicadora. O procedimento foi realizado em triplicata. A prova do branco foi efetuada com objetivo de eliminar a interferência dos reagentes. Para efeito de cálculo foi utilizado o fator titulométrico a seguir: cada mL de NaOH 0,1 mol/L equivale a 24,13 mg de ácido mefenâmico calculado em relação à substância anidra. Os resultados obtidos foram utilizados para correção da quantidade de ácido mefenâmico a ser usada na produção das cápsulas (Farmacopeia Portuguesa, 2002).

Aspecto

Foram observados os caracteres visuais da forma farmacêutica obtida em relação à coloração e à presença de partículas ou material estranho à formulação.

Peso Médio

Aplicou-se a metodologia prevista na Farmacopeia Brasileira (1988). Foram pesadas individualmente 20 cápsulas cheias, a seguir, as mesmas foram esvaziadas, pesando-se seu conteúdo. A partir dos resultados calculou-se o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação (%), utilizando uma faixa de tolerância de $\pm 7,5\%$ de acordo com as especificações farmacopeicas.

Pode-se tolerar no máximo, não mais que 02 (duas) cápsulas fora dos limites especificados, em relação ao peso médio; porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

Desintegração

As cápsulas foram avaliadas em aparelho para desintegração, marca Nova Ética[®], empregando-se água destilada como meio de desintegração e temperatura de 37°C, de acordo com as especificações da na Farmacopeia Brasileira (1988).

Determinação do teor de ácido mefenâmico nas cápsulas

O teor de ácido mefenâmico foi determinado através da espectrofotometria no ultravioleta (UV). Primeiramente construiu-se a curva de calibração para determinar a linearidade do método, empregando-se ácido mefenâmico (teor declarado 99,97%) como padrão secundário. Cerca de 0,500 g foi transferido para balão volumétrico de 50 mL e dissolveu-se a seguir com NaOH 0,1 mol/L. A alíquota de 5,0 mL foi transferida para balão volumétrico de 50 mL, completando-se o volume com o mesmo solvente. As alíquotas foram transferidas para balões volumétricos de 10 mL de forma a obter as concentrações de 10,0µ/mL; 12,5µ/mL; 15,0µ/mL; 17,5µ/mL; 20,0µ/mL; 22,5µ/mL. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro Beckman DU 640 no comprimento de 284nm, empregando-se NaOH 0,1 mol/L como branco. A seguir, determinou-se o teor de ácido mefenâmico. Homogeneizou-se o conteúdo de 20 cápsulas. Tomada de ensaio equivalente a 1 cápsula foi transferida para balão volumétrico de 50 mL e dissolvida em NaOH 0,1 mol/L, completou-se o volume com o mesmo solvente. A seguir a solução foi filtrada, e diluída de forma a obter a concentração de 17,5µ/mL. O procedimento foi efetuado em triplicata. As absorvâncias das amostras e do padrão foram obtidas no comprimento de onda de 284 nm. Os cálculos quantitativos foram efetuados por meio da Equação 1.

$$Teor = \frac{Aa \times Pp \times MP \times FDa \times Pm \times 100}{Ap \times FDP \times DT \times TE} \quad \text{Equação 1}$$

Onde: Aa = Absorvância da amostra; Ap = Absorvância do padrão; Pp = Pureza do padrão; mp = massa do padrão (g); FDa = Fator de diluição da amostra; FDP = Fator de diluição do padrão; Pm= Peso médio da amostra (g); DT = Dose terapêutica (g); TE= Tomada de ensaio (g).

Uniformidade de conteúdo

Foram pesadas individualmente 10 cápsulas cheias, a seguir, as mesmas foram esvaziadas, pesando-se seu conteúdo. A determinação do teor do conteúdo das 10 unidades foi efetuada seguindo o mesmo procedimento proposto no doseamento do ácido mefenâmico por espectrofotometria no ultravioleta. Para essa determinação, o teor deve ser maior que 85,0% e menor que 115,0% do valor declarado e o Desvio Padrão Relativo (DPR) % entre as unidades testadas deve ser igual ou inferior a 6% (Farmacopeia Brasileira, 1988).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento de cápsulas requer análise prévia e avaliação das principais características dos excipientes e fármacos envolvidos no processo, dentre elas destacam a determinação da densidade dos componentes, propriedades de fluxo e compatibilidade. O conhecimento dos princípios que regem cada etapa de produção das cápsulas, operações unitárias como pesagem, trituração, mistura e encapsulamento, também são considerados importantes. As características da formulação, as mudanças provocadas pelos excipientes e fatores como uso de doses muito altas ou baixas de fármacos, fluxo pobre, falta de lubrificação, adesividade de componentes no encapsulador, higroscopicidade e falta de uniformidade podem ser usados como ferramentas para proposta de formulações que atendam as expectativas da qualidade. Fatores relacionados ao processo produtivo e avaliação da qualidade de produtos manipulados também são relevantes.

A produção de cápsulas em pequena escala é feita através do método de nivelamento manual da superfície dos receptáculos. Desta forma, é fundamental que a escolha de excipientes seja feita buscando a melhoria do fluxo dos pós, a fim de garantir a uniformidade em sua distribuição, padronização da técnica de preparo e reprodutibilidade da produção (Couto e Tavares, 2011).

Neste trabalho, foram selecionadas misturas de excipientes que não demonstraram relatos de incompatibilidades com o ácido mefenâmico (Kibbe, 2000; Rowe et al, 2001), além disso, essas misturas foram avaliadas em termos de propriedades de fluxo. Foram selecionados para o Excipiente 1: celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, lactose malha 200 e amido de milho; para o Excipiente 2: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal e lactose malha 200; para o Excipiente 3: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, amido de milho e lactose malha 200.

A celulose microcristalina foi usada como excipiente diluente insolúvel, não é absorvida pelo trato gastrointestinal, possuindo reduzida toxicidade. O estearato de magnésio foi usado como otimizador de fluxo, apresenta características lubrificantes e antiaderentes, com função de diminuir a ação das forças de atração das partículas (adesão e coesão) e facilitar o escoamento. O dióxido de silício coloidal foi empregado como um otimizador de fluxo, com características deslizantes e antiaderentes, com função de diminuir a ação das forças de atração das partículas impedindo que ocorram

aglomeração e segregação do material, devido ao seu reduzido tamanho de partícula. (Rowe et al, 2001; Allen et al, 2007).

Além dos excipientes comuns às três fórmulas, a fórmula 1 apresenta também lactose malha 200 e amido de milho, ambos na concentração de 37,5%; a fórmula 2 apresenta lactose e croscarmelose, nas concentrações respectivas de 75% e 8%, e a fórmula 3 apresenta croscarmelose e amido de milho, nas concentrações respectivas de 8% e 75%. A croscarmelose foi empregada com função desagregante com finalidade de diminuir o tempo de liberação de fármacos presentes em formas farmacêuticas sólidas em meios líquidos e principalmente porque o ácido mefenâmico está caracterizado na SCB como Classe II (Ferreira, 2008).

A maior velocidade de liberação é obtida pelas características deste excipiente em captar elevada quantidade de água promovendo desagregação e, conseqüentemente, a rápida exposição do fármaco (Rowe et al, 2001; Allen JR, Popovich e Ansel, 2007). O amido de milho, um dos excipientes mais utilizados para preenchimento de cápsulas, foi empregado como diluente do tipo insolúvel. A lactose malha 200 foi utilizada como diluente solúvel, as apresentações comercializadas deste diluente conferem diferentes propriedades de fluxo (Rowe et al, 2001).

A Tabela 3 apresenta os resultados da determinação das densidades aparente, densidade compactada, ângulo de repouso, Proporção de Hausner e Índice de Carr dos excipientes. A determinação da densidade aparente e de compactação foi usada para a previsão indireta das características de fluxo dos excipientes (USP, 2006). Cabe salientar que apenas o excipiente 2 apresentou ângulo de repouso de 36,3°, característico de pós com fluidez aceitável, este fato pode facilitar o processo produtivo de cápsulas tanto em pequena como em grande escala.

A fluidez é requerida no caso de equipamentos que operam em alta velocidade, a fim de assegurar o fluxo homogêneo e rápido do pó para o uniforme enchimento das cápsulas. Couto e Tavares (2011) descrevem que a determinação do ângulo de repouso é um ensaio rápido, fácil e de baixo custo, que pode ser utilizado nas farmácias na validação e padronização dos excipientes, buscando a garantia da qualidade, caracterizando e comprovando a eficiência de todas as etapas da cadeia produtiva das cápsulas. De acordo com a Tabela 3, é possível observar que a densidade aparente dos excipientes encontra-se dentro dos limites especificados para matérias-primas (0,4 – 0,7 g/cm³) (Díaz Polanco et al, 2008). Não há dados na literatura que apontem para os

limites da densidade compactada, entretanto, este dado foi usado para a determinação indireta das propriedades de fluxo das misturas obtidas.

Tabela 3: Resultado da determinação da densidade aparente, densidade compactada e propriedades de fluxo dos excipientes usados na preparação das cápsulas de ácido mefenâmico.

Amostras	Densidade aparente (g/cm ³)	Densidade compactada (g/cm ³)	Ângulo de repouso (°)	Proporção de Hausner	Índice de Carr (%)
Ácido mefenâmico	0,724	0,574	(-)	20,72	1,26
Excipiente 1	0,714	0,588	(-)	17,64	1,214
Excipiente 2	0,666	0,574	36,3	13,79	1,160
Excipiente 3	0,819	0,704	(-)	14,08	1,164

(-) Não foi possível determinar. Pós sem fluxo.

A densidade aparente foi utilizada para auxiliar no cálculo da quantidade de excipiente a ser empregada no preparo dos diferentes lotes de cápsulas de ácido mefenâmico (Tabela 4).

Tabela 4: Quantidade dos excipientes usados no preparo das cápsulas.

Componentes	Quantidades (g)		
	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3
Ácido mefenâmico	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Excipiente 1	0,185 g	-	-
Excipiente 2	-	0,173 g	-
Excipiente 3	-	-	0,212 g

Quantidades expressas para 01 cápsula. Foram produzidos lotes de 120 cápsulas.

O teor do fármaco foi determinado através do método volumétrico, descrito na Farmacopeia Portuguesa (2002) para que fosse possível estabelecer a correção da quantidade de ácido mefenâmico por cápsula. De acordo com este procedimento, o

fármaco apresentou teor de 99,06% com Desvio-Padrão de 0,72 entre as medidas e Desvio Padrão Relativo de 0,73%, estando em conformidade com as especificações farmacopeicas.

Após a definição das fórmulas, os lotes foram produzidos empregando-se duas técnicas diferentes de preparo, com o objetivo de verificar possíveis artefatos técnicos que venham a repercutir na qualidade final das cápsulas. O Procedimento A envolveu uma simples mistura usando-se sacos plásticos para a homogeneização dos pós. O Procedimento B seguiu a regra de mistura de pós o qual preconiza a diluição geométrica, ou seja, mistura dos componentes por trituração da menor para a maior quantidade. As cápsulas assim produzidas foram avaliadas quanto ao aspecto, peso médio, desintegração, uniformidade de conteúdo e teor.

Para a determinação do teor das capsulas, optou-se na determinação espectrofotométrica na região do ultravioleta. As leituras das concentrações de 10,0µ/mL; 12,5µ/mL; 15,0µ/mL; 17,5µ/mL; 20,0µ/mL; 22,5µ/mL em NaOH 0,1 mol/L, no comprimento de onda (λ) de 284nm, foram empregadas na construção da curva de calibração para o estabelecimento da equação da reta e avaliação da linearidade do método (Figura 1) a fim de determinar quantitativamente o fármaco nas cápsulas obtidas. O coeficiente de correlação linear obtido, $R^2 = 0,9982$, se demonstrou linear para a faixa de concentração estabelecida no método.

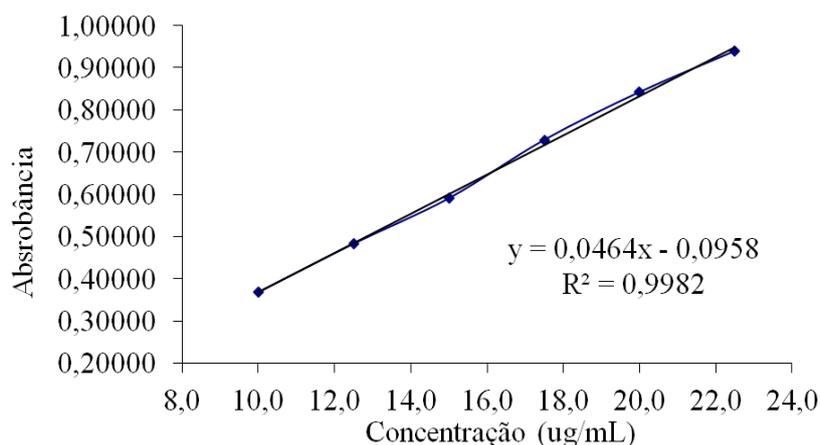


Figura 1: Curva de calibração do ácido mefenâmico em NaOH 0,1 mol/L, leituras efetuadas a 284 nm.

Os lotes 1, 2, e 3 foram submetidos à avaliação frente aos parâmetros farmacopeicos pré-estabelecidos, cujos resultados encontram-se na Tabela 5, os mesmos mantiveram-se dentro dos parâmetros especificados. As cápsulas produzidas através do

Procedimento A, demonstraram maior variabilidade em relação ao peso-médio, teor e uniformidade de conteúdo, quando comparadas com os resultados obtidos para as cápsulas produzidas via Procedimento B. Este fato demonstra a necessidade de padronizar técnicas mais efetivas e reprodutíveis na produção de cápsulas em pequena escala. Além disso, o procedimento de mistura em saco plástico (A) demonstrou ser uma técnica que gera um produto de qualidade inferior ao obtido pela técnica de diluição geométrica (B), comprovado, principalmente, por meio dos resultados de teor e uniformidade de conteúdo.

Embora a qualificação da mão de obra seja importante em ambas às técnicas, é de se considerar que sua influencia é maior no método A, por ser uma técnica totalmente dependente do manipulador.

Couto e Tavares (2011) destacam que a escolha de excipientes adequados para corrigir problemas farmacotécnicos dos pós não é suficiente para prevenir a falta de uniformidade de conteúdo nas cápsulas. O treinamento e a escolha da metodologia aplicada no processo produtivo também demonstram ter impacto na uniformidade das cápsulas produzidas. Estudos semelhantes realizados por Franzoi et al (2008) já haviam demonstrado o quanto a tamisação dos pós antes do processo de homogeneização reduziu de forma significativa o DPR de formulações contendo 25mg de captopril. Também um estudo realizado por Alves (2004) detectou que a utilização de misturadores automatizados na produção de cápsulas de ácido fólico 5 mg geravam lotes com baixas uniformidades de conteúdo. Após a aplicação de medidas corretivas no processo de mistura, como a troca dos misturadores automatizados pelo processo de diluição geométrica na produção de cápsulas de baixa dosagem, o DRP diminuiu de 8,02% para 2,94%, estando assim dentro dos critérios de aceitação da Farmacopeia Brasileira. Os resultados dos experimentos propostos por estes autores estão em acordo com os resultados obtidos neste trabalho.

O estudo da avaliação da uniformidade de conteúdo de cápsulas de ácido mefenâmico ressaltou a importância de se estabelecer critérios mais rigorosos no desenvolvimento de formulações em pequena escala bem como na necessidade de validar o processo produtivo no intuito de diminuir a variabilidade entre lotes e garantir a oferta de produtos com qualidade.

Tabela 5: Resultados do controle analítico das cápsulas de ácido mefenâmico produzidas através dos Procedimentos A e B.

Parâmetros	Especificações	Formulação 1		Formulação 2		Formulação 3	
		Procedimento		Procedimento		Procedimento	
		A	B	A	B	A	B
Aspecto	Cápsulas transparentes, apresentando conteúdo em pó, levemente amarelado, isento de partículas estranhas.	De acordo					
Peso médio (mg)	800,0 mg \pm 5 %	0,7803 \pm 2,80	0,7903 \pm 0,80	0,7812 \pm 2,15	0,7920 \pm 1,00	0,7776 \pm 1,90	0,7843 \pm 1,12
Desintegração (água 37° C)	Máximo de 30 minutos	19 minutos	18 minutos	15 minutos	15 minutos	11 minutos	10 minutos
Uniformidade de conteúdo	85 a 115 % (DPR < 6%)	94,8 \pm 5,4	95,90 \pm 3,6	97,4 \pm 5,7	104,3 \pm 2,84	97,2 \pm 6,1	103,6 \pm 3,8
Teor	500 mg/ cápsula (de 90 a 110 %) e DPR < 2%	92,0 \pm 1,8	103,27 \pm 0,7	96,30 \pm 1,7	103,8 \pm 0,6	98,9 \pm 1,4	106,70 \pm 0,8

Resultados expressos em termos da média \pm DPR (%). Procedimento A (mistura em saco plástico). Procedimento B (diluição geométrica).

CONCLUSÃO

O trabalho desenvolvido demonstrou, de forma simples e objetiva, a importância da escolha correta dos excipientes e técnica adequada de preparo para a obtenção das

melhores propriedades farmacotécnicas de produção e qualidade de medicamentos produzidos em pequena escala. O comparativo entre os Procedimentos A e B na produção de cápsulas de ácido mefenâmico demonstrou impacto da técnica de preparo na qualidade das formulações propostas. A Formulação 2 foi a que apresentou a melhor fluidez, característica esta que pode facilitar o processo produtivo, conferindo um fluxo mais homogêneo e rápido do pó e conseqüentemente maior eficiência no enchimento das cápsulas de forma a garantir a uniformidade de conteúdo. A qualidade dos produtos obtidos só pôde ser avaliada e comprovada através das análises farmacopeicas, demonstrando, portanto a importância da sua execução em laboratórios de pequena escala, como ferramenta para garantir segurança das formulações produzidas.

REFERÊNCIAS

- Abrahamson B. Dissolution testing in the development of oral drug products. In: Dressman JB; Lennernas H. Oral Drug absorption – Prediction and Assessment. New York: Manuel Dekker, 2000. Cap.12, p.197-228.
- Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, 776p.
- Alves BA. Avaliação da uniformidade de dose de cápsulas magistrais e comprimidos contendo ácido fólico 5 mg. [Monografia]. Itajaí: Curso de Farmácia, Universidade do Vale do Itajaí, UNIVALI; 2004.
- Ashford, M. Biodisponibilidade – Fatores físico-químicos e relacionados a forma farmacêutica. In: Aulton M E. Delineamento de formas farmacêuticas. Edição Porto Alegre: Artmed, 2005, p.245-263.
- Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, 677p.
- Couto AG, Tavares RC. Análise do perfil dos resultados de uniformidade de conteúdo de cápsulas de baixa dosagem produzidas em farmácias de manipulação de Santa Catarina. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. 32(1): 263-8, 2011.
- Díaz Polanco I, Gil Apán JM, Suzarte A. Evaluación de um Granulado de Acetato de Polivinilo como Nuevo Excipiente para Compression Directa. Lat. Am. J. Pharm. 27(4): 548-52, 2008.
- Dressman JB. Dissolution testing of immediate release products and its application of forecasting in vivo performance. In: Dressman JB, Lennernas H. Oral drug absorption-Prediction and Assessment. New York: Manuel Dekker, 2000. cap.10, p.155-181.
- Dressman JB, Amidon GL, Reptas C, Shah V. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. Pharm. Res. 15(1): 11-21, 1998.
- Farmacopeia brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. p. I.
- Farmacopeia portuguesa. 7. ed. Lisboa: Imprensa Nacional de Lisboa, 2002. p. 211-215.

- Ferreira AO. Guia prático da Farmácia Magistral. 3.ed. São Paulo:Pharmabooks. 2008. v. 1, Cap. 3, p. 43 - 146.
- Franzoi CL, Dittrich RC, Bresolin, TMB. Análise crítica da uniformidade de conteúdo de captopril 25 mg em cápsulas manipuladas com e sem tamisação. *Bio Farma*. 5:356–65, 2008.
- Gennaro AR. Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia, 20. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2004, p. 1415.
- Kibbe AH. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3. ed., London: United Kingdom, 2000.
- Petry RD, Souza TP, Silva FA, Heberle G, Barros W, Fleck JD, Bassani VL, Ortega GG, Petrowick PR, Guitierrez S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de cápsulas de gelatina dura contendo teofilina. *Rev. Bras. Farm.* 79(3): 99-103, 1998.
- Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Pharmaceutical Excipients. 3.ed., London: Pharmaceutical Press, 2001.
- Sanches MJG, Buelga DS. Formas sólidas orales. In: Vila Jato JL. Tecnologia farmacêutica – Formas farmacêuticas. 2.ed. Madrid: Síntesis, 2001. Cap. 2, p.55-156.
- Singh S, Rao KVR, Venugopal K, Manikandan R. Alteration indissolution characteristics of gelatin containing formulations – A review of the problem, test methods and solutions. *Pharm. Tech.* 6(2): 36-58, 2002.
- Sobravime. Temas em discussão: Dipirona. Disponível em: <http://www.sobravime.org.br/disc_dipirona.html>. Acesso em: 20 de julho de 2011.
- Storey DE. The role of dissolution testing in the desing of immediat release dosage forms. *Drug Inf. J.* 30: 1039-44, 1996.
- Thompson JE. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- United States Pharmacopeia. 29. ed., Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2006.
- Wells J. Pré-formulação farmacêutica. In: Aulton, ME. Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Artmed, Cap 8, p.124-48, 2005.

**A PREVALÊNCIA DO ESTRESSE ENTRE ENFERMEIROS EM UM
HOSPITAL DE PEQUENO PORTE**

THE PREVALENCE OF STRESS AMONG NURSES IN A SMALL HOSPITAL

**Silvia Maria Ribeiro Oyama¹, Elinalda Maria Martins da Silva², Esdras Alves
Feitosa²**

¹ Professora Doutora em Ciências da saúde (EEUSP). Docente FACCAMP, UNIANCHIETA e UNINOVE.

² Enfermeiros formados pela FACCAMP

Autor responsável:

Silvia Maria Ribeiro Oyama - email: silviaoyama@yahoo.com.br /
silvia.oyama@anchieta.br

Palavras – Chave: estresse profissional, estresse, pesquisa em enfermagem

Keywords: Burnout professional, stress, nursing research

RESUMO

Estresse pode ser definido como a soma de respostas físicas e mentais causadas por determinados estímulos externos que permitem ao indivíduo superar determinadas exigências do meio ambiente e desgaste físico e mental causado por esse processo. Pode ser causado pela ansiedade e pela depressão devido à mudança brusca no estilo de vida e a exposição a um determinado ambiente, que leva a pessoa a sentir um determinado tipo de angústia. Quando os sintomas de estresse persistem por um longo intervalo de tempo, podem ocorrer sentimentos de evasão. O trabalho é uma das principais fontes de estresse, devido às exigências, metas e responsabilidades. Este estudo buscou analisar a prevalência do estresse em enfermeiros em um Hospital de Pequeno Porte. Foi utilizada a escala BIANCHI de estresse para avaliar o nível de estresse vivenciado pelos nove enfermeiros na área Hospitalar da Cidade de Várzea Paulista, SP em 2011. Houve predomínio de pouco estresse nas atividades destes enfermeiros, porém algumas atividades como reposição de material, controlar a equipe de enfermagem, avaliação do desempenho dos funcionários, atender as necessidades dos pacientes e de seus familiares já foram consideradas como estressantes. Estratégias de gerenciamento do estresse devem ser implementadas na instituição com a finalidade de melhorar o enfrentamento ao estresse causado pelo desenvolvimento destas atividades.

ABSTRACT

Stress can be defined as the sum of physical and mental responses caused by certain external stimuli that allow the individual to overcome certain requirements of the environment and mental and physical stress caused by this process. It may be caused by anxiety and depression due to the sudden change in lifestyle and exposure to a particular environment, which makes a person feel a certain kind of anguish. When the symptoms is a major source of stress, due to the requirements, goals and responsibilities. This study sought to analyze the prevalence of stress in nurses in a small hospital. BIANCHI scale was used to evaluate the stress level of stress experienced by nine nurses in the hospital from a small town in the state of Sao Paulo in 2011. There was a predominance of low stress in the activities of nurses, but in some activities such as replacement of material, control the nursing staff, evaluating employee performance, meet the needs of patients and their families have been considered as stressful. Stress management strategies should be implemented in the institution in order to improve coping with stress caused by the development of these activities.

INTRODUÇÃO

A palavra estresse foi primeiramente utilizada na física, indicando o desgaste sofrido por materiais expostos a pressões ou forças (Lima, 2000). Derivada do latim foi utilizada pela primeira vez no sentido psicológico no século XVIII. Porém, foi inicialmente usada na área da saúde por Hans Selye, em sua época estudante de medicina, em 1926, ao perceber que muitas pessoas sofriam de várias doenças físicas e apresentavam algumas queixas em comum como: fadiga, hipertensão, desânimo e falta de apetite. Em 1936, já então endocrinologista, introduziu o termo estresse para designar uma síndrome produzida por vários agentes nocivos, enfatizava a resposta não específica do organismo a situações que não o debilitam, enfraquecendo e levando o organismo a adoecer (Lima, 2000).

O estresse, no modelo interacionista, como qualquer evento que demande do ambiente externo ou interno e que exceda as fontes de adaptação de um indivíduo ou sistema social. Tem como etapas a avaliação primária, realizada quando o indivíduo se depara com o evento e o avalia como irrelevante, e não provocador de estresse ou como um desafio (positivo) ou uma ameaça (negativo) e ambos desencadeadores das manifestações biológicas da Síndrome Geral de Adaptação. Descrevem a avaliação secundária, quando o indivíduo avalia seus potenciais para enfrentar a situação estressante e como pode usar os mecanismos de coping (Lazarus e Launier, 1978).

Atualmente, o estresse é um dos fatores responsáveis por alterações do estado de saúde e de bem estar do indivíduo que podem levar à doença e à morte. Por outro lado,

têm-se multiplicado os esforços de pesquisa de especialistas e de instituições no sentido de propor mecanismos que visem controlar os aspectos negativos no trabalho. Essa necessidade de ação passou a ser particularmente visível no campo do controle de estresse, por ter sido provada a possibilidade de se prevenir a morbidade e impedir a mortalidade ocasionada por ele (Pafaro, 2004).

O estresse, relacionado ao trabalho, está associado às diferentes situações em que a pessoa percebe as demandas provenientes do ambiente, mas também da sua habilidade para enfrentá-las. Consequentemente, compreende-se o estresse como um processo, sendo este interativo e pessoal, dependendo para tanto, da avaliação de cada indivíduo (Guido, 2003). De acordo com Lazarus e Folkman (1984) as reações orgânicas do stress estão associadas a etapas de caráter biológico, cognitivo, emocional e comportamental.

O trabalho é uma das fontes de satisfação de diversas necessidades humanas, como auto-realização, manutenção de relações interpessoais e sobrevivência. Por outro lado, também pode ser fonte de adoecimento quando fatores de risco para a saúde são observados e quando este trabalhador não dispõe de instrumental suficiente para se proteger destes riscos (Murta e Tróccoli, 2004).

A ocorrência de estresse na vida moderna é um fato marcante e presente tanto na vida profissional como na vida pessoal (Bianchini, 2000). Em ambientes onde há um intenso contato entre pessoas, como os profissionais que trabalham em áreas humanísticas, mais especialmente entre os profissionais da saúde, o indivíduo expõe-se frequentemente às situações que o obrigam a utilizar estratégias de enfrentamento ou de adaptação repetidas vezes (Caregnato et al, 2005).

O enfermeiro é um dos profissionais que presta assistência ao paciente e família, principalmente na área hospitalar, convivendo com aspectos conflitantes como o nascimento e morte, estando suscetível ao estresse (Bianchini, 2000).

O estresse é um processo psicológico e a compreensão dos eventos estressantes é afetada por variáveis cognitivas; não é a situação nem a resposta da pessoa que define o estresse, mas a percepção do indivíduo sobre a situação. O enfermeiro, por ser um dos profissionais de saúde que mais tempo permanece no hospital, vive com maior intensidade as situações que nele emanam (Barbosa et al, 2010).

O trabalho pode representar prazer e satisfação pessoal, pois a partir dele o homem satisfaz suas necessidades pessoais e sociais. Além disso, nem sempre o stress é um processo negativo. Bianchi (1990, 1999) entende que o stress é uma consequência

da vida, ou seja, a interação constante entre indivíduo e ambiente promove adaptações e diferentes percepções.

Na enfermagem, os primeiros estudos sobre stress têm relato na década de 60, quando Menzies descreveu os fatores estressantes do profissional enfermeiro (Menzies, 1960). Com o passar de quatro décadas, as pesquisas e reflexões acerca do estresse foram aumentando e, atualmente, tomam considerável espaço por sua relação com a qualidade de vida deste trabalhador (Sarturi, 2009).

Devido à prevalência considerável de estresse entre os profissionais de enfermagem, o presente estudo teve a finalidade de analisar a prevalência do estresse em enfermeiros em um Hospital de Pequeno Porte.

MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa de campo, quantitativa, descritiva e transversal. A pesquisa foi realizada em um Hospital Municipal, aberto, de pequeno porte que é administrado por uma empresa privada, localizado na cidade de Várzea Paulista que presta atendimento geral à população local. A população foi constituída por todos os enfermeiros, atuantes no Hospital da Cidade de Várzea Paulista que no momento da coleta de dados contava com uma equipe de 09 Enfermeiros. Estes enfermeiros executam suas atividades na clínica médica adulto masculina e feminina, pronto socorro e pediatria. Fizeram parte do estudo os indivíduos que são enfermeiros, com idade maior de dezoito anos, vinculados ao Hospital e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A pesquisa iniciou-se após a aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Campo Limpo Paulista, protocolo número 17. Como instrumento de coleta de dados foi utilizado a escala BIANCHI de estresse que foi validada no ano de 2009, com a finalidade de avaliar o nível de estresse vivenciado por enfermeiros na área Hospitalar, também foi utilizado um questionário de levantamento da condição sócio demográfica. O questionário de BIANCHI é composto por 51 questões as quais foram classificadas de 0 a 7, onde a pontuação 0 significa não se aplica, pontuação de 1 e 2 significam pouco desgastante, pontuação 3, 4 e 5 médio desgaste e 6 e 7 muito desgaste. Possui seis domínios, sendo domínio A: relacionamento com outras unidades e supervisores, B: atividades relacionadas ao funcionamento adequado da unidade, C: atividades relacionadas à administração de pessoal, D: assistência de enfermagem prestada ao paciente, E: coordenação das atividades da unidade e F: condições de trabalho para o desempenho das atividades do enfermeiro. A pesquisa foi realizada nos

períodos da manhã, tarde e noite abordando os profissionais dos quatro plantões durante os sete dias da semana, garantindo que todos os enfermeiros pudessem ser abordados. A forma de abordagem foi individual com horário pré-estabelecido. Os dados foram analisados de forma descritiva, e também foi utilizado o teste estatístico de coeficiente de correlação de Pearson, para medir o grau da correlação entre duas variáveis, neste caso o tempo de trabalho no hospital e o resultado do nível de estresse.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização sócio-demográfica foi obtida a partir dos resultados da investigação das variáveis: sexo, faixa etária, situação conjugal, dependentes, graduação, titulação e tempo que trabalha no Hospital do Município de Várzea Paulista.

No grupo estudado, observou-se o predomínio do sexo feminino, 9 profissionais (100%) corroborando com estudos anteriores que relatam o predomínio de mulheres na profissão de enfermagem (Magalhães et al, 2007), com predomínio da faixa etária de 20 a 30 anos 06 (70%), solteiras 02 (20%), e que possuem dependentes 03 (70%). Referente à especialização todos os participantes possuem especialização *lato sensu*.

Quanto ao tempo de trabalho de cada indivíduo na unidade, observamos uma grande variação composta de 01 enfermeiro que atua há 02 meses, 01 enfermeiro há 03 meses, 01 enfermeiro há 07 meses, 01 enfermeiro 02 anos, 02 enfermeiro 03 anos, 01 enfermeiro 04 anos, 01 enfermeiro 05 anos, 01 enfermeiro 07 anos.

Nas diversas áreas abordadas pela escala de Bianchi, observou-se nível mediano de percepção ao estresse. A história da enfermagem revela problemas relacionados à profissão que surgiram já no início de sua implementação, no Brasil e em outros países, e que ainda hoje são latentes, como a marginalização, que leva o enfermeiro a buscar, constantemente, sua afirmação profissional perante outros profissionais. Além disso, existem vários outros problemas relacionados ao estresse na enfermagem, como o número reduzido de enfermeiros na equipe, a falta de reconhecimento profissional e os baixos salários que levam o profissional a atuar em mais de um local de trabalho, desempenhando uma longa carga horária mensal (Barbosa et al, 2010).

No Brasil, a maior representação de profissionais de enfermagem encontra-se nos hospitais, seguindo o modelo assistencialista do setor saúde, atendendo ao modelo biológico curativista. Os fatores ligados ao ambiente, ergonomia e o perigo constante do risco biológico justificam a tensão e ansiedade os quais se tornam mais evidentes, na medida em que encontra-se o “cuidar” da equipe de enfermagem voltado para clientes

com doenças crônicas, traumas agudos e enfermidades terminais, ou com grave risco de morte (Silva, 2006).

Assim, ao analisar o cenário do trabalho de enfermagem, já era esperado encontrar a presença do estresse na amostra estudada.

Tabela I: Distribuição dos Enfermeiros conforme percepção do estresse em relação ao Relacionamento com áreas gerais do Hospital. Domínio A. (N=9) Várzea Paulista, 2011

Atividades	Não se aplica		Pouco		Médio		Moderado	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Relacionamento com outras unidades	–	–	6	66,6	2	22,2	1	11,2
Relacionamento com centro cirúrgico	8	88,8	1	11,2	–	–	–	–
Relacionamento com central de material	8	88,8	1	11,2	–	–	–	–
Relacionamento com almoxarifado	3	33,3	5	55,5	1	11,2	–	–
Relacionamento com farmácia	3	33,3	5	55,5	1	11,2	–	–
Relacionamento com manutenção	7	77,8	–	–	2	22,2	–	–
Relacionamento com admissão/alta do paciente	–	–	8	88,8	1	11,2	–	–
Comunicação com supervisores de enf.	–	–	7	77,7	2	22,3	–	–
Comunicação com administrador superior	–	–	7	77,7	1	11,2	1	11,2

O domínio A da escala refere-se ao relacionamento com outras unidades e supervisores. Inclui nove itens, sendo englobada pelas questões 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 51 (Bianchini, 2009). Neste domínio, observa-se predomínio de pouco estresse.

Cabe ressaltar que as relações entre colegas podem ser uma fonte potencial de estresse e ser altamente nocivas para a saúde mental. No entanto, se forem pautadas pela compreensão, tolerância e espírito de autoajuda, tais relações podem ser muito gratificantes e contribuir, significativamente. Para um bom ambiente de trabalho, os principais fatores de estresse nas relações interpessoais entre os membros de um grupo

em uma organização são: a competição, rivalidade, a falta de apoio em situações difíceis e a falta de relações entre iguais (Martins, 2003).

Para um bom relacionamento é essencial uma boa comunicação. Esta é uma das habilidades e competências pontuadas pelas Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Enfermagem que define a **Comunicação**: os profissionais de saúde devem ser acessíveis e devem manter a confiabilidade das informações a eles confiadas, na interação com outros profissionais de saúde e o público em geral. A comunicação envolve a comunicação verbal, não-verbal e habilidade de escrita e leitura; o domínio, de pelo menos, uma língua estrangeira e de tecnologias de comunicação e informação (Ministério da Educação, 2001).

O desenvolvimento de estratégias que fortaleçam a comunicação efetiva como a gestão pautada em fatos e não em possibilidades e treinamentos que favoreçam a comunicação clara e objetiva, podem ajudar a diminuir as interferências negativas na comunicação entre os funcionários e as áreas, podendo impactar de forma positiva no relacionamento com as outras áreas da unidade hospitalar.

Tabela II: Distribuição dos Enfermeiros conforme percepção do estresse em relação ao funcionamento adequado da unidade. Domínio B. (N = 9) Várzea Paulista, 2011

Atividades	Não se aplica		Pouco		Médio		Moderado	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Previsão de material a ser utilizado	4	44,4	4	44,4	1	11,2	-	-
Reposição de material	1	11,2	-	-	8	88,8	-	-
Controle de material usado	2	22,2	4	44,4	2	22,2	1	11,2
Controle de equipamento	-	-	4	44,4	4	44,4	1	11,2
Levantamento da quantidade de material na unidade	2	22,2	3	33,3	-	-	1	11,2
Solicitação de revisão e conserto de equipamentos	-	-	3	33,3	4	44,4	2	22,2

O domínio B da escala refere-se ao funcionamento adequado da unidade. Inclui seis itens, sendo as questões 7,8,9,12,13 e 14 (Bianchini, 2009). Neste domínio, observa-se predomínio de pouco estresse, e no item reposição de material, observa-se estresse médio.

Para Kulwyec (1985), além da reposição de material, deve-se levar em consideração o tempo, espaço e abordagem desses temas, além de considerar o ser humano que executa as atividades. Em uma operação simples que envolva a movimentação de poucos materiais, ou em uma operação completa que envolva o sistema automatizado, as pessoas fazem sempre parte da movimentação do material.

Tabela III: Distribuição dos Enfermeiros conforme percepção do estresse em relação às atividades relacionadas a administração de pessoal. Domínio C (N=9) Várzea Paulista.

Atividades	Não se aplica		Pouco		Médio		Moderado	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Controlar a equipe de enfermagem	–	–	1	11,2	6	66,6	2	22,2
Realizar a distribuição de funcionários	1	11,2	3	33,3	3	33,3	2	22,2
Supervisionar as atividades da equipe	1	11,1	1	11,1	5	55,6	2	22,2
Realizar o treinamento	-	-	4	44,4	5	55,5	-	-
Avaliar o desempenho do funcionário	1	11,1	1	11,1	6	66,6	1	11,1
Elaborar escala mensal de funcionário	2	22,2	4	44,4	2	22,2	1	11,1

O domínio C da escala refere-se às atividades relacionadas à administração de pessoal, sendo representadas pelas questões 7,8,9,12,13 e 14 (Bianchini, 2009). Neste domínio, observa-se predomínio estresse médio, sendo mais predominante no item controlar a equipe de enfermagem e avaliar o desempenho do funcionário, com 6 (66,6%) respostas.

A enfermagem é formada por uma equipe onde se encontra profissionais auxiliares e técnicos em enfermagem e o enfermeiro, que por sua vez é o líder da

equipe. Ele tem como objetivo conduzir os membros de sua equipe a realização de determinadas tarefas onde se espera a eficiência da mesma e é dessa forma que se observa a administração na enfermagem (Junior, 2010).

Entre suas responsabilidades destacam-se a distribuição dos funcionários, supervisão da equipe, realização de treinamentos, avaliação do desempenho, elaboração da escala. Estas atividades afetam diretamente toda a equipe de enfermagem, podendo gerar um desconforto ou estresse momentâneo pela não possibilidade de agradar a todos os membros da equipe.

Acredita-se que administrar é o processo de tomar decisões e realizar ações compreendidas por cinco processos principais: organização, planejamento, execução, liderança e controle. Estes são os principais elementos que caracterizam a definição da administração, na qual se enquadra no trabalho do enfermeiro (Junior, 2010).

A falta de funcionário é uma fonte considerável de estresse, repercutindo na qualidade do cuidado, havendo confronto frequente entre os enfermeiros, pacientes e familiares. A supervisão exercida em unidade de emergência determina-se como ineficiente na melhoria do âmbito de trabalho, devido a fatores como falta de comunicação, inexperiência, falta de compreensão e falta de respaldo institucional (Batista e Bianchi, 2006).

O enfermeiro além de prestar a assistência direta aos pacientes e familiares, também tem a função de administrar a sua equipe de enfermagem, adequando seu quadro de funcionários, fornecendo um bom programa de treinamento e educação permanente, gerenciando as situações de divergências e conflitos entre os membros da equipe, além de realizar a avaliação da qualidade dos serviços prestados e a satisfação dos pacientes com o atendimento recebido. Desenvolver estas funções pode causar uma sobrecarga ao indivíduo, uma vez que é necessário lidar constantemente com as doenças dos pacientes e ao mesmo tempo gerenciar a equipe de enfermagem, que muitas vezes está insatisfeita com o trabalho.

O enfermeiro precisa visualizar cada membro da equipe de enfermagem como um ser único, dotado de capacidades e dificuldades. Conhecer as necessidades e expectativas pessoais e profissionais do pessoal de enfermagem é um aspecto fundamental para eficiência e a eficácia do processo de liderar, também refere que compete ao enfermeiro oferecer caminhos que possibilitem o desenvolvimento e o aperfeiçoamento do pessoal de enfermagem. A formação deste pessoal deve ser considerada como uma questão de qualificação e a valorização do trabalhador e do

trabalho mostraram que o líder do futuro terá que ter a capacidade de criar um ambiente gerado de capital intelectual (Galvão et al, 1998).

Tabela IV: Distribuição dos Enfermeiros conforme percepção do estresse em relação a assistência de Enfermagem. Domínio D. (N=9) Várzea Paulista, 2011

Classificação	Não se aplica		Pouco		Médio		Moderado	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Admitir o paciente			7	77,7	2	22,3	–	–
Fazer o exame físico	–	–	8	88,8	1	11,2	–	–
Prescrever cuidados	1	11,1	7	77,7	1	11,2	–	–
Avaliar as condições do paciente	2	22,2	4	44,4	3	33,4	–	–
Atender as necessidades do paciente	–	–	3	33,3	6	66,7	–	–
Atender as necessidades dos familiares	–	–	2	22,2	5	55,6	2	22,2
Orientar o paciente para o auto-cuidado	1	11,1	5	55,6	3	33,3	–	–
Orientar os familiares para cuidar do paciente	–	–	5	55,6	2	22,2	2	22,2
Supervisionar o cuidado prestado	1	11,1	1	11,1	4	44,4	3	33,4
Orientar para alta do paciente	2	2,2	5	55,6	1	11,1	1	11,1
Prestar os cuidados	–	–	6	66,6	3	33,4	–	–
Atender as emergências na unidade	1	11,1	3	33,3	4	44,4	1	11,1
Atender familiares de pacientes críticos	–	–	3	33,3	4	44,4	2	22,3
Enfrentar a morte do paciente	–	–	5	55,5	3	33,4	1	11,1
Orientar familiares de paciente crítico	–	–	3	33,3	4	44,4	2	22,3

O domínio D da escala refere-se às atividades relacionadas à assistência de enfermagem sendo representadas pelas questões 16 até 30 (Bianchini, 2009). Neste domínio, observa-se predomínio estresse pouco e médio, sendo mais predominante no item atender as necessidades do paciente e dos familiares.

A assistência direta aos pacientes é uma das atividades mais importantes da prática do enfermeiro. É neste momento em que há a interação entre profissional e paciente, facilitando a construção do vínculo terapêutico. Junior (2010) relata que Rothbarth, Wolff e Peres entendem que a mais importante responsabilidade do enfermeiro é a assistência em saúde e que esta tem como foco a excelência de atendimento buscando o bem estar do cliente. A profissão de enfermagem exige de seu profissional um perfil que agregue um conjunto de características que o capacite para exercer sua profissão da melhor e mais adequada maneira possível, sendo algumas delas: agilidade, decisões assertivas, criatividade e agregação de valores à instituição onde trabalha.

Assim, a assistência direta ao paciente pode gerar um nível significativo de estresse, pois exige do profissional de enfermagem conhecimento teórico, boa prática assistencial, atualização constante de seus conhecimentos, além de uma boa comunicação, empatia e raciocínio clínico.

Para uma boa assistência deve-se ter uma boa atenção á saúde do indivíduo, esta é outra habilidade e competências pontuadas pelo Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Enfermagem que define **Atenção à saúde:** os profissionais de saúde, dentro de seu âmbito profissional devem estar aptos desenvolver ações de prevenção, promoção, proteção e reabilitação da saúde, tanto em nível individual como coletivo. Cada profissional deve assegurar que sua prática seja realizada de forma integrada e contínua com as demais instâncias do sistema de saúde, sendo capaz de pensar criticamente, de analisar os problemas da sociedade e de procurar soluções para eles. Os profissionais devem realizar seus serviços dentro dos mais altos padrões de qualidade e princípios da ética/bioética, tendo em conta que a responsabilidade da atenção à saúde não se encerra com o ato técnico, mas, sim, com a resolução do problema de saúde (Ministério da Educação, 2001).

Atender a esta demanda exige do enfermeiro um raciocínio clínico eficiente além de atualizações constantes em seu conhecimento teórico prático, que podem ser um dos estressores no desenvolvimento das práticas de assistência ao paciente.

Analisando estes dados, pode-se refletir sobre a necessidade de disponibilizar um programa de atualização em SAE. Melhorar o conhecimento dos funcionários e treiná-los para tal atividade pode diminuir o estresse vivenciado hoje por estes profissionais.

Tabela V: Distribuição dos Enfermeiros conforme percepção do estresse em coordenar atividades da unidade. Domínio E. (N=9) Várzea Paulista, 2011

Classificação	Não se aplica		Pouco		Médio		Muito	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Controlar a qualidade de cuidado	–	–	2	22,2	5	55,6	2	22,2
Coordenar as atividades da unidade	2	22,2	2	22,2	5	55,6	–	–
Elaborar relatório mensal da unidade	4	44,4	2	22,2	2	22,2	1	11,1
Realizar discussão de caso com funcionário	–	–	4	44,4	5	55,6	–	–
Realizar discussão de caso com equipe	1	11,1	3	33,3	5	55,6	–	–
Atualizar rotinas, normas e procedimentos	1	11,2	4	44,4	4	44,4	–	–
Definição das funções do enfermeiro	2	22,2	6	66,6	1	11,2	–	–

O domínio E da escala refere-se às atividades relacionadas à coordenação das atividades da unidade, sendo representadas por 8 questões: 10, 11, 15, 31, 32, 38, 39 e 47 (Bianchini, 2009). Neste domínio, observa-se predomínio estresse médio. O enfermeiro realiza diversas atividades que englobam desde a assistência ao paciente, gerenciamento da unidade, dos recursos humanos além de ser de sua responsabilidade a elaboração de normas de procedimentos. O enfermeiro tem um trabalho que demanda atenção, e muitas vezes desempenha atividades com alto grau de dificuldade e responsabilidade que condiciona a presença de estresse no trabalho no dia adia, tais como ritmo acelerado, as jornadas excessivas e o turno de trabalho são fatores que podem desempenha o estresse ocupacional (Rocha, 2010).

Tabela VI: Distribuição dos enfermeiros conforme percepção do estresse em relação a condição de trabalho para desempenho das atividades. Domínio F. (N=9) Várzea Paulista, 2011

Classificação	Não se aplica		Pouco		Médio		Moderado	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Participar de reuniões do departamento de enf.	1	11,2	6	66,6	2	22,2	–	–
Participar de comissões na instituição	3	33,4	2	22,2	2	22,2	2	22,2
Participar de eventos científicos	3	33,4	4	44,4	2	22,2	–	–
Ambiente físico	3	33,4	4	44,4	2	22,2	–	–
Nível de barulho	1	11,2	6	66,6	2	22,2	–	–
Realizar atividades burocráticas	1	11,2	8	88,8	-	–	–	–
Realizar tarefa com o tempo mínimo	–	–	7	77,8	1	11,1	1	11,1

O domínio F da escala refere-se as atividades relacionadas as condições de trabalho para desempenho das atividades, sendo representadas por 7 questões: 33,34,35,36,37,48 e 49 (Bianchini, 2009). Neste domínio, observa-se predomínio estresse pouco.

Com a finalidade de qualificar, motivar e disponibilizar o aprendizado de novas técnicas de atendimento, o curso de aprimoramento para equipe de enfermagem, reúne enfermeiros para prestar um bom atendimento. O objetivo é desenvolver atividades, proporcionando aos participantes momentos de discussão e reflexão sobre uma enfermagem mais solidária, promovendo integração entre os profissionais e valorizando a motivação e a auto-estima.

Ao analisar os 51 itens da escala de estresse utilizado neste estudo, com os 9 enfermeiros, obteve-se 459 respostas, sendo que a maior prevalência observada foi de

pouco estresse no hospital, com 218 (47,5%) do total dos itens analisados, seguidos por 141 (30,7%) de médio estresse, 35 (7,6%) de muito estresse e 65 (14,2%) de situações que não se aplicam. Porém é necessário discutir estratégias para melhorar as situações onde há nível moderado e desgastante de estresse.

Ao analisar a amostra, observa-se que os enfermeiros têm diferente tempo de atuação no hospital. Ao verificar a correlação entre o tempo de trabalho na instituição, que variou de 2 a 84 meses, com o resultado do nível de estresse, verifica-se que a correlação entre estas duas variáveis pelo teste estatístico de Pearson é muito fraco ($r=0,19$), o que nos leva a considerar que mesmo o tempo de atuação dos enfermeiros sendo diferente, não há interferência na percepção do nível de estresse.

A preocupação com o stress no exercício profissional do enfermeiro hospitalar relaciona-se a multiplicidade das ações desenvolvidas por este trabalhador, associadas às exigências do mercado de trabalho, da estrutura das organizações, da equipe de trabalho e dos pacientes, bem como a importância que a satisfação no trabalho exerce na vida pessoal e social deste indivíduo (Sarturi, 2009).

Mesmo a maior parte das respostas terem sido percebidas como pouco estressantes, percebe-se algumas áreas que o estresse já está aumentado. Assim, estratégias de gerenciamento do estresse ou prevenção que ele aconteça devem ser implementadas nas instituições de saúde.

Diminuir o estresse no ambiente de trabalho deve ser uma das preocupações da instituição, pois diminuir o estresse no trabalho pode ajudar a alcançar alguns objetivos institucionais. O estresse causa manifestações físicas e psíquicas. As doenças do trabalho relacionam-se aos fatores citados anteriormente e é preciso considerar a constante interação entre ambiente de trabalho e trabalhador (Murofuse et al, 2005)

Em relação ao estresse, a instituição hospitalar deve proporcionar discussões entre os grupos para o conhecimento das bases teóricas sobre o assunto e propiciar um momento de revelação dos conflitos e de discussão de possibilidades de diminuição de estresse (Bianchini, 1990). Uma proposta sugerida para melhorar a situação vivenciada por estes enfermeiros é a utilização da estratégia de inoculação de estresse que defende a aquisição de conhecimento sobre estresse como mecanismo de *coping* efetivo para as pessoas enfrentarem seus estressores com menor repercussão para o indivíduo e para a organização (Bianchini, 2000). Cabe ressaltar que cada indivíduo deve estar apto para identificar as situações que lhe causam estresse e procurar desenvolver estratégias que permitam o gerenciamento do mesmo.

CONCLUSÃO

O nível de estresse verificado neste estudo foi predominantemente pouco, porém, algumas atividades já demonstram ser potencialmente estressores para estes funcionários. Assim, sugere-se elaborar atividades de suporte para estes profissionais como alternativa relevante para o gerenciamento do estresse presente e como estratégia para trabalhar a prevenção do esgotamento profissional, trazendo assim benefícios tanto para os próprios profissionais quanto para a comunidade assistida.

REFERÊNCIAS

- Bianchi ERF. Estresse em enfermagem: análise da atuação do enfermeiro de centro cirúrgico. São Paulo – São Paulo. 1990. Tese (Doutorado) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo.
- Bianchi ERF. Stress entre enfermeiros hospitalares. . São Paulo – São Paulo. 1999. Livre docência. Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Bianchi ERF. Enfermeiro hospitalar e o estresse. Rev. Esc. Enferm. USP. 34(4): 390-4, 2000.
- Bianchi ERF Escala Binchi de estresse. Rev. Esc. Enferm USP. 43: 1055-62, 2009.
- Barbosa JA, Figueireido LO, Rodrigues PTC, et al. O Estresse no profissional de enfermagem. 2010.
- Batista KM, Bianchi ERF. Estresse do enfermeiro em unidade de emergência. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 14(4): 534-9, 2006.
- Caregnato RCA, Lautert L, Bianchi ERF. Manejo do estresse da equipe multiprofissional na sala cirúrgica. Rev. Nursing. 90(8): 513-7, 2005.
- Galvão CM. et al. A liderança do enfermeiro no século XXI: algumas considerações. Rev. Esc. Enf. USP. (32)4: 302-6, 1998.
- Guido L A. Stress e coping entre enfermeiros de centro cirúrgico e recuperação anestésica. São Paulo – São Paulo. 2003. Tese (Doutorado Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Junior JPO. O conceito de administração no processo gerencial de enfermagem. 2010. Administração e negócios.
- Lazarus RS, Launier S. Stress related transaction between person and environment. In: Dervin LA, Lewis M. Perspectives in international psychology. New York, Plenum, 1978. p.287-327.
- Kulwicz RA. Materials handling book. 2ª ed. Nova Iorque: John Wiley & Sons, 1985.
- Lima EDRP, Carvalho DV. Estresse Ocupacional. Rev. Nursing. 22: 30-34, 2000.
- Magalhães AMM, Martins CMS, Falk MLR et al. Perfil dos profissionais de enfermagem do turno noturno do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rev. Hosp. Clínicas Porto Alegre. 27(2): 16-20, 2007.

- Martins MCA. Situações Indutoras de estresse no trabalho dos enfermeiros em ambiente hospitalar. *Millenium*. 28. 2003
- Menzies IEP. Nurses under stress. *Int. Nurs. Rev.* 7(6): 9-16, 1960.
- Ministério da Educação e Cultura (BR). Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Enfermagem. Brasília (DF): Ministério da Educação e Cultura; 2001.
- Murofuse NT, Abranches S, Napoleão S. Reflexão sobre estresse e burnout e a relação com a enfermagem. *Rev. Latino-Am. de Enfermagem*. (13) 2: 255-1, 2005.
- Murta SG, Troccoli BT. Avaliação de intervenção em estresse ocupacional. *Psicol. Teor. e Pesq.* 20(1): 39-47, 2004.
- Pafaro RC, Martino MMF. Estudo do estresse do enfermeiro com dupla jornada de trabalho em um hospital de oncologia pediátrica de Campinas. *Rev. Esc. Enferm. USP*. 38(2): 152-60, 2004.
- Rocha MCP, Martino MMF. O estresse e qualidade de sono do enfermeiro nos diferentes turnos hospitalares. *Rev. Esc. Enferm USP*. 44(2): 208-16, 2010.
- Sarturi F. Nível de estresse do enfermeiro hospitalar frente às suas competências. Santa Maria, Rio Grande do Sul 2009. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul.
- Silva JLL, Melo ECP. Estresse e implicações para o trabalho de enfermagem. *Informe-se em promoção da saúde*. 2(2): 16-8, 2006.

**REPERCURSSÕES NO SISTEMA RESPIRATÓRIO E ATUAÇÃO
FISIOTERAPÊUTICA EM PACIENTES QUEIMADOS: REVISÃO DE
LITERATURA**

RESPIRATORY SYSTEM REPERCUSSIONS AND PHYSIOTHERAPY

PERFORMANCE IN BURNED PATIENTS: LITERATURE REVIEW

Ana Lúcia de J. Lima¹; Paula V. M. Monteiro²; Cristina Iwabe³

¹ Graduada em Fisioterapia – Centro Universitário Padre Anchieta - Unianchieta

² Graduada em Fisioterapia – Centro Universitário Padre Anchieta - Unianchieta

³ Orientadora – Fisioterapeuta - Doutora em Ciências Médicas Unicamp; Docente do curso de Fisioterapia - Centro Universitário Padre Anchieta - Unianchieta

Autor responsável:

Cristina Iwabe – email: crisiwabe@hotmail.com

Palavras-chave: lesão inalatória, queimaduras e fisioterapia respiratória

Keywords: inhalation injury, burns and respiratory therapy

RESUMO

Objetivo: descrever a necessidade da relevância da abordagem terapêutica em pacientes queimados, bem como citar as principais alterações do sistema respiratório encontradas, e os objetivos e condutas fisioterapêuticas empregadas a este tipo de paciente.

Metodologia: foi realizada uma pesquisa de revisão bibliográfica, compreendendo artigos e livros científicos, dos últimos 10 anos. Como critérios de inclusão foram considerados aqueles com relevância acadêmica científica e de acordo com os objetivos propostos no nosso estudo, utilizando palavras chaves como lesão inalatória, queimaduras e fisioterapia respiratória. **Resultados:** foram encontrados 53 artigos científicos e cinco livros acadêmicos, sendo utilizados 40 artigos científicos, sendo 12 no idioma inglês e 37 em português, e 2 livros acadêmicos, no período de 2002 á 2010. Observou-se que existe um número muito grande de pessoas que sofrem queimaduras por ano, sendo que o sistema respiratório apresenta diversas alterações devido às

modificações da sua biomecânica ou pela própria inalação da fumaça. A abordagem fisioterapêutica é essencial para esses pacientes, para manter a permeabilidade das vias aéreas, melhorar a mecânica respiratória, os volumes e capacidade pulmonares e evitar complicações diretas e indiretas da própria fumaça. No entanto, a pesquisa bibliográfica revelou a existência de poucos estudos e trabalhos que descrevem a atuação desse profissional de forma clara e efetiva. **Conclusão:** a abordagem ao paciente queimado ainda é um tema pouco estudado e discutido. O sistema respiratório do paciente queimado poderá apresentar graves alterações, sendo essa maior causa de morte entre esses pacientes. Desse modo, a atuação fisioterapêutica é de fundamental importância na abordagem multidisciplinar desses pacientes, tendo como principal objetivo manter a integridade das vias respiratórias e estabilizar o seu quadro clínico.

ABSTRACT

Objective: to describe the therapeutic relevance in burned patients, the major changes found in the respiratory system, and the physical therapy's goals used in this patient.

Methods: the literature review included scientific articles and books in the last 10 years. Inclusion criteria were considered those with scientific and academic relevance according to the objectives proposed in our study, using keywords such as inhalation injury, burns and respiratory therapy. **Results:** it was found 53 scientific papers and five textbooks from 2002 to 2010. It was analysed 40 scientific articles, which 12 is English language, 37 in Portuguese, and two books. It was observed that there is a very large number of people suffering burns per year, and the respiratory system undergoes various aggressions, either by mechanical change or by smoke inhalation. The physical therapy approach for these patients is essential in order to maintain patency of the airway, improve respiratory mechanics, lung volumes and capacity, avoiding direct and indirect complications of smoke itself, but there are few materials that describe the performance of professional clearly and effectively. **Conclusion:** the approach in burn patients is still a subject rarely studied and discussed. In this case, the respiratory system may present with severe alterations, the leading cause of death among these patients. Thus, it is important the multidisciplinary treatment with a intensive physical therapy to maintain the integrity of the airways and stabilize her clinical condition.

INTRODUÇÃO

A incidência mundial de indivíduos que sofrem queimaduras está em torno de 2 milhões de casos, com taxa de mortalidade de 300.000 (Cakir e Yegen, 2004; Silva et al, 2010). No Brasil, ocorrem cerca de 1000.000 casos de queimaduras por ano, sendo que 100.000 necessitam de atendimento hospitalar e 2.500 vão a óbito devido às causas diretas ou indiretas da própria queimadura (Oliveira et al, 2007; Rabello et al, 2009; Souza et al, 2009; Silva et al, 2010). As crianças são as principais vítimas desse tipo de trauma, que ocorre principalmente em ambiente doméstico (acidente ou violência) (Barbosa et al, 2007; Oliveira et al, 2007; Paschoal e Pereira, 2009; Vendrusculo et al, 2010) e desencadeia excessivo sofrimento físico e psicológico tanto do paciente quanto para a família. Além desses aspectos, vale ressaltar o elevado custo hospitalar do tratamento de queimadura (Martins e Andrade, 2007).

Cerca de 77% dos pacientes queimados sofrem lesões inalatórias, sendo a grande responsável pela mortalidade desses pacientes (Souza et al, 2004; Medeiros et al, 2008; Souza et al, 2009; Spinelli et al, 2010). No momento em que as vias aéreas são agredidas pela fumaça, o epitélio mucociliar (composto por cílios que permitem a captação e eliminação dos organismos que entram em contato com a célula do epitélio) (Medeiros et al, 2008) retém as estruturas nocivas, diminuindo o transporte ciliar e aumentando a produção de secreções nos pulmões e vias aéreas respiratórias, como reação de defesa. Esses mecanismos acarretam atelectasias, hiperdistensão alveolar, broncoespasmos e desequilíbrio da relação ventilação/perfusão (Godoy, 2006; Liebano et al, 2009).

As lesões respiratórias podem ser classificadas em: irritantes e asfixiantes. Os gases irritantes levam à irritação da mucosa através de reações de desnaturação ou oxidação, já os gases asfixiantes são definidos como aqueles que retiram o oxigênio do ambiente (Souza et al, 2004). Os principais sinais clínicos iniciais observados são tosse, dispnéia e aumento de secreções brônquicas. Os sinais tardios são: edema pulmonar, cianose, broncoespasmos, alterações radiográficas e na ausculta pulmonar. Manifestações sistêmicas podem estar associadas tais como a redução da circulação sanguínea e, conseqüentemente, a diminuição das trocas gasosas, cefaléia, tontura, fraqueza, hipotensão arterial e taquicardia (Enkhbaatar et al, 2004; Cruz e Fonseca, 2009; Rabello et al, 2009). Além disso, devido ao prolongado tempo acamado, as lesões da pele e os constantes procedimentos cirúrgicos, o paciente queimado pode ainda

sofrer complicações como tromboembolismo, hipercoaguabilidade, infecções da ferida e pneumonia de repetição (Macedo, 2006; Magalhães et al, 2010).

Tendo em vista toda a complexidade de sinais clínicos e complicações sistêmicas, esse tipo de paciente deve ser abordado por equipe multidisciplinar, priorizando um atendimento humanizado. A fisioterapia o acompanha desde a fase inicial do tratamento, prevenindo deformidades e contraturas, e evitando complicações pulmonares (Nozawa et al, 2008; Costa et al, 2009), através da abordagem de aspectos de desordem respiratória, tais como obstrução do fluxo aéreo, retenção de secreção, alterações ventilatórias, dispnéia, melhora da condição cardiovascular e da qualidade de vida (Godoy, 2006; Liebano et al, 2009).

O objetivo deste estudo foi descrever a relevância do tema, bem como citar as principais alterações do sistema respiratório encontradas no paciente queimado, e os objetivos e condutas fisioterapêuticas empregadas a este tipo de paciente.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de revisão bibliográfica, compreendendo artigos e livros científicos, dos últimos 10 anos. Os artigos foram pesquisados em banco de dados, como o Medline e o Pubmed, utilizando as seguintes palavras chaves (em português e inglês): lesão inalatória, queimaduras e fisioterapia respiratória, tendo como principal fonte de pesquisa a Revista Brasileira de Queimadura. Foram pesquisados livros científicos relacionados à anatomia e fisiologia humana específica sobre queimadura.

Como critérios de inclusão foram considerados aqueles com relevância acadêmica científica e de acordo com os objetivos propostos no nosso estudo. Foram excluídos aqueles sem relevância acadêmica, e fora do contexto dos objetivos citados.

RESULTADOS

Foram encontrados 53 artigos científicos e cinco livros acadêmicos de acordo com o tema proposto (queimados). De acordo com os critérios de inclusão do estudo, foram utilizados 40 artigos científicos, sendo 12 no idioma inglês e 37 em português, e 2 livros acadêmicos.

Todos os artigos científicos utilizados foram publicados no período de 2002 á 2010. A pesquisa foi realizada em bibliotecas virtuais, banco de dados e biblioteca do Centro Universitário Padre Anchieta.

Abaixo o resumo dos resultados encontrados, de acordo com o assunto abordado: relevância do tema, lesão do sistema respiratório e fisioterapia respiratória.

Quadro 1: Descrição dos resultados dos artigos.

ASSUNTO	RESULTADO
Relevância do tema	Existe hoje no Brasil um número muito grande de pessoas que sofrem queimaduras, porém não é um tema muito discutido e estudado pelos profissionais da saúde. O profissional fisioterapeuta assim como outros membros da equipe multidisciplinar podem otimizar a recuperação deste paciente e auxiliar a estabilização do quadro clínico. Mesmo a fisioterapia sendo essencial para os pacientes queimados existe poucos materiais que descrevam a atuação desse profissional de forma clara e efetiva.
Lesão do sistema respiratório	O sistema respiratório do paciente queimado apresenta diversas alterações no seu funcionamento, devido às modificações da sua biomecânica ou pela inalação da fumaça. Este último mecanismo acarreta além de lesões no epitélio mucociliar (primeiro mecanismo de defesa das vias aéreas), um desequilíbrio nas funções bioquímicas dos elementos e gases que compõem a fisiologia respiratória, interferindo sistematicamente no organismo e em seu funcionamento. Os sinais clínicos de desordem respiratória normalmente apresentados são: cianose, hiperdistensão alveolar, atelectasias, hipersecretividade, diminuição da relação ventilação/perfusão e broncoespasmos. Acompanhado a essas alterações, ainda estão presentes complicações como pneumonia e tromboembolismo decorrentes do tempo prolongado de hospitalização desses pacientes.
Fisioterapia	Os pacientes queimados necessitam, principalmente durante o período de internação

respiratória	hospitalar, de atendimento fisioterapêutico especializado. Os principais tratamentos respiratórios aplicados têm como objetivos: manter a permeabilidade das vias aéreas, manter ou melhorar a mecânica respiratória, melhorar os volumes e capacidade pulmonares. A conduta fisioterapêutica irá acompanhar a necessidade do paciente. Nos casos em que o paciente necessita de ventilação mecânica, o fisioterapeuta tem como principal função a regulagem dos parâmetros ventilatórios, adequando o paciente a decúbitos e procedimentos que favoreçam a função respiratória. Outro sinal clínico apresentado de grande relevância é a hipersecretividade, agravado pelo longo período de internação, necessitando da utilização de manobras de higiene brônquica.
--------------	---

DISCUSSÃO

Relevância do tema

Estima-se que ocorra cerca de 1000.000 de casos de queimaduras no Brasil, sendo que muitos desses pacientes necessitam de internação hospitalar e cuidado especializado intenso. As causas mais frequentes são contato com água fervente, líquidos quentes ou por chama direta, sendo as crianças as principais vítimas, na maioria das vezes no ambiente doméstico (Vale, 2005; Oliveira et al, 2007; Avena et al, 2008). Além das lesões físicas, os pacientes queimados ainda sofrem grande abalo psicológico, pois o tratamento é prolongado podendo durar até um ano ou mais e dependendo da lesão ser estendido por toda vida. A família também acaba sofrendo esse processo, pois o paciente necessita de cuidados constantes, além do alto custo imposto pelo tratamento e longo período de internação. Acredita-se que campanhas preventivas poderiam reduzir o número de acidentes domésticos e instruções quanto aos primeiros cuidados poderiam moderar a lesão (Rossi et al, 2003; Costa et al, 2008):

O sistema respiratório é bastante comprometido nesse tipo de paciente, sendo que os cuidados fisioterapêuticos são de extrema importância para manter condições favoráveis ao sistema respiratório. Apesar dos dados descritos acima, existem poucos

estudos e profissionais capacitados para os cuidados com esse tipo de paciente (Medeiros et al, 2008; Cancio, 2009; Souza et al, 2009; Spinelli et al, 2010):

Lesão do sistema respiratório

O sistema respiratório é extremamente agredido em casos de queimaduras, pois além dos danos externos como lesão de pele o paciente ainda pode apresentar lesão de vias aéreas por inalação de gases tóxicos, e também alterações sistêmicas (Souza et al, 2009; Spinelli et al, 2010).

O paciente queimado apresenta além da história de exposição à fumaça, sinais e sintomas que podem ajudar no diagnóstico de lesão inalatória, sendo os sinais mais frequentes a queimadura de face, vibrissas chamuscadas e escarro com fuligem (Vale, 2005; Thai et al, 2010):

A inalação produz intensa irritação respiratória apresentando sinais clínicos como tosse, dispnéia, aumento de secreções brônquicas, desorientação, rouquidão, lacrimejamento e ainda apresentam sinais tardios que normalmente não estão presentes na primeira avaliação do paciente, como: edema pulmonar, cianose, broncoespasmos, alterações radiográficas e da ausculta pulmonar, por este motivo é muito importante realizar exames de broncoscopia tanto de vias aéreas superiores como inferiores pois o acometimento pode ocorrer isoladamente em uma localização anatômica ou outra. Ainda manifestações clínicas sistêmicas podem estar associadas como: redução da circulação sanguínea e conseqüente diminuição das trocas gasosas, cefaléia, tontura, fraqueza, hipotensão arterial e taquicardia (Cruz e Fonseca, 2009; Rabello et al, 2009; Vale, 2005).

Pode-se também encontrar alteração mecânica como a diminuição do movimento torácico, que acarretará na diminuição dos volumes e capacidades pulmonares, e aumento a predisposição a quadros infecciosos, como a pneumonia (principal fator responsável por óbitos nesses pacientes). Idosos possuem maior risco de desenvolver essas complicações, pois já possuem a mecânica respiratória diminuída, e na maioria das vezes já apresentam patologias coexistente como doença cardiovascular e diabete (Macedo e Santos, 2007; Nomellini et al, 2008; Torquato et al, 2009).

Devido ao tempo acamado, ao surgimento de lesões da pele e os constantes procedimentos cirúrgicos, o paciente queimado pode ainda apresentar complicações, como tromboembolismo, hipercoaguabilidade, infecções cutâneas e pneumonia (Macedo 2006; Macedo e Santos, 2007).

Tais sinais e sintomas resultam de alterações fisiológicas no sistema respiratório decorrente de fatores mecânicos, como a inalação de fumaça. A produção de fumaça depende da mistura de gases e partículas que resulta da queima de qualquer combustível que ocorrem por dois processos a pirólise (liberação de elementos do combustível causada pela ação do calor por derretimento ou fervura) e a oxidação como processo de reação do oxigênio com moléculas do combustível promovendo a quebra de substâncias em novas partículas menores, como monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrogênio (NO₂) e o dióxido de enxofre (SO₂). Dos gases resultantes, o CO e cianeto possuem grande importância no efeito sistêmico, pois geram grande morbidade e mortalidade (Cancio, 2009).

O CO é uma das causas mais frequentes de óbitos nos pacientes submetidos a lesões inalatórias, pois esse gás possui ação asfíxiante através de dois mecanismos. No primeiro mecanismo, o CO₂ retira o oxigênio do ambiente, diminuindo assim a fração de oxigênio inspirado do ar. Já o segundo mecanismo ocorre em função da afinidade do CO com a hemoglobina, resultando em carboxihemoglobina, que gera um decréscimo na saturação de Oxihemoglobina, acarretando diminuição da oferta de O₂ aos tecidos. Além disso, o CO também liga-se à mioglobina prejudicando o armazenamento de O₂ nos músculos (Souza et al, 2004; Cancio, 2009).

Outras alterações observadas são hipovolemia, sobrecarga hídrica e sepse, sendo que esse quadro pode levar à insuficiência respiratória e à falência cardíaca. Após a lesão térmica, o débito cardíaco é reduzido, diretamente proporcional ao tamanho da lesão, ou seja, quanto maior a lesão, maior a redução do débito cardíaco. Associado a esse processo, ocorre o aumento da resistência vascular periférica gerando a hipovolemia, a qual é influenciada pelo calor, pois libera materiais vasoativos na área ferida aumentando a permeabilidade capilar e conseqüentemente promovendo uma grande quantidade de fluxo de fluido do plasma circulante dentro dos espaços intersticiais, perdendo assim líquidos e proteínas para o meio extravascular (Simons e Edgar, 2003; Krzywiecki et al, 2007; Rehberg et al, 2009).

Para normalização da volemia, é necessária uma reposição hídrica sobrecarregando o equilíbrio hídrico, causando a congestão pulmonar e edema pulmonar, esse quadro é agravado quando associado à lesão inalatória. O edema pulmonar é caracterizado por aumento do fluxo de fluido transpulmonar (fluxo linfático pulmonar) e pela queda da relação PaO₂/FiO₂. Tais fatores irão produzir alterações como o colapso alveolar ou o efeito shunt nos alvéolos onde o sangue venoso que passa

pelos alvéolos não é oxigenado, piorando a hipoxemia (Gomes et al, 2002; Junior et al., 2007).

As lesões que ocorrem por inalação de gases tóxicos além dos problemas citados acima desencadeiam uma reação inflamatória onde há grande fluxo de mediadores inflamatórios e um aumento significativo no número macrófagos alveolar nas vias aéreas, gerando descamação completa ou parcial do epitélio traqueal, brônquico e bronquiolar (Macedo, 2006; Magalhães et al, 2010).

Fisioterapia respiratória

O tratamento de pacientes queimados sempre foi um desafio devido à complexidade das lesões e pela necessidade de cuidados intensivos de equipe de profissionais multidisciplinares. A fisioterapia é de extrema importância no tratamento e melhora do paciente queimado, sendo necessário que esse profissional apresente aprimoramento e educação especializada para tais cuidados (Yokata et al, 2006; Faustino, 2007).

Os primeiros cuidados ao paciente queimado serão realizados de acordo com os sinais clínicos apresentados. Inicialmente é administrado oxigênio, porém quando apresentar um quadro mais grave como queimadura de face, onde é impossibilitada a respiração pelas vias aérea superiores, opta-se pela intubação orotraqueal. Se após uma cuidadosa avaliação ainda houver dificuldade para a respiração, deve-se estudar a possibilidade de traqueostomia. O fisioterapeuta atua nessa fase promovendo a regularização de parâmetros ventilatórios contribuindo para melhor manutenção desse paciente (Faustino, 2007; Santos et al, 2009). Muitas vezes são associados medicamentos como os opióides e anestésicos locais, no intuito de analgesia, proporcionando assim melhores parâmetros ventilatórios, principalmente nos idosos (Suman et al, 2002).

A fisioterapia respiratória contribui para prevenir e tratar vários aspectos das desordens respiratórias, tais como obstrução do fluxo aéreo, retenção de secreção, alterações da função ventilatória, dispnéia, objetivando o aumento da permeabilidade das vias aéreas e prevenção do acúmulo de secreções brônquicas. O tratamento fisioterapêutico pode iniciar pelo posicionamento do paciente no leito, preconizando que ocorra mudança constante no posicionamento e que promovam a melhora da ventilação (Suman et al, 2002; Rosa et al, 2007; Santos et al, 2009).

O longo período de internação e prejuízo ao transporte mucociliar, agravará ainda mais o acúmulo de secreções, sendo assim a fisioterapia terá papel importante ao realizar manobras e técnicas de higiene brônquica. Essas manobras são um conjunto de técnicas utilizadas com o objetivo de desprendimento, mobilização de secreções e melhora da mecânica respiratória. Recursos como tosse ou expiração forçada contribuem para o transporte do muco nas vias aéreas de grande calibre. Técnicas como aspiração também são utilizadas para limpeza das vias aéreas e conseqüente melhora da troca gasosa, além de prevenir o quadro de complicações pulmonares (Suman et al, 2002; Porto et al, 2008).

No caso de alvéolos colapsados são utilizadas técnicas que promovam o direcionamento do ar para recrutamento dos mesmos a e utilização de materiais que promovam a ventilação alveolar. Os músculos respiratórios também devem ser treinados em uma fase mais tardia do tratamento para melhorar a função pulmonar e a resistência aos esforços (Suman et al, 2002).

CONCLUSÃO

A cada ano existem milhares de casos de queimaduras graves, porém a abordagem a esse paciente ainda é um tema pouco estudado e discutido. Existem escassas pesquisas sobre métodos efetivos de tratamento respiratório fisioterapêutico. O sistema respiratório do paciente queimado poderá apresentar graves alterações sendo a maior causa de morte entre esses pacientes. Desse modo, abordagem fisioterapêutica tem como principal objetivo manter a integridade das vias áreas e estabilizar o quadro clínico do paciente.

REFERÊNCIAS

- Avena MK, Duarte MCA, Cravo DLS et al. Efeitos da tosse manualmente assistida sobre a mecânica do sistema respiratório de pacientes em suporte ventilatório total. J. Bras. Pneumol.34(6): 380-86, 2008.
- Barbosa E, Moreira MAE, Faintuch J. Suplementação de antioxidantes: enfoque em queimados. Rev. Nutr. Campinas. 20(6): 693-702, 2007.
- Çakir B, Yegen B. Systemic Responses to Burn Injury. Turk J. Med. Sci. 34: 215-26, 2004.
- Cancio CL. Airway management and smoke inhalation injury in the burn patient. Clin. Plastic Surg. 36: 555-67, 2009.
- Costa PA, Afonso LC, Demuner MMJ et al. A importância da Liga Acadêmica de Queimaduras. Rev. Bras. Queimaduras. 8(3): 101-5, 2009.

- Costa SCM, Rossi AL, Lopes ML et al. The meanings of quality of life: interpretative analysis based on experiences of people in Burns rehabilitation. *Rev Latino-am Enfermagem*. 16(2): 252-9, 2008.
- Cruz PW, Fonseca BCM. Sequelas laríngeas devido inalação acidental de Amônia Anidra. *Arq. Int. Otorrinolaringol*. 13 (1): 111-6, 2009.
- Enkhbaatar P, Traber LD. Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation injury. *Clinical Science*. 107:137-43, 2004.
- Faustino AE. Mecânica pulmonar de pacientes em suporte ventilatório na Unidade de Terapia Intensiva. *Conceitos e Monitorização*. RBTI. 19(2): 161-9, 2007.
- Geier OK. Analgesia regional periférica com lidocaína em paciente queimado. Relato de caso. *Rev. Bras. Anestesiol*. 54(2): 239-46, 2004.
- Godoy FCA. Física básica aplicada à fisioterapia respiratória. *Arq. Ciênc. Saúde*. 13(2): 101-6, 2006.
- Gomes RD, Serra CM, Macieira L. *Conduas atuais em queimaduras*, Rio de Janeiro: Editora Revinter 1º Ed, 2002. P. 123-128.
- Junior GBJ, Moscozo AVM, Filho LLA et al. Tratamento de pacientes queimados internados em Hospital Geral. *Rev. Soc. Bras. Cir. Plást*. 22(4): 228-32, 2007.
- Krzywiecki A, Ziora D, Niepsuj G et al. Late consequences of respiratory system burns. *J. Physiology Pharmacology*. 58(5): 319-25, 2007.
- Liebano ER, Hassen SMA, Racy JMHH et al. Principais manobras cinesioterapêuticas manuais utilizadas na fisioterapia respiratória: descrição das técnicas. *Rev. Ciênc. Med*. 18(1): 35-45, 2009.
- Macedo SLJ, Santos BJ. Predictive factors of mortality in burn patients. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 49(6): 365-70, 2007.
- Macedo SLJ. Complicações infecciosas e fatores preditivos de infecção em pacientes queimados. *Comum. Ciênc. Saúde*. 17(1): 63-5, 2006.
- Magalhães LF, Fracaroli ST, Guimarães ML et al. Embolismo pulmonar não fatal em pacientes queimados. *Rev. Bras. Queimaduras*. 9(2): 72-8, 2010.
- Martins GBC, Andrade MS. Queimaduras em crianças e adolescentes: análise da morbidade hospitalar e mortalidade. *Acta Paul. Enferm*. 20(4): 464-9, 2007.
- Medeiros LIA, Fonseca RV, Filho NCA et al. Avaliação do clearance mucociliar nasal em pacientes com queimaduras de face. *Tec. em Otorrinolaringologia*. 26(2): 107-11, 2008.
- Nomellini V, Faunce ED, Gomez RC et al. An age-associated increase in pulmonary inflammations after burn injury is abrogated by CXCR2 inhibition. *Journal of Leukocyte Biology*. 83:1-9, 2008.
- Nozawa E, Sarmiento VJG, Veja MJ et al. Perfil de fisioterapeutas brasileiros que atuam em unidades de terapia intensiva. *Fisioter. Pesq*. 15(2): 177-82, 2008.
- Oliveira CK, Penha MC, Macedo M J. Perfil epidemiológico de crianças vítimas de queimaduras. *Arq. Med. ABC*. 32: S55-8, 2007.

- Paschoal GRS, Pereira MD, Nascimento NE. Effect of an educative action on relatives knowledge about childhood Burns at home. *Rev. Latino –Am. Enfermagem.* 17(3): 341-6, 2009.
- Porto FE, Castro MAA, Leite OR et al. Análise comparativa da complacência do sistema respiratório em três diferentes posições no leito (lateral, sentada e dorsal) em pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva prolongada. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 20(3): 213-9, 2008.
- Rabello E, Batista FV, Lago MP et al. Análise do lavado broncoalveolar em vítimas de queimaduras faciais graves. *J. Bras. Pneumol.* 35(4): 343-50, 2009.
- Rehberg S, Maybauer OM, Enkhbaatar P et al. Pathophysiology, management and treatment of smoke inhalation injury. *Expert. Rev. Respir. Med.* 1;3(3): 283-97, 2009.
- Rosa KF, Roesse AR, Savi A et al. Comportamento da mecânica pulmonar após a aplicação de protocolo de fisioterapia respiratória e aspiração traqueal em pacientes com ventilação mecânica invasiva. *Rev. Bras. de Ter. Intens.* 19(2): 170-5, 2007.
- Rossi AL, Ferreira E, Costa BFCE et al. Prevenção de queimaduras: percepção de pacientes e de seus familiares. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 11(1): 36-42, 2003.
- Santos ARF, Júnior SCL, Junior FAL, Veronezi J. Efeitos da compressão torácica manual versus a manobra de PEEP-ZEEP na complacência do sistema respiratório e na oxigenação de pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 21(2): 155-161, 2009.
- Silva FPG, Olegario CBN, Pinheiro SRMA, Bastos DPV. Estudo epidemiológico dos pacientes idosos queimados no centro de Tratamento de Queimados do Hospital Instituto Doutor José Frota do município de Fortaleza-CE, no período de 2004-2008. *Rev. Bras. Queimaduras.* 9(1): 7-10, 2010.
- Simons M, Edgar D. Occupational therapy and physiotherapy for the patient with Burns: principles and management. *Journal of Burn Care Rehabilitation.* 24(5):323-35, 2003.
- Souza R, Jardim C, Salge MJ, Carvalho RRC. Lesão por inalação de fumaça. *J. Bras. Pneumol.* 30(5) 557-65, 2004.
- Souza RT, Santos TR, Olivatto M R. Treinamento muscular respiratório em lesão inalatória: relato de caso. *Rev. Bras. Queimaduras.* 8(3):110-14, 2009.
- Spinelli J, Rezengue L, Fiorin R, Bragança RK. Lesão inalatória grave. Tratamento precoce e reversão do quadro. Relato de caso e revisão de literatura. *Rev. Bras. Queimaduras.* 9(1):31-4, 2010.
- Suman EO, Mlcak PR, Herndon ND. Effect of exercise training on pulmonary function in children with thermal injury. *Journal of Burn Care Rehabilitation.* 23(4): 288-93, 2002.
- Thai A, Xiao J, Ammit JA, Rohanizadh R. Development of inhalable formulations of anti-inflammatory drugs to potentially treat smoke inhalation injury in burn victims. *International Journal of Pharmaceutics.* 389: 41-52, 2010.
- Torquato AJ, Pardal MMD, Lucato JJJ, FU C, Gómes SD. O curativo compressivo usado em queimadura de tórax influencia na mecânica do sistema respiratório. *Rev. Bras. Queimaduras.* 8(1): 28-33, 2009.

- Vale SCE. Primeiro atendimento em queimaduras: a abordagem do dermatologista. *Bras. Dermatol.* 80(1): 9-19, 2005.
- Vendrusculo MT, Balieiro BRC, Guanilo EEM, Junior FAJ, Rossi AL. Burns in the domestic environment: Characteriritics and circumstances of accidents. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 18(3): 444-51, 2010.
- Yokata OC, Godoy FCA, Ceribelli FPIM. Fisioterapia respiratória em pacientes sob ventilação mecânica. *Rev. Ciênc. Méd.* 15(4): 339-45, 2006.

**RELAÇÃO DO USO DE PARABENOS EM COSMÉTICOS E A SUA AÇÃO
ESTROGÊNICA NA INDUÇÃO DO CÂNCER NO TECIDO MAMÁRIO**

**USE OF PARABENS IN COSMETICS AND ITS ESTROGENIC ACTION ON
MAMMARY TISSUE CANCER INDUCTION**

Angélica Tamião Tavares¹, Carla Aparecida Pedriali²

¹ Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel-PR – Brasil. Curso Pós –graduação em Gestão em Tecnologia em Indústria Cosmética, Instituto Racine, São Paulo – SP, Brasil

² Prof. Ms. do Curso de Pós graduação em Gestão em Tecnologia em Indústria Cosmética, Instituto Racine, São Paulo – SP, Brasil

Autor Responsável:

Angélica Tamião Tavares- email: angelicatamiao@gmail.com

Palavras- chave: câncer de mama, parabenos

Keywords: breast, cancer, paraben

RESUMO

A descoberta de parabenos em tecido retirado de pacientes com câncer de mama instigou a correlação do uso de antitranspirante contendo esse conservante e o aparecimento dessa doença. Os parabenos possuem uma ação estrogênica, porém ainda é controversa a sua ação no surgimento do câncer. Os parabenos são hidrolisados por esterases presentes no corpo, contudo, altas doses dessas moléculas podem saturar essas enzimas e com isso serem absorvidas por via oral e dérmica. As formulações dos cosméticos podem favorecer a absorção dérmica e a deposição dos parabenos nos tecidos adjacentes ao local de aplicação. Devido a polêmica sobre a estrogenicidade e efeitos nocivos dos parabenos e restrições de uso em alguns países, novos conservantes estão sendo utilizados apresentando boas características físico-químicas e eficácia contra microorganismo.

ABSTRACT

The discovery of parabens in tissue removed of patients with cancer of breast incited the correlation of the use of antiperspirant containing this preservative and the appearance of this disease. The parabens have an estrogenic action, however his action is still controversial in the appearance of the cancer. The parabens are hydrolysates for esterases present in the body, nevertheless, high doses of these molecules can saturate these enzymes and this way they can be absorbed by oral and dermic road. The formulations of the cosmetics can favor the dermic absorption and the deposition of the parabens in the adjacent tissues to the place of application. Due to controversy on the estrogenicity and harmful effects of the parabens and restrictions of use in some

countries, new preservatives are being used presenting good characteristics chemical-physically and efficiency against microorganism.

INTRODUÇÃO

Conservantes, também conhecidos como preservantes, são substâncias com ação bacteriostática e/ou fungistática adicionadas a produtos de higiene pessoal, perfumes, cosméticos e alimentos com o objetivo de inibir o crescimento e proliferação de microrganismos, tanto para proteger os consumidores quanto para manter a integridade do produto (Darbre, 2004; Cosméticos e Perfumes, 2007).

Mudanças na coloração, odor, consistência de um produto pode ser indícios de contaminação microbiológica. Para evitar essas alterações, a escolha do conservante tem que ser realizada conforme as características da formulação como: susceptibilidade à contaminação, característica físico-químicas e possíveis incompatibilidades.

Um conservante ideal precisa ter algumas especificidades como: amplo espectro de atuação, ser efetivo em baixas concentrações para evitar alergias e intoxicações, ser solúvel em meio aquoso, ser estável em temperatura ambiente e pH neutro e não alterar as características do produto (Cosméticos e Perfumes, 2007).

Devido às dificuldades de se encontrar um conservante ideal, pode-se utilizar misturas de conservantes, a fim de estabelecer uma combinação ou *blends* mais adequados.

Por meio de pesquisa bibliográfica, este trabalho pesquisa e discute as características físico-químicas dos parabenos, a utilização desses conservantes em cosméticos e sua relação com o câncer de mama.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi apresentar uma revisão bibliográfica através de uma pesquisa nos bancos de dados, Bireme/Medline e Lilacs, referente aos últimos cinco anos (2006-2010) e foi discutida a ação estrogênica dos parabenos presentes nas formulações de cosméticos utilizados na região do tórax e axilas e sua relação com o câncer de mama.

MÉTODO

O levantamento bibliográfico abrangeu literaturas já publicadas em periódicos de língua portuguesa e inglesa entre o período de 2006 a 2010, pesquisados por meio da internet via Bireme/Medline e Lilacs, além de acesso a sites especializados no assunto, onde foram cruzadas as palavras-chaves: parabenos e câncer de mama.

A pesquisa foi realizada no período de março a outubro de 2010.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com normas sanitárias vigentes, a Resolução RES Nº 162, de 11 de setembro de 2001, do Ministério da Saúde (Brasil, 2001) e a Diretiva do Conselho 76/768/CEE (União Européia, 1976), segue listado no Quadro 1 os conservantes mais utilizados em produtos cosméticos.

Quadro 1: Conservantes mais utilizados em cosméticos

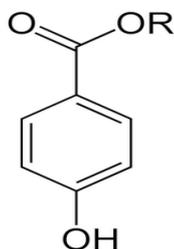
Conservante	Concentração Utilizada	Faixa pH	Ação contra		
			Bactéria	Fungo	Levedura
Parabenos	0,4% a 0,8%	4,5 a 7,5	X	X	X
Álcool benzoico	Até 3%	5 a 6	X	-	X
Clorobutamol	Até 0,5%	> 4	X	X	-
Cloreto de benzalcônio	0,1 a 3% UEE Até 0,3% Brasil	> 6	X	-	X
Álcool etílico	Maior que 60%	NC	X	X	X
Imidazolidinil ureia	Até 0,6%	NC	X	-	-
Formaldeído	0,2%	3 a 9	X	X	-
DMDM Hidantoina	0,6%	3 a 9	X	-	-
Quartenário - 15	0,2%	4 a 10	X	-	-
Diazolidinil ureia	0,5%	2 a 9	X	-	X
Metenamida	0,15%	NC	X	-	-
Fenoxietenol	1%	3 a 10	X	-	-
Ácido salicílico	0,5%	> 4	X	X	-
Bronopol	0,1%	> 7	X	-	-

Fonte: Cosméticos e Perfumes, 2007; Brasil, 2001; SCCP, 2006

X ativo; - Não possui atividade

Os parabenos são uma das classes mais utilizadas de conservantes. Primeiramente utilizados na década de 1920 pela indústria farmacêutica possuem amplo espectro de ação, sendo ativos contra fungos, leveduras e bactérias Gram positivas. Seu mecanismo de ação está concentrado no efeito inibitório no transporte de membranas e função mitocondrial, tanto na fase germinativa quanto vegetativa (Routledge et al, 1998; Soni et al, 2001).

Quimicamente, os parabenos são derivados da esterificação do ácido *p*-hidroxibenzoico na posição C4. Dentre essa classe incluem: metil, etil, propil, butil, isopropil, isobutil e benzilparabenos, sendo os mais empregados metilparabeno e propilparabeno em concentração que varia de 0,01 a 0,3%, conforme a Figura 1 (Jewell et al, 2007). Desde 1920, são amplamente utilizados nas indústrias cosméticas e farmacêuticas devido as suas características físico-químicas que lhe fornecem boa compatibilidade com os insumos das formulações, apresentam baixa toxicidade e alergenicidade e baixo custo, além disso são inodoros, incolores a branco e atividade em uma larga faixa de pH e temperatura. (Quadro 2). Devido a essas características, os parabenos podem ser aplicados na pele, cabelos, lábios, unhas e mucosas e seu uso oral e tópico pode ser ininterrupto (Elder, 1984; Lakeram, 2007).



Metilparabenos R = (O-CH₃)

Etilparabeno R = (O-C₂H₅)

FIGURA 1: Estrutura química dos principais ésteres do ácido *p*-hidroxibenzoico,

Os parabenos possuem um elevado coeficiente de partição óleo/água (Dabre et al, 2004). Com aumento da cadeia alquila deste grupo ocorre a elevação da atividade antimicrobiana, porém acarreta a diminuição da solubilidade em água. Em emulsões óleo / água os parabenos permanecem na interface do sistema. Normalmente, mais de um parabeno é usado como preservante, podendo ser frequentemente empregado em associações com outros tipos de conservantes e também na forma de misturas de parabenos. A combinação de parabenos com diferentes solubilidades garante a

conservação tanto na fase aquosa quanto na oleosa (Lemini, 1997; El Hussen et al, 2007).

Quadro 2: Características físico-químicas de alguns parabenos

	Peso Molecular g/mol	Log K octanol:água	Solubilidade em água
Metilparabeno	152,15	1,93	2,13±0,12
Etilparabeno	166,18	2,27	1,16±0,21
Propilparabeno	180,20	2,81	0,37±0,03
Butilparabeno	194,23	3,57	0,158±0,014

Fonte: El Hussein et al, 2007; Lakeram et al, 2007; Química e Derivados, 2008

Estudos in vivo e in vitro mostram que os parabenos são rapidamente absorvidos do trato gastrointestinal para o sangue. Esterases presentes no fígado e rins são capazes de hidrolizar os parabenos á ácido p-hidroxibenzoico, conjugá-los e eliminá-los na urina, reduzindo a probabilidade de acúmulo por via oral (Lakeram et al, 2007).

Os parabenos podem ser absorvidos pela pele. Estudos realizados com ratos e rãs sugerem que 30% do total de propilparabeno aplicado sobre a pele desses animais conseguem penetrar no estrato córneo de forma inalterada (Soni et al, 2001). Emulsões podem facilitar a distribuição dos parabenos na interface óleo/água e aumentar a permeação. Muitos adjuvantes utilizados no preparo dos cosméticos possuem alto peso molecular e caráter hidrofóbico. Isso garante a segurança desses componentes, pois diminui a permeabilidade cutânea. No caso dos parabenos, devido ao seu baixo peso molecular e à lipossolubilidade crescente, são capazes de penetrar na pele. A presença de etanol na formulação inibe as esterases da pele e aumenta a penetração dos parabenos (Jewell, 2007; McGrath, 2007).

A detecção de ésteres do ácido p-hidroxibenzoico intacto em tecido retirado de câncer de mama, sugere que a hidrólise por esterases da pele pode ser incompleta, o que acarretaria o acúmulo desses conservantes nos tecidos. A presença desses ésteres no corpo humano foi demonstrada por meio de estudos in vivo e em seres humanos saudáveis (Darbre e Harvey, 2008).

Toda substância, que mesmo que em baixas concentrações, μgL^{-1} e ngL^{-1} , possui capacidade de interagir com receptores hormonais, alterar um sistema endócrino em sua síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação do hormônio natural no corpo, é considerado um desregulador endócrino (DE) (União Européia, 1976; Dobbins, 2009).

As alterações causadas por um desregulador endócrino em mulheres incluem disfunção na diferenciação sexual, alteração no tecido ovariano com tendência a formação de ovário policístico, aumento da incidência de câncer de mama, vaginal e no colo do útero.

A ação estrogênica dos parabenos é relatada em diversos estudos e a partir de relatos de Darbre e Everett (2004) que constatou a presença de parabenos em tecido retirado de câncer de mama, a segurança desses conservantes está sendo questionada.

Os parabenos são considerados desreguladores endócrinos, eles podem entrar nas células do tecido mamário e ligar-se aos receptores do hormônio estrogênio e influenciar a expressão gênica. Uma das respostas fisiológicas dessa interação é o crescimento da linhagem celular cancerígena de tecido mamário (MCF 7) (Lemini et al, 1997; Strange, 2008). Este hormônio está envolvido tanto no desenvolvimento, progressão e tratamento do câncer de mama (Lemini et al, 1997; Routledge et al, 1998).

Essa afinidade dos parabenos com os receptores eleva-se com o aumento da cadeia lateral alquila e também com as ramificações. Porém, essa afinidade não desaparece com a retirada do grupo alquila, pois o ácido p-hidroxibenzoico, metabólico comum de todos os parabenos, possui atividade estrogênica. (Darbre e Harvey, 2008).

Golden e seus colaboradores (2005) sugeriram denominar os parabenos como estrogênicos fracos, já que estes possuem baixa afinidade pelos receptores. Desse modo, os parabenos teriam uma capacidade menor de mimetizar o estrogênio do que outros compostos químicos, inclusive o hormônio endógeno 17β estradiol. A estrogenicidade dos parabenos é de 500 a 100.000 vezes menor que o estradiol (Lemini et al, 1997; Strange, 2008).

Os parabenos possuem lipossolubilidade crescente proporcional a sua cadeia alquílica. Dessa forma, eles podem alojar-se nas células adipócitas do tecido mamário. O acúmulo de parabenos no tecido resulta numa maior eficácia da ligação deste com o receptor. Em termos de resposta fisiológica, o aumento da concentração de parabenos pode levar a uma expressão gênica e proliferação celular de câncer mamário da mesma forma que o 17β estradiol (Strange, 2008).

Embora o potencial estrogênico dos parabenos seja considerado fraco, nos últimos anos vem se questionando se a exposição prolongada a esses conservantes pode resultar num acúmulo do produto e assim aumentar a resposta estrogênica (Harvey, 2004). No entanto, os parabenos representam apenas uma classe de produtos com atividade estrogênica. Vários outros produtos também possuem essa característica (Harvey, 2004).

O Quadro 3 mostra outros estudos que demonstram a instabilidade genômica de células mamárias de tecidos saudáveis após a aplicação de parabenos. Essa instabilidade também contribui para a mudança genética que antecede o processo de aparecimento de tumores (Darbre, 2006).

Quadro 3: Compostos com atividade estrogênica.

Compostos com Atividade Estrogênica	Origem
Estrogênio fisiológico, 17 β estradiol	Alterações hormonais: puberdade e menopausa
Estrogênio artificial	Terapia de reposição hormonal, contraceptivos
Fitoestrogênio, lignanos, isoflavonas	Presentes em plantas como soja
Organoclorados	Presentes em pesticidas, herbicidas e fungicidas
Bisfenol A	Exposição a resinas e plásticos
Ftalatos	Encontrados em plásticos
Alquil-fenois	Detergentes
Metal-estrogênicos	Íons presentes em cigarros, alimentos e cosméticos
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP)	Indústria petroquímica, queima gasolina e óleo diesel
Parabenos	Conservantes
Ciclosiloxanos	Condicionadores, <i>spray</i>
Triclosan	Presentes em antitranspirantes

Fonte: Darbre, 2006

Uma vasta gama de produtos cosméticos é utilizada diariamente. Muitos deles são aplicados topicamente sobre a região do peito e axilas, permitindo a exposição cutânea contínua (Darbre e Harvey, 2008). Dentre esses produtos, os antitranspirantes são os mais citados, pois são deixados sobre a pele por um longo período de tempo e podem ser reaplicados várias vezes ao dia.

A possível relação entre o surgimento do câncer de mama e o uso de parabenos vem estimulando discussões internacionais desde que Darbre e Everett (2004), quantificaram ésteres intactos em tecido mamário retirados de 18 pacientes submetidos a tratamento de câncer de mama. Pesquisas realizadas posteriormente confirmaram esses achados após detectarem ésteres na urina e na corrente sanguínea após uma única aplicação tópica (Ye et al, 2006; Janjua et al, 2007).

Trabalhos realizados por Darbre e Everett (2004), relataram a presença de traços de parabenos em tecido mamário retirados de pacientes com câncer. A influência de estrogênio no desenvolvimento e progressão do câncer de mama e a presença de substâncias que mimetizam esse hormônio deu origem a questão que o uso de parabenos poderia estar associado ao aumento da incidência de câncer no quadrante lateral superior da mama (Harvey e Everett, 2004).

Muitos produtos cosméticos de higiene e limpeza são utilizados sobre a pele. Diferentemente de xampus e sabonetes, os antitranspirantes não são retirados da superfície epidérmica após a aplicação. O modo de uso desses produtos facilita o acúmulo dos parabenos na região das axilas aumentando a absorção e a deposição destes nos tecidos adjacentes da região axilar e do tórax (Darbre e Harvey, 2008).

Uma vez no corpo humano, os parabenos podem ser metabolizados por esterases localizadas na pele, intestino e fígado. A presença desses conservantes em tecidos alvos sugere que a hidrólise por esterases presentes na pele pode estar ocorrendo de forma incompleta devido a uma saturação enzimática provavelmente pelo uso prolongado e cumulativo de produtos com parabenos (Lakeram et al, 2007). Porém, a velocidade de hidrólise varia em cada pessoa (Jewell, 2007).

A discussão sobre o significado da presença de ésteres de parabenos em tecido de câncer humano vem desde os primeiros estudos realizados por Darbre e colaboradores (2004). Em seus estudos, foram detectadas concentrações de parabenos em fragmentos retirados de câncer de mama de 20 pacientes submetidas à cirurgia.

Num primeiro momento, esses achados demonstravam que parabenos poderiam ser absorvidos sem sofrerem degradação das esterases presentes nos tecidos humanos.

Entretanto, não foi possível identificar a rota de entrada desses parabenos, se eram provenientes de via oral, através da ingestão de alimentos e medicamentos, ou devido ao uso tópico de cosméticos. Dentre os parabenos detectados, o metilparabeno foi o mais encontrado. Isso pode ser explicado pelo uso mais comum desse éster e pela maior capacidade de se acumular no tecido adiposo e de resistir à hidrólise por esterases (Lobemeier et al, 1996; Darbre e Everett, 2004). A maioria dos cosméticos analisados mostra a presença de parabenos e principalmente metilparabenos e propilparabenos nas formulações (Shen et al, 2007).

Estudos anteriores mostraram que os parabenos apresentam resposta estrogênica em roedores jovens após aplicação subcutânea ou tópica, sugerindo que a penetração cutânea é uma via importante (Routledge et al, 1998; Darbre et al, 2007).

A penetração cutânea dos parabenos pode ser explicada também por meio da lipossolubilidade e assim também o acúmulo desse produto em células adiposas do tecido mamário.

O surgimento do câncer envolve alterações nos genes que controlam o crescimento celular. Essas alterações são decorrentes de mutações provocadas por agentes genotóxicos e não-genotóxicos. O hormônio estrogênio é conhecido como o maior fator de desenvolvimento, crescimento e promoção de câncer de mama (Darbre, 2006). Porém permanece incerto a atuação de compostos mimetizadores de estrogênio no aparecimento da doença. Como os parabenos possuem atividade estrogênica, têm se questionado a exposição contínua e desnecessária de mulheres a esses conservantes (McGrath, 2007).

Harvey (2004) em sua revisão sobre o assunto cita que o uso antitranspirante pode ser um veículo para a entrada de parabenos no corpo humano e dessa forma contribuir para o acúmulo de parabenos e possível aumento da incidência de câncer de mama. O hábito de usar lâminas e ceras para depilação das axilas pode provocar escoriações, aumentando a permeação de produtos químicos, dentre eles, os parabenos (Darbre, 2006).

A correlação do uso desses cosméticos com o câncer de mama tem sido ancorada pelas análises anuais da incidência dessa doença. Em 2005 na Inglaterra, 54% dos cânceres de mama foram diagnosticados no quadrante superior lateral do seio (Darbre et al, 2005). Esse quadrante é próximo da axila, alvo da aplicação dos antitranspirantes (Mcgrath, 2007).

Alguns pesquisadores e instituições questionam essa correlação. A detecção de parabenos no tecido mamária não implica no surgimento de câncer. Esse achado sozinho apenas levanta uma hipótese, uma vez que não foram estabelecidas taxas de parabenos em tecido mamário sadio, células sanguíneas, adipositos. Além disso, é sabido que outros fatores favorecem o aparecimento do câncer, entre eles, idade, fatores genéticos e ambientais, e taxa de exposição ao componente químico (Harvey, 2004).

Uma linha de estudo paralela aos estudos de Darbre e Everett (2004), questiona seus resultados, uma vez que alguns parabenos possuem fraco tropismo à células uterinas e não mamárias. Dessa forma, os parabenos influenciariam o surgimento de câncer de colo de útero e não mamário (Golden, 2005). Outro aspecto evidenciado é a ausência de estudos controles e indícios de contaminação de parabenos dentro do laboratório, o que pode ter interferido nos achados clínicos. Essa contaminação pode ser proveniente de vidrarias e instrumentos mal lavados (Golden, 2005).

Alguns produtos farmacêuticos utilizados durante a cirurgia, como anestésicos e mesmo durante a quimioterapia possuem parabenos em suas formulações, e nem todos foram citados nos artigos escritos por Darbre (Soni et al, 2000).

Outra inconsistência levantada por Golden (2005) provém de que os parabenos podem se acumular em células adipócitas, porém 62% dos parabenos encontrados nos tecidos mamários com câncer são formados por metilparabenos, no entanto, esse éster é o menos lipofílico e menos estrogênico da classe dos parabenos.

Os parabenos que possuem atividade estrogênica são butil, isobutil e benzilparabenos, porém na ordem de milhares de vezes menor que o hormônio estrogênio. Além disso, há uma margem de segurança no uso desses conservantes, visto que a dose de parabenos necessária para estimular os receptores estrogênicos é muito maior que as utilizadas usualmente (Golden, 2005).

A segurança dos produtos químicos é testada individualmente. Contudo, eles são utilizados em combinações nas formulações. Essas associações não são testadas em longo prazo, simulando o uso no cotidiano e a existência de sinergismo na atividade estrogênica (Darbre, 2006). Outra questão levantada sobre o uso de cosméticos é a frequência de aplicações e o número variado de produtos existentes para cuidados pessoais. Um nicho cada vez mais explorado pela indústria cosmética é o infanto-juvenil, porém existem poucos estudos sobre os efeitos de produtos estrogênicos em jovens, crianças e bebês (Darbre e Everett, 2004; Golden, 2005; Darbre e Harvey, 2006).

A diferença de potência entre parabenos e estrogênio também é comparada, devido a incapacidade dos parabenos produzirem efeitos similares ao estrogênio, não importando a dose empregada (Jewell, 2007; Strange, 2008).

Segundo Golden (2005), a relação entre o câncer de mama e o uso de antitranspirantes, do ponto de vista biológico é plausível, porém não há evidências científicas para provar, já que parabenos também são encontrados em tecido sadios.

Diante dessas discussões entre favoráveis e contrários ao uso de parabenos, alguns órgãos Regulamentadores expressaram suas opiniões. Desde 2005, o Comitê Científico de Produtos de Consumo (SCCP) adota uma postura favorável ao uso seguro de parabenos.

Para a elaboração de um parecer único, foram realizados novos testes de toxicidade do aparelho reprodutor em ratos jovens, toxicocinética através da ingestão de parabenos com carbono radioativo marcado e absorção dérmica *in vitro*, já que as literaturas disponíveis eram provenientes das mesmas fontes científicas, também apresentavam detalhes insuficientes e não confiáveis (SCCP/0873; 2005).

Três pareceres foram adotados, mantendo inalterada a concentração máxima autorizada para o uso de metil e etilparabenos, enquanto que foram solicitados novos estudos para garantir a segurança do propil, isopropil, butil e isobutilparabenos (SCCP/0874/06; 2006).

Atendendo aos apelos de consumidores que desejam produtos mais naturais e atentos a mudanças nas legislações e restrições ao uso de parabenos em vários países, algumas indústrias investiram em pesquisas para substituir os parabenos por outros conservantes livres de ação estrogênica e de liberação de formaldeído.

Mesmo com as controvérsias do uso ou não de parabenos, vem crescendo o uso da expressão “parabens free” como apelo de marketing para aumentar a aceitação dos produtos e o lucro das empresas. Porém, a mudança de um sistema conservante envolve muitas pesquisas científicas a fim de garantir a eficácia do novo conservante. Além de tempo, grandes investimentos são feitos para a realização de registros nos órgãos de fiscalização competentes, testes de estabilidade físico-químicos e testes microbiológicos de desafios, principalmente contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cândida albicans* e *Aspergillus niger* (Cosméticos e Perfumes, 2007).

Existem no mercado alguns substitutos ao parabenos como a isotiazolinonas. Essa molécula já é utilizada em vários países inclusive no Brasil (Brasil, 2001). Outros

conservantes utilizados incluem iodopropinilbutilcarbamato (IPBC), hexamidine diisethionate e os blends fenoxietanol + pirotone olamine, diazolidinil uréia + IPBC, fenoxietanol + caprililglicol, clorometilisotiazolinona + metilisotiazolinona (Química e Derivados, 2008).

Em função da crescente preocupação com a sustentabilidade, alguns conservantes naturais estão sendo utilizados nos chamados produtos verdes, dessa categoria há no mercado o dihidroacetato de sódio e o hinokitiol, além de enzimas utilizadas para inibir o crescimento microbiano (Química e Derivados, 2008).

Algumas indústrias adeptas ao uso de parabenos em suas formulações e até mesmo empresas fornecedoras de parabenos questionam a substituição dos parabenos por outros conservantes alegando a falta de fundamento científico e informação plausível para essa substituição, já que apenas o butil e isobutilparabeno estão sob suspeita de apresentarem perigo toxicológico (SCCP/0874/06; 2006). Além de considerarem perigosa a troca de uma molécula quimicamente bem conhecida como é o caso do parabeno por outras mais novas.

CONCLUSÃO

Nos diversos artigos disponíveis nos bancos de dados eletrônicos observou-se elevado número de trabalhos que comprovam a ação estrogênica dos parabenos e também artigos relacionados a produtos como alimentos a base de soja, plásticos e medicamentos que também poderiam ter esta ação.

Quando comparados ao hormônio endógeno estradiol, os parabenos são denominados fracos estrogênicos. Dessa forma, alguns autores sugerem que os parabenos por si só não seriam capazes de induzirem o aparecimento de câncer. Também foi verificado que o câncer de mama pode ter outras causas distintas, como por exemplo, genética, e não só estar relacionado com a presença de parabenos.

A presença desses conservantes de forma intacta nos tecidos mamários retirados de pacientes com câncer demonstra que de alguma forma esses parabenos não foram hidrolisados por esterases presentes na pele e trato gastrointestinal. E assim se acumulam em tecidos específicos.

Substituir esses compostos estrogênicos por outros sem essas características está relacionado a mais um cuidado tomado para evitar a exposição excessiva e desnecessária a compostos que mimetizem a ação do estrogênio. Essa idéia de produtos de origem vegetal (claim de naturais) vem ganhando espaço na mídia e perante os

consumidores. Entretanto essa medida não garante a diminuição do aparecimento de câncer mamário.

REFERÊNCIAS

- Bando H, Mohri Y, Yamachita Y, Yashida M. Effects of Skin Metabolism on Percutaneous Penetration of Lipophilic Drugs. *J. Pharmac. Sciences.* 86: 759-61, 1997.
- Brasil. Ministério da Saúde . Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001. Lista de Conservantes Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/le-gis/resol/162_01rdc.htm>. [2009 nov. 10]
- Conservantes. Cosméticos e Perfumes. São Paulo, (43). jan/fev/mar. 2007.
- Darbre PD, Everett DJ. Significance of the Detection of Esters of p-Hydroxybenzoic Acid (Parabens) in Human Breast Tumours. *J. Appl. Toxicol.* 24: 1-5, 2004.
- Darbre PD. Environment estrogens, cosmetics and breast cancer. *Best Practice & Reserch.* 20(1): 121-43, 2006.
- Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure and discussion of potential human health risks. *J. Appl. Toxicol.* 28: 561-78, 2008.
- Dobbins LL. Chemical Toxicity Distributions as a Novel Approach to Assess the Sensitivities of Common *In Vivo* and *In Vitro* Assays of Environmental Estrogenicity: A Case Study with Parabens, 2009. United States Environmental Protection Agency. Disponível em: <<http://cfpub.epa.gov/ncer/abstracts/index.cfm/fuseaction/display.abstratDetail/abstract/8506>> [2010 out. 30].
- Elder RL. Final report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, and butylparaben. *J. Am. Coll. Toxicol.* 3: 147-209, 1984.
- El Hussein S, Muret P, Berard M, Makki S, Humbert P. Assessment of principal parabens used in cosmetics after their passage through human epidermis–dermis layers (*ex-vivo* study). *Exp. Dermatol.* 16: 830–36, 2007.
- Golden R, Gandy J, Vollmer G. A review of endocrine activity of parabens and implications for potential risks to human health. *Crit. Rev. Toxicol.* 35: 435-58, 2005.
- Janjua NR, Frederiksen, H, Skakkebaek NE, Wulff HC. Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environ. Sci. Technol.* 41: 5564-70, 2007.
- Jewell C, Bennett P, Mutch E, Ackermann C, Williams FM. Inter-individual variability in esterases in human liver. *Biochem.Pharmac.* 74 (6): 932–9, 2007.
- Lakeram M, Lockley DJ, Sanders DJ., Pendlington R, Forbes B. Paraben transport and metabolism in the biomimetic artificial membrane permeability assay (BAMPA) and 3-day and 21-day Caco-2 cell systems. *J. Biomol. Screen.* 12 (1): 84–9, 2007.
- Lemini C, Silva G, Timossi C, Luque D, Valverde A, Gonzalez-Marti M, Hernandez A, Rubi-Poo C, Chacez L, Valezuela F. Estrogenic effects of p-hydroxybenzoic acid in CD1 mice. *Environ Res.* 75: 130-34, 1997.

- McGrath KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirant/deodorants and underarm shaving. *Eur. J. Cancer Prevent.* 12: 479-85, 2007.
- Quimica & Derivados. Controle Microbiológico. São Paulo: Ed. QD, 475, jul. 2008.
- Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter O. Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 153: 12-9, 1998.
- SCCP/0874/05. The Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) Extended Opinion on Paraben, underarm cosmetic and breast cancer, adopted by the SCCP by written procedure on 28 January, 2005.
- SCCP/0874/06. The Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) Opinion on Parabens (Colipa n P82), adopted during the 9 th plenary meeting of 10 october 2006.
- Soni MG, Burdock SL, Greenberg NA. Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food and Chemical Toxicol.* 39: 513-32, 2000.
- Strange PG. Agonist binding, agonist affinity and agonist efficacy at G protein-coupled receptors. *Brit. J. Pharmacol.* 153: 1353-63, 2008.
- União Europeia. Comité Científico da Segurança dos Consumidores. Conselho das Comunidades Europeias. Directiva do Conselho 76/768/CEE, de 27 de julho de 1976. Aproximação dos Estados-membros respeitantes aos produtos cosméticos. Disponível em:
<http://www.eurlex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=PT&numdoc=310L0003&model=guichett> . [2010 nov. 10].
- Ye X, Bishop AM, Reidy, JA, Needham LL, Calafat AM. Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environ. Health Perspect.* 114: 1843-6, 2006.

**FATORES QUE INFLUENCIAM A RECAÍDA AO ABUSO DE DROGAS:
ESTUDO A PARTIR DA LITERATURA CIENTÍFICA NACIONAL**

**FACTORS AFFECTING THE RELAPSE DRUG ABUSE: A STUDY FROM
THE NATIONALS CIENTIFIC LITERATURE**

Mariana de Souza Lopes¹, Thayssa de Oliveira Santini¹, Cleber Lizardo de Assis²

¹ Discentes do curso de Psicologia da UNESC-RO. Integrante do Grupo de Pesquisa Estudos Psicossociais Regionais-UNESC RO/Práticas de Saúde em Clínica Ampliada na Contemporaneidade-PUC-MG.

² Mestre em Psicologia/PUCMG; Doutorando em Psicologia/USAL-AR; Docente do curso de Psicologia da UNESC-RO. Pesquisador integrante do Grupo de Pesquisa Estudos Psicossociais Regionais-UNESC RO/Práticas de Saúde em Clínica Ampliada na Contemporaneidade-PUCMG.

Autor Responsável:

Cleber Lizardo de Assis - email: kebelassis@yahoo.com.br

Palavras-chave: drogas, recaída, fatores de risco

Keywords: drugs, relapse, risk factors

RESUMO

Esta pesquisa identificou os principais fatores de recaída ao uso de drogas, presentes na literatura nacional. Metodologicamente, foram selecionados 04 artigos específicos sobre fatores de recaída entre os anos 2002 a 2007, para análise em profundidade, a partir dos descritores drogas, dependência química, fatores de recaída e situações de risco. A seguir, tais artigos foram submetidos a Análise de Conteúdo de L. Bardin, a partir de categorias sob a forma de fatores psicobiológicos, sociais e ambientais/circunstanciais. Os resultados indicam como fatores de recaída: a falta de apoio da família/cônjuge, conflitos familiares, pressão social, afastamento dos grupos de ajuda – mútua, síndrome de abstinência e seus sinais físicos/fissura, crises nervosas, problemas/estados emocionais negativos, morte de alguém significativo, insatisfação com o tratamento para dependência química, desemprego e dificuldades financeiras/não ter moradia fixa e hábitos de frequentar lugares com drogas.

ABSTRACT

This research identified the key factors for relapse to drug use, present in the national literature; Methodologically selected articles on specific factors of relapse between the years 2002 to 2007, for in-depth analysis, with descriptors from: chemical dependency, relapse factors and risk situations; these articles were submitted to Content Analysis of L. Bardin, from categories in the form of psychobiological factors, social and circumstantial, the results indicate factors of relapse: lack of support from family/spouse, family conflict, social pressure, expulsion of aid groups-mutual, syndrome withdrawal signs and their physical/fissure, nervous breakdowns, problems/negative emotional states, death of someone significant dissatisfaction with the treatment for chemical dependency, unemployment and financial difficulties/housing have no fixed habits and frequent places with drugs.

INTRODUÇÃO

Dentre as principais razões para esse estudo estão a alta prevalência de usuários de drogas e a crescente disseminação da mesma, resultando em um grande problema para o país, pois o abuso de drogas tem um alto custo social, econômico e sanitário, além de ser um fator que pode levar à desorganização familiar, social e individual.

A proposta de desenvolvimento do presente estudo surgiu a partir das experiências vivenciadas pelas pesquisadoras durante os estágios profissionais II e III em uma instituição de tratamento e recuperação para dependentes químicos de Cacoal – RO. O interesse pelo estudo foi fomentado partir dessas experiências, levando a leituras e pesquisas sobre o assunto.

Como consequências dos altos índices de consumo de drogas, tanto lícitas quanto ilícitas, surgem os problemas de ordem social e individual, como problemas de saúde para o próprio indivíduo, problemas para a família e despesas com tratamento.

Uma pesquisa feita por Noto e Marchetti (2005), demonstrou que 90% das internações por dependência em hospitais e clínicas psiquiátricas de todo o Brasil são de alcoolistas, com envolvimento em diversos problemas sociais como acidentes de trânsito, tráfico, entre outros.

A dependência química é considerada um transtorno crônico, mas possível de ser tratado e recuperado. Portanto, o dependente em tratamento ou após o tratamento tem possibilidades de recaída. Deste modo, a recaída é um fator recorrente na vida dos dependentes químicos, sendo raros os casos de dependentes que após uma única tentativa de abandonar as drogas e conseguem manter-se abstinentes pelo resto da vida. Estudos relatam que a probabilidade de recaída durante tentativas de abstinência é muito

alta, principalmente no período do primeiro ano. A recaída não ocorre sem que haja um motivo, existindo diversos fatores para que ela ocorra, podendo ser externos ou internos ao indivíduo (Büchelle et al, 2004).

Diante disso, as perspectivas do estudo são para uma melhora no processo de recuperação de dependentes químicos, de modo que diminuam as recaídas. Para que isso seja possível, enfatizamos como questão central desse estudo: quais são os fatores de risco que levam um dependente químico, após um período de tratamento, à recaída?

Dessa forma, o objetivo geral desse estudo é identificar os fatores de recaída às drogas, presentes na literatura científica nacional. Para a construção do objetivo geral, foram levantados os seguintes objetivos específicos: identificar os fatores de recaída ao uso de drogas, categorizados em: a) fatores sociais; b) psico-físicos e c) fatores ambientais/circunstanciais, presentes na literatura no período de 2000 a 2010.

Drogas e dependência química

As Drogas Psicotrópicas, também conhecidas como substâncias psicoativas recebem esse nome porque agem diretamente no Sistema Nervoso Central (SNC), alteram o humor, emoção, pensamento e comportamento do usuário, podendo levar à dependência (Carlini et al, 2001).

As drogas dividem-se em três grupos: depressoras, perturbadoras e estimulantes. As depressoras reduzem o ritmo de funcionamento do cérebro, ele passa a trabalhar lentamente, reduzindo ansiedade, concentração, atenção, movimentos do corpo e capacidade de se concentrar e memorizar. Dentro dessa classificação estão o álcool, os barbitúricos, os benzodiazepínicos, os inalantes e os opiáceos. As drogas perturbadoras, também conhecidas como alucinógenas, produzem alucinações, delírios e alterações de senso-percepção, pois seu efeito é capaz de distorcer o funcionamento do cérebro. Maconha, alucinógenos, LSD, êxtase e anticolinérgicos fazem parte dessa classe. Já as drogas estimulantes são capazes de acelerar o ritmo de determinados sistemas neuronais, levando à aceleração dos processos psíquicos. O indivíduo sob esse efeito fica em estado de alerta exagerado e tem insônias. Dentre essas drogas encontram-se as anfetaminas, a cocaína e o tabaco (OBID, 2011).

Büchelle et al (2004) definem dependência química como um estado psíquico e físico devido ao uso continuado de substâncias químicas, caracterizado por reações comportamentais e a necessidade de sempre usar a droga, ou seja, a dependência química pode ser física, psicológica ou serem articuladas nessas duas categorias.

Usa-se o termo dependência física como sinônimo de adicção, que se caracteriza por situações em que o usuário, ao suspender o uso uma substância psicoativa, apresenta os sintomas de abstinência, um estado desagradável marcado por ansiedade, tensão e “fissura”. Isso ocorre devido à dependência que o corpo tem em relação à droga, por já estar acostumado a ela. Já a dependência psicológica é quando o indivíduo usa habitual e compulsivamente uma substância, apesar das consequências. Na maior parte das adicções, estão associados os dois tipos de dependência (Gazzaniga e Heatherton, 2005).

Deve ser levado em consideração o seguinte achado proposto por Holmes (1997):

Dependência ocorre quando o indivíduo tem que tomar a droga para evitar sintomas de abstinência. Os indivíduos que precisam de álcool para evitar os “tremores” são dependentes de drogas. Em geral pensamos em dependência como um fenômeno fisiológico, mas a dependência psicológica também pode se desenvolver quando os indivíduos precisam de drogas para obter prazer ou evitar o mal estar psicológico (HOLMES, 1997, p. 384).

Síndrome de abstinência refere-se a uma série de alterações que ocorrem no organismo de um indivíduo que faz uso contínuo de drogas há algum tempo. Quando o usuário interrompe o uso da droga, seu corpo sente falta e reflete os sintomas, que vão desde dores de cabeça até delírio sério. Tais sintomas variam conforme o indivíduo, ou seja, um dependente pode experimentar sintomas leves da síndrome, como a tensão, enquanto para outro esses sintomas podem levar à morte (Holmes, 1997).

Modelo transteórico

Prochaska e Diclement (1983) desenvolveram esse modelo para ajudar a entender o processo de mudança no ser humano. Este modelo divide o processo de mudança, pelo qual o indivíduo passa, estando em tratamento ou não, em seis estágios: pré-contemplação, contemplação, determinação, ação, manutenção e recaída (Castro e Passos, 2005).

No estágio da pré-contemplação, o indivíduo não considera as consequências negativas de seu problema com a droga, ou melhor, ele nega que tem um problema, dispensando qualquer ajuda. No estágio de contemplação, esse indivíduo começa a pensar que tem um problema com drogas e cria um conflito interno entre procurar ajuda e querer usar a droga. No estágio seguinte, o de determinação, o indivíduo começa a tentar mudar seu comportamento de uso de drogas, fazendo planejamentos e procurando ajuda. No quarto estágio, o de ação, coloca-se em prática o planejamento e tentativas de

mudanças. No quinto estágio, a manutenção, o indivíduo se responsabiliza pela abstinência, mudando o estilo de vida, para evitar a recaída. Enfim, a recaída pode acontecer e caso aconteça, o indivíduo, em tratamento, deve passar outras vezes por todos esses estágios (Resende et al, 2005).

De acordo com Castro e Passos (2005), esse modelo possibilita uma intervenção adequada a cada estágio, objetivando a aderência dos indivíduos ao tratamento e evitando possíveis recaídas. É ainda importante ressaltar que não se aplica somente aos casos de dependência química, mas também em outras situações, visando à promoção da saúde.

Recaída ao abuso de droga

O termo recaída originou-se devido ao modelo médico, indicando que um indivíduo voltou à doença depois de um período sem a mesma. Esse termo tem sido aplicado em vários contextos, desde abuso de drogas até outras doenças ou transtornos. A maioria dos indivíduos que fazem tentativas de mudar um comportamento pode experimentar a recaída, por isso faz parte do processo de recuperação (Marlatt e Witkiewitz, 2011). Para Álvarez (2007), a recaída é um termo utilizado para designar o retorno ao uso de drogas após um período de abstinência. Só é considerado que houve uma recaída se a mesma ocorrer após o indivíduo ter ficado pelo menos dois meses sem usar a droga (Álvarez, 2007). Segundo Álvarez (2007) e Soares (2009), a recaída é um processo de transição onde pode ou não haver uma melhora. Faz parte de um processo de mudança muito importante para o indivíduo, pois ele aprende acerca da própria experiência e assim, pode recomençar a abstinência. Para esses autores, a recaída pode ser entendida como uma falha no período de abstinência, levando o indivíduo a retornar ao uso da droga. Isso significa que, após um período de abstinência, o indivíduo pode se sentir “enfraquecido” ou em situação de risco para a ocorrência da recaída. Estas situações podem estar associadas à “falta de apoio familiar, falta de acompanhamento apropriado, envolvimento com antigos amigos usuários, uso de bebidas alcoólicas, necessidade de aprovação social e frustrações” (Rigotto e Gomes, 2002).

Segundo Soares (2009), existem diversos fatores que podem influenciar na recaída como sentimentos negativos, depressão, pressão social, ansiedade, culpa, lidar com situações difíceis e com problemas físicos e psicológicos. Karkow et al (2005) fizeram uma análise onde foram identificadas algumas situações de risco que podem levar à recaída, são elas: emoções negativas, conflitos interpessoais e pressão social. Já para Rigotto e Gomes (2002), outros fatores como falhas para tomar decisões e para

planejar atividades e humor alterado podem contribuir para a recaída. Assim, os dependentes de drogas não conseguem enfrentar ou sair dessas situações de risco, pois não se sentem confiantes ou eficazes para isso. Esses sentimentos negativos atribuídos a si próprio, juntamente com o sentimento de prazer proporcionado pela droga, fazem com que o dependente continue usando a droga (Soares, 2009).

Marlatt (2009) foi um dos responsáveis pela elaboração dos primeiros modelos de prevenção da recaída, fez um estudo com 70 sujeitos alcoolistas crônicos do sexo masculino que estiveram internados em uma instituição de tratamento para dependentes químicos. Através de informações qualitativas, o autor investigou quais foram os fatores principais que levaram esses sujeitos a experimentarem a recaída. A partir disso, desenvolveu uma classificação detalhada das situações de alto risco para a recaída, baseada em determinantes de recaída. Assim, os determinantes de recaída, segundo Marlatt (2009), dividem-se em determinantes intrapessoais e determinantes interpessoais.

Os determinantes intrapessoais são aqueles intrínsecos ao indivíduo e são divididos em: 1) autoeficácia: definida como o grau de confiança que o indivíduo tem ao realizar atividades em certo contexto (Bandura, 1977). Connors et al (2011) (citado por Marlatt e Witkiewitz, 2011), realizaram um estudo em que investigaram a correlação entre autoeficácia e uso e abstinência de álcool. Esse estudo demonstrou que quanto maior a autoeficácia do indivíduo, maior o período de abstinência e menor a quantidade consumida; 2) expectativas de resultados: é o que o indivíduo espera de resultado ao fazer o uso da droga (Stacy et al, 1990; Leigh e Stacy, 1991; Jones et al, 2001; citados por Marlatt e Witkiewitz, 2011). Essa expectativa relaciona-se aos efeitos físicos e psicológicos e comportamentos. Um exemplo disso é aquele indivíduo que usa a droga porque espera se sentir mais relaxado tanto física quanto psicologicamente, ou então se relacionar melhor com outras pessoas; 3) motivação: Cox e Klinger (citado por Marlatt e Witkiewitz, 2009) indicaram que “o caminho comum e final para o uso do álcool é motivacional”. Esta ideia está relacionada às expectativas de resultados do indivíduo e é estimulada pelo fato de ser um componente preditivo para a mudança de comportamento. A motivação pode estar relacionada de duas maneiras ao processo de recaída. Uma delas é a motivação para mudanças de comportamentos positiva e a motivação se envolver em comportamento-problema; 4) enfrentamento: para o modelo cognitivo-comportamental de recaída, o fator mais importante que pode facilitar a recaída é a incapacidade do indivíduo saber enfrentar e usar estratégias para enfrentar o

problema; 5) estados emocionais: para Marlatt e Witkiewitz (2011), o fator facilitador de recaída mais importante são os estados emocionais negativos; 6) fissura: a fissura é considerada a principal rival contra a recuperação da dependência (Marlatt e Witkiewitz, 2011).

Os determinantes interpessoais, em contrapartida, são aqueles extrínsecos ao indivíduo e referem-se à interação social, que é dividida em: 1) apoio social: um fator muito importante para a recuperação do dependente químico. Quando a sociedade apoia o dependente químico em seu tratamento é apoio social positivo e quando não há esse apoio é apoio social negativo. O apoio social negativo quando ocorre na forma de conflito social (Cummings et al, 1980 citado por Marlatt e Witkiewitz, 2011) mais a pressão da sociedade para o uso da droga pode ser um forte preditor da recaída (Annis e Davis, 1988; Brown, Vik e Craemer, 1989 citado por Marlatt e Witkiewitz, 2011); 2) pressão da sociedade: pode ser direta ou indireta. Direta quando alguém oferece a droga de forma insistente (ex.: amigos tentam convencer o indivíduo a usar a droga) e indireto quando há um modelo de alguém que usa drogas (ex.: ver amigo pedindo uma bebida alcoólica para acompanhar a comida) e/ou exposição à objetos/ situações que funcionam como um gatilho para o uso da droga (ex.: dependente de álcool ter em casa um bar com diversas bebidas alcoólicas) (Marlatt e Witkiewitz, 2009).

MÉTODOS

Para o levantamento de textos acerca do tema, foram utilizados preferencialmente textos disponíveis eletronicamente, devido a insuficiência de livros que tratam do assunto em específico. Foram utilizados quatro artigos específicos sobre fatores de recaída entre os anos 2002 a 2007, para análise em profundidade. Destes quatro artigos, dois foram encontrados no *Scielo*, um no periódico *Texto e Contexto Enfermagem* e um na *Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas (SMAD)*. Para se procurar os textos, os principais descritores utilizados foram: drogas, dependência química, fatores de recaída e situações de risco.

Ressaltamos que, com o critério de inclusão e seleção de artigos acima, todas essas palavras-chaves deveriam estar presentes, o que reduziu a quantidade de material para ser analisado.

Os 04 artigos específicos sobre fatores de recaída entre os anos 2002 a 2007, para análise em profundidade da Análise de Conteúdo, para a qual foram construídas duas tabelas. A primeira delas, com finalidade de seleção e organização dos principais

textos sobre fatores de recaída (figura 1: Quadro Seleção e Organização). Os textos analisados e organizados por categorias criadas pelos autores, segundo a figura 2 (Quadro Análise por Categorias), conforme abaixo:

Figura 1 – Quadro Seleção e Organização

ANO/ FONTE	AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS

Figura 2 – Quadro Análise por Categorias

Categoria 1 –		
Subcategoria 1.1:		
Pesquisa/Autor/Ano	Resultados	Discussão (inferências e interpretações)
Subcategoria 1.2 –		

Fonte: Modelo criado por Lizado de Assis, C, a partir da Análise de Conteúdo de L. Bardin (1977).

Os dados coletados foram analisados qualitativamente por meio da Análise de Conteúdo de L. Bardin (1977). A análise de conteúdo é um instrumento de análise interpretativa e tem como objetivo compreender de maneira crítica o conteúdo das falas, de maneira que se reduzam as informações contidas a algumas características particulares. É possível fazer inferências sobre os dados, alcançados através de perguntas e observações (Franco, 2008).

A Análise de Conteúdo é constituída por três fases distintas: pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados obtidos (inferência e interpretação). Organiza-se ainda em Definição das unidades de registro: a partir da análise dos dados, a opção que se mostrou mais conveniente para o propósito do estudo-exemplo foi o uso de frases, palavras ou grupo de palavras que descrevessem a importância de determinado elemento para o sujeito-participante (apoio social, por exemplo); definição das categorias e sub-categorias temáticas: o agrupamento por temas e categorias foi feito pela sinonímia das emissões, frases, palavras ou grupo de palavras, tendo como referência a sinonímia e a revisão de literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 (Quadro seleção e organização), apresentada acima, foi preenchida com os quatro artigos específicos achados sobre o tema, assim foram listados os principais fatores de recaída encontrados na literatura pesquisada. Na Figura 2, (Quadro Análise por Categorias), esses mesmos fatores foram divididos pelas pesquisadoras em três conjuntos de fatores: 1) Conjunto de fatores sociais, constituído pelas categorias: falta de apoio familiar; conflitos familiares; pressão para uso de drogas; afastamento dos grupos de ajuda - mútua; 2) Conjunto de fatores psico-físicos, constituído pelas categorias: síndrome de abstinência e seus sinais físicos/*craving* (fissura); crises nervosas; problemas/ estados emocionais negativos; morte de alguém significativo; insatisfação com o tratamento para dependência química; 3) Conjunto de fatores ambientais/ circunstanciais, constituído pelas categorias: desemprego e dificuldade financeira/ não ter moradia fixa; hábitos de frequentar lugares com drogas.

O conjunto de fatores sociais é formado pelos fatores familiares/ cônjuge, pelos grupos de amigos e colegas e pelo afastamento do dependente químico do grupo de ajuda - mútua. Os fatores familiares/ cônjuges formam a primeira categoria, a qual é composta por falta de apoio familiar e conflitos familiares. A segunda categoria é formada pelos fatores referentes aos grupos de amigos/ colegas como pressão para o uso de drogas. Já a terceira categoria é o afastamento dos grupos de ajuda-mútua, que pode ser tanto o indivíduo sair do grupo após o término do tratamento ou a desistência do mesmo.

Gomes e Rigotto (2002) citaram a falta de apoio familiar. Segundo Marlatt e Witkiewitz (2011), o apoio social é um fator muito importante para a recuperação do dependente químico e, conseqüentemente prevenção de uma recaída. Se a família tiver mais presente na vida do dependente, na sua recuperação, dando-lhe apoio, afeto e estímulos para a reinserção na sociedade, talvez a recaída fosse mais difícil de ocorrer (Mazuca e Sardinha). Para Pereira e Souza (2010), os familiares devem manter um bom vínculo com seus membros, para que assim, tenham uma boa qualidade de vida, apoiando-os em todos os momentos. É necessário também uma boa comunicação e estabelecimento claro de regras e normas.

Buchele et al (2004), Kantorski et al (2004) e Álvarez (2007) citaram os conflitos familiares em suas pesquisas. Segundo esses autores, conflitos familiares envolvem dificuldades na área familiar, tanto na família de origem (pai/ mãe) quanto na atual, em que existem discussões frequentes, que levam em muitos casos à separação do

cônjuge, falta de credibilidade e desconfiança. Para Pereira e Souza (2010), os familiares devem manter um bom vínculo com seus membros, para que assim, tenham uma boa qualidade de vida, apoiando-os em todos os momentos. É necessário também uma boa comunicação e estabelecimento claro de regras e normas. Rivière (citado por Pereira e Souza, 2010) afirma que o grupo familiar pode se desestruturar com a ocorrência de conflitos não resolvidos e apontam que o conflito entre os pais é outro fator de extrema importância, uma vez que mostra para o filho a hostilidade, a raiva e a crítica negativa.

A família tem um papel fundamental para o desenvolvimento saudável do indivíduo, pois o vínculo e a interação familiar desenvolve potencialidades. Vários estudos demonstram a influência da relação familiar para as crianças e adolescentes, inclusive no uso de drogas (Schenker e Minayo, 2005).

De acordo com estudos, os fatores que protegem o indivíduo do uso de drogas são: vínculos familiares positivos; apoio familiar; monitoramento dos pais em relação aos comportamentos e atividades do filho; imposição de normas e regras para os comportamentos do filho (Schenker e Minayo, 2005).

Gomes e Rigotto (2002); Buchele et al (2004) e Álvarez (2007) citaram a pressão dos grupos de amigos ou colegas como fator importante de risco para a recaída. Para esses autores, a pressão social é a necessidade de aprovação social; insistência de amigos que também consomem drogas; influência prejudicial de amigos bebedores, ir a lugares onde se consome drogas, festas e celebrações.

Envolver-se em um grupo social não saudável é um dos maiores preditores para o uso de drogas. Se esses amigos são usuários eles acabarão influenciando os outros (Schenker e Minayo, 2005). Segundo Tuttle et al (2002) (citados por Schenker e Minayo, 2005), pessoas que querem começar a usar drogas procuram os grupos sociais com pensamentos, valores e hábitos semelhantes.

O envolvimento de amigos e colegas é visto como uma questão complexa, pois no grupo há compartilhamentos de aflições combinadas com fatores individuais, sociais e familiares adversos de indivíduos, o que acaba aumentando a possibilidade do uso de drogas (Fergusson e Howood, 1999 citados por Schenker e Minayo, 2005).

Dificilmente, os estudos apontam as amizades como fator de proteção para o uso de drogas. Geralmente, focaliza-se a influência negativa e o não estabelecimento de influências positivas destes (Tuttle et al 2002, citados por Schenker e Minayo, 2005).

A pressão da sociedade para o uso de drogas pode ser direta ou indireta. Direta

quando alguém oferece a droga de forma insistente (ex.: amigos tentam convencer o indivíduo a usar a droga) e indireto quando há um modelo de alguém que usa drogas (ex.: ver amigo pedindo uma bebida alcoólica para acompanhar a comida) e/ou exposição a objetos/ situações que funcionam como um gatilho para o uso da droga (ex.: dependente de álcool ter em casa um bar com diversas bebidas alcoólicas) (Marlatt e Witkiewitz, 2011).

Büchele et al (2004), em seu estudo, relatam que grande parte dos participantes da pesquisa apontou como importante influenciador da recaída o afastamento do grupo de ajuda – mútua.

O conjunto de fatores psico-físicos é formado pelos fatores: síndrome de abstinência e seus sinais físicos/*craving* (fissura); crises nervosas; problemas/ estados emocionais negativos; morte de alguém significativo; insatisfação com o tratamento para dependência química.

Büchele et al (2004) e Álvarez (2007) citam a síndrome de abstinência e seus sinais físicos, *craving* (fissura). Na pesquisa dos primeiros autores, os sujeitos analisados temem que a síndrome da abstinência, presente nos primeiros momentos do tratamento de dependência seja um fator para a recaída. Já o segundo, aponta como um fator de recaída a própria dependência fisiológica e psicológica (*craving*): necessidade de beber, beber com controle e falta de vontade para deixar de beber. Segundo Holmes (1997), os fatores situacionais, ou seja, aqueles que causam estresse no indivíduo fazem com que ele procure na droga, uma forma de alívio, pois as drogas proporcionam um prazer muito grande ao dependente químico e alívio de sintomas ou problemas que o incomodam.

Craving ou “fissura”, como costuma ser chamado pelos dependentes químicos, é uma vontade muito grande de utilizar a droga. Pode ser entendido também pela vontade de sentir o prazer proporcionado pela droga, antecipação dos seus efeitos reforçadores, alívio dos sentimentos negativos e dos sintomas da abstinência (Beck et al (2000) citados por Zeni e Araújo, 2011).

O *craving* é uma variável muito importante a ser estudada e entendida dentro do tratamento da dependência química, uma vez que pode levar indivíduos a abandonarem o tratamento e recair, por causa da vulnerabilidade, desconsiderando a vontade deste de se recuperar (Beck et al (2000) citados por Zeni e Araújo, 2011). Uma vez que o *craving* pode levar à recaída, é de necessária importância estudar quais os fatores que levam o dependente a este estado (Araújo, et al 2008).

Buchele et al (2004) foram os únicos autores pesquisados que evidenciaram as crises nervosas como preditoras de recaída. Essas crises são decorrentes de fatores como brigas em geral, dificuldades de arrumar emprego e dificuldades financeiras.

Buchele et al (2004), Kantorski et al (2004) e Álvarez (2007) citam como um fator importante de recaída os problemas/ estados emocionais negativos, ou seja, quando se sentem deprimidos, ansiosos, com raiva, tristes, tímidos, desanimados, sozinhos e isolados e quando recordam fatos ruins que ocorreram em suas vidas. As emoções negativas, conforme um estudo de Marlatt e Gordon (1985) (citados por Marlatt e Witkiewitz, 2011), são as maiores responsáveis pela recaída. Sentimentos negativos atribuídos a si próprio, juntamente com o sentimento de prazer proporcionado pela droga fazem com que o dependente continue usando a mesma (Marlatt e Gordon, 1985 citados por Soares, 2009).

Hodgins et al (citados por Marlatt e Witkiewitz, 2011) demonstraram com seu estudo que os afetos, tanto positivos quanto negativos, desempenham um papel importante no processo de recaída, ainda que as emoções negativas tenham um peso maior. O afeto positivo mostrou-se relacionado ao uso mais leve da bebida, enquanto afetos negativos associaram-se ao abuso da droga.

Um estudo de McKay et al (citados por Marlatt e Witkiewitz, 2011), demonstrou que os dependentes de cocaína exibiram sentimentos de solidão, depressão, tensão e raiva no dia de uma recaída.

As drogas psicoativas também vem sendo usadas como estratégia de enfrentamento, para alívio dos sintomas de transtornos de humor existentes. Assim, quando o indivíduo sente-se deprimido, por exemplo, recorre ao uso da droga para proporcionar-lhe sentimentos agradáveis. O grande problema é a gratificação imediata proporcionada pela droga, onde o indivíduo vivencia os pontos positivos da droga, como euforia, e esquece dos negativos, criando assim contingências para manter-se usando drogas (Marlatt e Witkiewitz, 2011).

Em relação aos fatores estressantes da vida, tais como morte, doenças ou acidentes envolvendo membros da família ou amigos; mudanças significantes na vida; separação, divórcio e problemas financeiros podem influenciar no uso de drogas se forem associados a outros fatores preditores (Schenker e Minayo, 2005).

Kantorski et al (2004) foram os únicos a citar a morte de alguém significativo e insatisfação com o tratamento como fatores de risco para a recaída. A morte é um fator estressante da vida, que pode influenciar no uso de drogas se forem associados a outros

fatores preditores (Schenker e Minayo, 2005). Quanto à insatisfação com o tratamento, alguns dependentes sentem que o tratamento está lento ou é mais difícil que imaginavam ou sentem que ainda falta muito para a recuperação, constituindo um risco para o abandono do tratamento e possível recaída.

O conjunto de fatores ambientais/ circunstanciais é formado pelas categorias: desemprego e dificuldade financeira/ não ter moradia fixa e hábitos de frequentar lugares com drogas.

Buchele et al (2004) foram os únicos que mencionaram o desemprego e falta de lugar para morar e hábitos de frequentar lugares com drogas como fatores de recaída. De acordo com sua pesquisa, os próprios dependentes químicos afirmam que desemprego e dificuldades financeiras, assim como não ter moradia fixa constituem um fator de risco para a recaída. Quanto aos hábitos de frequentar lugares com drogas, envolve ver a droga por perto e outras pessoas consumindo-a. Esse último é um fator que despertaria uma vontade incontrolável de usar a droga o que possivelmente levaria à perda de controle sob a mesma (Buchele et al, 2004; Rabelo, 2004).

Ainda de acordo Kantorske et al (2004), há situações em que o indivíduo encontra-se com sua autoeficácia diminuída, proporcionando um risco para a recaída. Dentre essas situações, encontra-se frequentar lugares com drogas e hábitos de usá-la uma vez que o dependente químico sente vontade ao ver outras pessoas consumindo.

CONCLUSÃO

A metodologia adotada para desenvolvimento do estudo sobre os fatores de recaída na literatura foi o levantamento bibliográfico de quatro artigos específicos sobre o tema. Após o levantamento dos artigos, os mesmos foram analisados conforme a Análise do Conteúdo.

Assim, pode-se concluir que, no *conjunto de fatores sociais*, os principais fatores de recaída são: falta de apoio da família/cônjuge, conflitos familiares, pressão social e afastamento dos grupos de ajuda - mútua; já no *conjunto de fatores psicofísicos*, os fatores que podem levar à recaída são: síndrome de abstinência e seus sinais físicos/ fissura, crises nervosas, problemas/ estados emocionais negativos, morte de alguém significativo e insatisfação com o tratamento para dependência química; e no conjunto de *fatores ambientais/circunstanciais*, os principais fatores de recaída são: desemprego e dificuldades financeiras/ não ter moradia fixa e hábitos de frequentar lugares com drogas.

REFERÊNCIAS

- Alvarez AMA. Fatores de risco que favorecem a recaída no alcoolismo. *J. Bras. Psiquiatr.* 56 (3): 188-3, 2007
- Araujo RB, Oliveira MS, Pedroso RS, Miguel AA, Castro MGT. Craving e dependência química: conceito, avaliação e tratamento. *J. Bras. Psiquiatr.* 57(1): 57-63, 2008.
- Bardin L. *Análise de conteúdo*. Lisboa: Edições 70, 1977.
- Büchelle F, Marcatti M, Rabelo DR. Dependência química e prevenção à recaída. *Texto e Contexto.* 13(2): 233-40, 2004.
- Carlini EA, Nappo SA, Galduróz JCF, Noto AR. Drogas Psicotrópicas: o que são e como agem. *IMESC.* 3: 9-35, 2001.
- Castro MMLD, Passos SRL. Entrevista motivacional e escalas de motivação para tratamento em dependência de drogas. *Revista de Psiquiatria.* 32(6): 330-5, 2005.
- Franco, MLPB. *Análise do Conteúdo*, 3ª ed. Brasília: Liber Livro Editora, 2008.
- Gazzaniga MS, Heatherton TF. Aprendizagem e Recompensa. In.: Gazzaniga, M. S., Heatherton, TF. *Ciência e profissão: mente, cérebro e comportamento*, p.180 – 213, Porto Alegre: Artmed, 2005.
- Holmes DS. Dependência e abuso de substância. In: Holmes, DS. *Psicologia dos transtornos mentais*, p. 381-405. Porto Alegre: Artmed, 1997.
- Kantorski LP, Lisboa LM, Souza J. Grupo de prevenção de recaídas de álcool e outras drogas. *SMAD.* 1(1): 1-15, 2005.
- Karkow MJ, Caminha RM, Benetti SPC. Mecanismos terapêuticos na dependência química. *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas.* 1(2): 123-34, 2005.
- Marlatt GA, Witkiewitz K. Problemas com Álcool e Drogas. In: Marlatt GA, Donovan DM. (orgs). *Prevenção da Recaída*, 15-50, s/ano.
- Mazuca, KPP, Sardinha, LS. Dependência do álcool: A importância da família no tratamento e na prevenção da recaída, 01, s/ano.
- Noto J, Galucci, Marchetti RL. Aspectos epidemiológicos e relevância dos transtornos associados à epilepsia. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 27(4): 323-8, 2005.
- OBID. *Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas.* 2011.
- Pereira LCDV, Souza RLB. A família no grupo: apoio a familiares de dependentes químicos. *Psicologia.* PT, 1-16, 2010.
- Resende GLO, Amaral VLAR, Bandeira M, Gomide ATS, Andrade EMR. Análise da prontidão para o tratamento em alcoolistas em um centro de tratamento. *Revista de Psiquiatria Clínica.* 32(4): 211-27, jul.-ago. 2005.
- Rigotto SD, Gomes WB. Contextos de Abstinência e de Recaída na Recuperação da Dependência Química. *Psicologia: Teoria e Pesquisa.* 18 (1): 95-106, 2002.
- Santos JLG. *Política de Saúde Pública para usuários de álcool e outras drogas no Brasil: a prática no CAPS-Ad em Feira de Santana, Bahia, Brasil.* Salvador, Dissertação [Mestrado], Universidade Católica do Salvador, 2009.

- Schenker M, Minayo CS. Fatores de risco e de proteção para o uso de drogas na adolescência. *Ciência e Saúde Coletiva*. 10(3): 707-17, 2005.
- Soares JR. Prevenção da Recaída: Motivos do Alcoolista, Dissertação [Mestrado], Escola de Enfermagem Anna Nery, Rio de Janeiro, 2009.
- Zeni TC, Araujo RB. O relaxamento respiratório no manejo do *craving* e dos sintomas de ansiedade em dependentes de crack. *Revista de Psiquiatria RS*. 31(2): 116-9, 2009.

**MICROBIOTA NORMAL INTESTINAL: EFEITOS FISIOLÓGICOS E AÇÃO
IMUNOMODULADORA**

GUT FLORA: PHYSIOLOGICAL EFFECTS AND IMMUNOMODULATION

Flávia Pampolini¹, Sônia Valéria Pinheiro Malheiros²

¹ Bióloga, Universidade Metodista de Piracicaba. cursando Pós-Graduação em Análises Clínicas na Universidade Metodista de Piracicaba- UNIMEP, Piracicaba-SP, Brasil.

² Farmacêutica Bioquímica UNESP – Araraquara, Doutora em Bioquímica, professora Adjunta da Faculdade de Medicina de Jundiaí-SP, professora da Universidade São Francisco, Campinas - SP e Universidade Metodista de Piracicaba- SP – UNIMEP, Piracicaba-SP, Brasil.

Autor Responsável:

Flávia Pampolini - e-mail: flapampo@gmail.com

Palavras-chave: microbiota normal, caráter imunomodulador, trato gastrointestinal

Keywords: normal microflora, immunomodulator character, intestinal tract

RESUMO

O organismo humano está constantemente em contato com micro-organismos presentes no ambiente, alimentos e habitando o próprio corpo humano. Normalmente, essa interação é harmoniosa e a microbiota desempenha funções benéficas, especialmente no trato gastrointestinal onde auxilia na digestão e metabolização de alimentos. O trato intestinal de mamíferos é habitado por milhões de bactérias que compõem a flora normal e desempenham inúmeras funções. O presente trabalho tem como objetivos revisar na literatura a importância, função e efeitos fisiológicos dos micro-organismos que compõem a microbiota normal humana com ênfase na ação imunomoduladora. Dentre as principais funções desses, pode-se destacar: a limitação do crescimento de patógenos através da competição por sítios de adesão e por alimentos; auxílio na digestão e nutrição do hospedeiro além do caráter imunomodulador importante no desenvolvimento do sistema imunológico do hospedeiro. Os principais órgãos linfóides associados à mucosa intestinal são apresentados, bem como as suas funções, como desencadeamento de respostas específicas e estímulo do desenvolvimento de macrófagos e células natural *killer* (NK). A ação de pré e próbióticos na otimização das funções da microbiota normal também são descritas.

ABSTRACT

The human body is constantly in contact with microorganisms in the environment, food and those living inside the body. Usually this interaction is profitable and the commensal microbes perform benefic functions, especially in the gastrointestinal tract where it assists in digestion and metabolism of food. The intestinal tract of mammals is inhabited by millions of bacteria that compose the normal microbiota and perform numerous functions. This study aims to review literature on the importance, function and physiological effects of microorganisms comprising the normal human microbiota with emphasis on the immunomodulatory action. Among their main functions limiting the growth of pathogens through competition for adhesion sites and competition for food, aid in digestion and nutrition and also the immunomodulatory function in the development of the host immune system can be highlighted. The primary lymphoid organs associated with the intestinal mucosa are presented, and the function of the same trigger specific responses and stimulate the development of macrophages and natural killer (NK). The action of pre and probiotics optimizing the functions of normal microbiota are also described.

INTRODUÇÃO

Diariamente, estamos expostos a uma infinidade de micro-organismos que estão presentes no ambiente, tanto em superfícies quanto no solo, na água ou no ar. Muitos deles colonizam a superfície ou o interior do nosso corpo e podem ser classificados em dois grupos (Sekirov et al, 2010): a) microbiota residente: são os micro-organismos que tem capacidade de se reproduzir e sobreviver em nosso organismo, estando sempre presentes em determinadas áreas de nosso corpo e b) microbiota transitória: são aqueles que não tem capacidade de colonizar nosso corpo de forma persistente, permanecendo nele apenas por algumas horas, dias ou semanas (Madigan et al, 2001; Barbosa et al, 2006).

O trato gastrointestinal humano é habitado por uma grande quantidade de micro-organismos que estão distribuídos ao longo deste órgão de forma heterogênea: no estômago e intestino delgado a concentração de bactérias é reduzida devido à ação dos sucos gástrico, pancreático e outras secreções. Por apresentar pH ácido, o suco gástrico age como bactericida e também o intenso peristaltismo do intestino delgado remove mecanicamente as bactérias. Já na região do cólon, há um acúmulo de nutrientes e o peristaltismo é lento, favorecendo assim, a instalação e proliferação de tais bactérias que compõem a microbiota intestinal (Madigan et al, 2004; Brandt et al, 2006).

No intestino a microbiota residente, também conhecida como flora normal, desempenha funções benéficas em seu hospedeiro, como: a) antibactericida, pois forma uma barreira mecânica contra a colonização por outros micro-organismos através da produção de

substâncias com ação antimicrobiana, competição por nutrientes e ocupação dos sítios de adesão da mucosa (Rizzello et al, 2010); b) imunomoduladora, pois a interação da flora normal com o epitélio intestinal de seu hospedeiro estimula continuamente o sistema imune, favorecendo o seu desenvolvimento; c) metabólica-nutricional, pois auxilia na digestão e absorção dos nutrientes, além de sintetizar as vitaminas B12 e K (Madigan et al, 2004; Barbosa et al, 2006; Brandt et al, 2006; Patel e Lin, 2010).

O objetivo deste trabalho é descrever a função imunomoduladora do trato gastrointestinal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica na qual foram consultados os sites científicos (como Scielo e PubMed) e artigos científicos abordando a importância, função e efeitos fisiológicos dos micro-organismos que compõem a microbiota normal humana com ênfase na ação imunomoduladora.

RESULTADOS

Microbiota Normal do Corpo Humano

O corpo humano é colonizado por uma grande diversidade de micro-organismos que compõem a nossa flora normal. Tais micro-organismos são normalmente encontrados nas regiões do corpo que estão em contato com o ambiente, tais como a superfície da pele, cavidade oral, trato respiratório superior, trato gastrointestinal e trato genitourinário (Sekirov et al, 2010). Nesses ambientes, a disponibilidade de nutrientes, temperatura e pH constantes favorecem a instalação e desenvolvimento desta microbiota. Já nos órgãos, sangue, linfa e sistema nervoso, a presença de micro-organismos é indicativa de doença (Pelczar et al, 1996; Madigan et al, 2004; Pinto e Todo-Bom, 2004; Barbosa et al, 2006; Patel e Lin, 2010).

Tais bactérias podem habitar o nosso corpo de forma residente, quando tem capacidade de se reproduzir e sobreviver em nosso organismo, estando sempre presentes em determinadas áreas, neste caso são denominados microbiota residente e compõem nossa flora normal; ou podem ter caráter transitório, quando não tem capacidade de colonizar nosso corpo de forma persistente, permanecendo nele apenas por algumas horas, dias ou semanas, sendo neste caso, denominados microbiota transitória (Barbosa et al, 2006).

O estudo acerca das influências da flora microbiana em nosso organismo é bastante antigo. Em 1885, Louis Pasteur declarou acreditar que os animais não conseguiam se desenvolver na ausência de micro-organismos. Em 1897, ocorreu a primeira tentativa

fracassada de se criar animais livres de germe. Posteriormente, em 1899, na Alemanha, foram criadas galinhas livres de germe, mas que sobreviveram por apenas um mês. Finalmente em 1912, no Instituto Pasteur, foram criados com sucesso, os primeiros animais livres de germe e em 1928, James A. Reyniers e cientistas da Universidade de Notre Dame, USA, desenvolveram equipamentos e técnicas para a criação de pequenos animais durante várias gerações. Tais estudos permitiram comparações entre esses animais e os convencionais da mesma espécie, permitindo estudos dos efeitos fisiológicos dos micro-organismos no desenvolvimento dos animais (Pelczar et al, 1996; Brandt et al, 2006).

Embora estejam associados às doenças, por conta do caráter patogênico de algumas espécies, os micro-organismos formadores da microbiota normal, geralmente não causam danos ao seu hospedeiro e as interações entre eles são no geral comensais e em alguns casos extremamente benéficas (Pelczar, et al, 1996; Brandt et al, 2006; Patel e Lin, 2010). Abaixo, no Quadro 01 estão listados os principais gêneros formadores da flora normal do corpo humano.

Quadro 01 – Gêneros dos micro-organismos representativos da microbiota normal de humanos. Fonte: Madigan, 2004.

Sítio Anatômico	Microrganismo
Pele	<i>Staphylococcus</i> sp., <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Acinetobacter</i> sp., <i>Pityrosporum</i> sp. (levedura), <i>Propionibacterium</i> sp., <i>Micrococcus</i> sp.
Boca	<i>Streptococcus</i> sp., <i>Lactobacillus</i> sp., <i>Fusobacterium</i> sp., <i>Veillonella</i> sp., <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Neisseria</i> sp., <i>Actinomyces</i> sp.
Trato respiratório	<i>Streptococcus</i> sp., <i>Staphylococcus</i> sp., <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Neisseria</i> sp.
Trato gastrointestinal	<i>Lactobacillus</i> sp., <i>Streptococcus</i> sp., <i>Bacteróides</i> sp., <i>Bifidobacterium</i> sp., <i>Eubacterium</i> sp., <i>Peptococcus</i> sp., <i>Peptostreptococcus</i> sp., <i>Ruminococcus</i> sp., <i>Clostridium</i> sp., <i>Escherichia</i> sp., <i>Klebsiella</i> sp., <i>Proteus</i> sp., <i>Enterococcus</i> sp., <i>Staphylococcus</i> sp.
Trato urogenital	<i>Escherichia</i> sp., <i>Klebsiella</i> sp., <i>Proteus</i> sp., <i>Neisseria</i> sp., <i>Lactobacillus</i> sp. (vagina de mulheres adultas), <i>Corynebacterium</i> sp., <i>Staphylococcus</i> sp., <i>Candida</i> sp., <i>Prevotella</i> sp., <i>Clostridium</i> sp., <i>Peptostreptococcus</i> sp.

De um modo geral, a flora normal beneficia o hospedeiro, pois impede o crescimento acentuado de micro-organismos patogênicos em consequência da competição por sítios de ligação e nutrientes e também por secretarem substâncias inibitórias para outras espécies de micróbios (Tortora et al, 1996; Rizzello et al, 2011; Sekirov et al, 2011).

Microbiota Normal do Trato Gastrintestinal

O trato gastrintestinal é formado pela boca, orofaringe, esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso e abriga uma enorme quantidade de micro-organismos, que chega a superar o número de células do próprio hospedeiro (Martins et al, 2005; Fava e Danese, 2011).

Essa massa de micro-organismos, contudo, é composta por apenas alguns gêneros de bactérias anaeróbias como bacteróides, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus* (Guarner e Malagelada, 2003; Patel e Lin, 2010).

Neste órgão, os micro-organismos estão distribuídos de forma heterogênea, pois a região do estômago e intestino delgado são ambientes desfavoráveis para a instalação e desenvolvimento destes, devido à ação do suco gástrico no estômago, que por possuir pH ácido apresenta uma barreira para o desenvolvimento de bactérias e devido ao intenso peristaltismo do intestino delgado, que realiza remoção mecânica das bactérias ali presentes. Dessa forma, praticamente não são encontrados micro-organismos nestas regiões do trato intestinal. Já o intestino grosso, em consequência do pH alcalino, peristaltismo lento e grande disponibilidade de nutrientes, oferece um ambiente favorável para a instalação e proliferação dessa microbiota (Tannock, 1999; Guarner e Malagelada, 2003).

Ao nascer, os indivíduos apresentam trato gastrintestinal estéril, sendo este colonizado logo após o parto por micro-organismos provenientes da mãe, do ambiente e dos alimentos. Nos primeiros dias de vida, o trato gastrintestinal é colonizado por *Escherichia coli*, *Clostridium sp.* e *Streptococcus sp.* e em seguida, com a amamentação, as bifidobactérias e lactobacilos se estabelecem, e finalmente os bacteróides, eubactérias e peptococos (Barbosa et al, 2006). Contudo, esta colonização depende da capacidade das bactérias se aderirem à receptores, denominados sítios de adesão, presentes na mucosa intestinal (Fanaro et al, 2003; Patel e Lin, 2010). Os micro-organismos com tal característica irão compor a microbiota normal do trato intestinal (Brandt et al, 2006).

No indivíduo adulto, a composição da microbiota intestinal é estável, porém até os dois anos de idade ela ainda não está completamente estabelecida e pode ser influenciada por fatores ligados ao hospedeiro, às bactérias e também à fatores externos como o uso de

medicamentos, alimentação, estado nutricional, e condições de higiene/contaminação (Tannock, 1999; Souza e Pereira, 2007). Dentre os fatores relacionados ao hospedeiro, acredita-se que o genótipo influencie na colonização, uma vez que ele determina a quantidade e qualidade dos sítios de adesão que estarão presentes na mucosa (Toivanen et al, 2001). O fato da composição da flora intestinal variar muito entre os indivíduos, com cada um abrigando uma coleção única e que é altamente estável ao longo da vida (Fava e Danese, 2011), reforça esta hipótese de que a colonização seja hospedeiro-específica (Patel e Lin, 2010).

Os fatores relacionados às bactérias estão ligados à sua capacidade em se comunicar com o ambiente e com outras bactérias, num processo conhecido como "quorum sensing". A comunicação é baseada na produção de um sinal molecular por certas espécies, que é liberado para o meio ambiente e se atingir uma via de regulação gênica de uma bactéria receptiva ou do próprio hospedeiro pode ativar ou reprimir um gene (Bourlioux et al, 2003; Brandt et al, 2006).

Há também fatores externos que influenciam na colonização intestinal, como: a) tipo de parto: crianças nascidas de parto normal são colonizadas inicialmente pelas bactérias da flora fecal materna - presentes no canal do parto - e, posteriormente pelas bactérias presentes nos alimentos e no ambiente, ao contrário do que ocorre com bebês nascidos de parto cesáreo, que tem nos seios maternos, nos alimentos e ambiente a fonte primária de micro-organismos (Patel e Lin, 2010). Além disso, nas crianças nascidas de parto normal a estabilização da flora normal intestinal ocorre mais rapidamente, e elas apresentam maior taxa de colonização por lactobacilos e bífidobactérias (Grolund et al, 1999); bebês alimentados com leite materno apresentam predominantemente bifidobacterias em sua flora normal, pois o pH de seu intestino é alcalino e favorece o estabelecimento de tais bactérias. Também ingerem enzimas e imunoglobulinas da mãe junto com o leite materno que impedem o estabelecimento de espécies patogênicas (Harmsen et al, 2000; Kaul et al, 2011).

Efeitos Fisiológicos da Microbiota Intestinal

No trato gastrintestinal, os micro-organismos que compõem a flora normal desempenham muitas funções benéficas para o seu hospedeiro, tais como funções antibacteriana, metabólicas e nutricionais e função imunomoduladora (Brandt et al, 2006); e ao mesmo tempo, dispõem de um habitat estável, com fontes de energia provenientes da alimentação. Dessa forma ocorre uma relação de mutualismo entre hospedeiro e microbiota (Macpherson e Harris, 2004; Patel e Lin, 2010).

Função Antibacteriana

A microbiota normal estabelece uma barreira mecânica contra a colonização de micro-organismos patogênicos, pois ocupam os sítios de adesão da membrana mucosa. Além disso, também competem por alimento e alguns gêneros ainda secretam substâncias inibitórias para outras espécies, dificultando dessa forma, a colonização do trato intestinal por agentes patógenos (Tannock, 1999; Macpherson e Harris, 2004; Rizziello et al, 2011).

Influencia na Digestão e Nutrição

No intestino, as bactérias da flora normal auxiliam na digestão e absorção de nutrientes, uma vez que substâncias que chegam não digeridas no intestino são fermentadas pelas bactérias e transformadas em ácidos para serem, então, absorvidos pela mucosa. Além de ajudar na digestão, a microbiota intestinal pode sintetizar várias vitaminas envolvidas no metabolismo do hospedeiro, como a cobalamina (vitamina B12), o fosfato piridoxal (forma ativa da vitamina B6), ácido pantotênico (vitamina B5), niacina (vitamina B3), biotina, tetrahidrofolato e vitamina K (Kaul et al, 2011).

Uma vez que as bactérias atingem o cólon, elas serão nutridas pelos alimentos ingeridos pelo hospedeiro e que não foram absorvidos (fibras indigeríveis e carboidratos), materiais do próprio hospedeiro (como muco e células mortas) e metabólitos provenientes da atividade enzimática bacteriana, promovendo a quebra desses compostos e conseqüentemente a geração dos produtos finais da fermentação como ácidos graxos de cadeia curta, etanol e gás (Fava e Danese, 2011). A metabolização de carboidratos acarreta a produção de ácidos graxos, principalmente ácido acético, propiônico e butírico, que desempenham efeitos fisiológicos no hospedeiro. Outros efeitos benéficos incluem hidrólises de lipídios, quebra de proteínas (produzindo peptídeos e aminoácidos), e produção de vitaminas (Bourlioux et al, 2003).

Papel Imunomodulador

A interação da flora normal com o epitélio intestinal de seu hospedeiro estimula continuamente o sistema imune, favorecendo o seu desenvolvimento (Patel e Lin, 2010). Dessa forma, o trato gastrointestinal e sua microbiota são considerados importantes para o sistema imunológico, uma vez que causam a expansão dos linfócitos intra-epiteliais, causam aumento dos centros germinativos com células produtoras de imunoglobulina nas Placas de Peyer e aumentam a concentração de imunoglobulinas circulantes (Falk et al, 1998; Benvins e Salzman, 2011). Esta função será abordada posteriormente em um item específico.

Sistema Imunológico

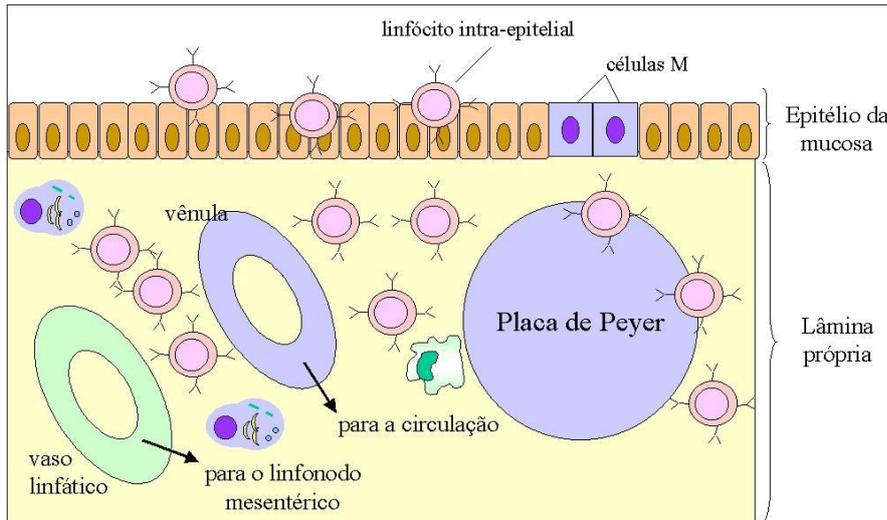
Conforme visto anteriormente, muitos micro-organismos habitam nosso corpo de forma comensal. Porém, se eles se multiplicarem acentuadamente, ou nosso corpo for

invadido por espécies patogênicas, nestes casos, tais antígenos nos causarão danos. Nosso corpo apresenta mecanismos de resistência contra esses antígenos e responde a essa invasão por meio do sistema imunológico (Madigan et al, 2004).

O sistema imune é composto por tecidos e órgãos linfóides classificados em órgãos linfóides primários (centrais) e em órgãos linfóides secundários (periféricos). Os órgãos linfóides primários são os locais de diferenciação dos linfócitos e são formados pelo timo e medula óssea, locais de amadurecimento das células T e B, respectivamente. Os órgãos linfóides secundários são locais de iniciação e desenvolvimento das respostas imunes. Estes órgãos são representados pelos linfonodos, baço, sistema imune cutâneo e sistema imune das mucosas. O baço se encarrega dos antígenos disseminados pelo sangue; já os linfonodos respondem contra antígenos circulantes na linfa. As tonsilas, as placas de Peyer e outros tecidos linfóides associados às mucosas respondem aos antígenos que penetram estas barreiras (Höfling e Gonçalves, 2006).

No trato gastrointestinal, o sistema imune se desenvolveu de forma a evitar uma resposta imune acentuada contra antígenos alimentares, tolerar os microrganismos da flora normal que vivem em simbiose com o seu hospedeiro e, ao mesmo tempo, detectar e matar organismos patogênicos (Janeway et al, 2007).

O tecido linfóide associado à mucosa intestinal é conhecido como GALT (gut associated lymphoid tissue) (Figura 1). De acordo com Bourlioux (2003), pode ser definido como uma massa de tecido linfóide associada com a superfície da mucosa, podendo ser dividida em duas áreas: tecidos linfóides organizados e difusos. Os tecidos linfóides organizados são compostos por Placas de Peyer e linfonodos mesentéricos, cruciais para a amostragem de antígeno e para o reconhecimento específico para induzir respostas imunes. Os tecidos linfóides difusos são compostos de plasmócitos (linfócitos B diferenciados) produtores de IgA e linfócitos T tipo CD4+ (auxiliador ou indutor) e CD8+ (supressor ou citotóxico).



Fonte: Höfling e Gonçalves, 2006

Figura 1. Esquema ilustrativo do tecido linfóide associado à mucosa intestinal (GALT).

Os principais órgãos linfóides associados à mucosa são:

- Placas de Peyer (PP): tecido extremamente organizado e distribuído ao longo do intestino delgado. Formam um centro germinativo de linfócitos B e são fontes de células precursoras, reguladoras e produtoras de IgA. As células precursoras podem migrar, multiplicar, diferenciar e repopular tecidos de outras mucosas. As placas de Peyer abrigam células T do tipo auxiliaadoras, citotóxicas e supressoras, e também células acessórias como macrófagos e células dendríticas (Bueno e Pacheco-Silva, 1999; Hofling e Gonçalves, 2006; Pavert e Mebius, 2010);
- Linfócitos intra epiteliais (IELs): são linfócitos T, predominantemente do fenótipo CD8+ que apresentam moléculas de superfície relacionadas com o homing (processo no qual as células T dirigem-se para o local onde o antígeno é apresentado) (Bueno e Pacheco-Silva, 1999);
- Células Dendríticas (CDs): transportam antígenos processados para os linfonodos, dessa forma são também células apresentadoras de antígenos (CAA) e constituem uma população heterogênea de leucócitos com capacidade imunoestimulatória e exercem importantes papéis na indução das respostas dos linfócitos T aos antígenos. Sua principal função é capturar e transportar os antígenos para drenagem nos linfonodos (Janeway et al, 2007; Garrett et al, 2010);
- Células de Paneth: são células especializadas que secretam lisozimas, fosfolipase, DNAses e tripsina, exercendo atividade antimicrobiana em relação às bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Sua libertação para o lúmen intestinal é estimulada pelos micro-organismos ou

moléculas microbianas, como lipopolissacarídeos, *ácido lipoteicóico* e dipeptídeos de mureína. Esta secreção também é conhecida como defensina (Bourlioux et al, 2003; Pamer, 2007; Bevins e Salzman 2011).

O epitélio intestinal é especializado, permitindo o transporte de patógenos para o tecido linfóide. Esta função é desempenhada, particularmente, pelas células epiteliais denominadas M, ou células com microdobras. Tais células contêm invaginações da membrana citoplasmática que formam bolsas contendo linfócitos T e B, células dendríticas e macrófagos. Os antígenos e os micro-organismos são transportados para estas bolsas e para o tecido linfóide organizado das mucosas, sob o epitélio. As células M são ativamente pinocíticas e transportam macromoléculas do lúmen intestinal para os tecidos subepiteliais. São importantes na liberação de antígenos às placas de Peyer, porém não funcionam como apresentadoras de antígenos (Janeway et al, 2007; Garrett et al, 2010).

Todos esses tecidos em conjunto com os ductos torácicos e a circulação do sangue permitem uma via de migração circulatória do sistema imune, que leva as secreções produzidas à todas as membranas mucosas do corpo (regiões oral e intestinal, trato respiratório superior e genitourinário) e tecidos glandulares associados (Bueno e Pacheco-Silva, 1999).

Papel Imunomodulador da Microbiota Intestinal

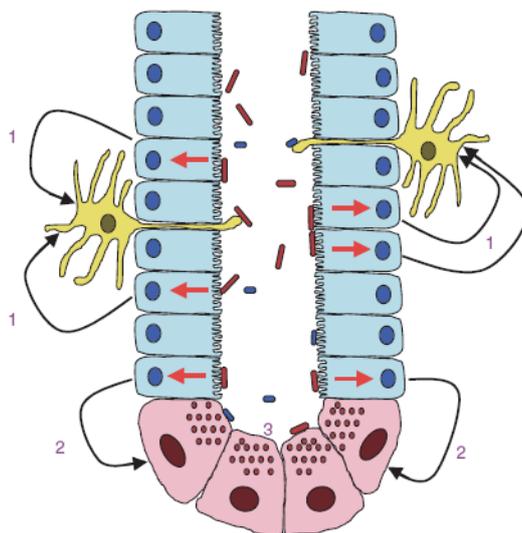
O trato gastrointestinal é um órgão que interage com o ambiente através de suas células enviando e recebendo mensagens e permitindo um “diálogo” entre as bactérias e o hospedeiro, além de formar uma eficiente barreira contra os patógenos devido às suas três linhas de defesa: a microbiota intestinal, a mucosa intestinal e sistema imunológico intestinal (Bourlioux et al, 2003; Fava e Danese, 2011).

A maioria dos mecanismos de defesa envolvidos na função da barreira mucosa são componentes do sistema imune inato e são mecanismos de defesa inespecíficos. No entanto, o sistema imune específico, o qual envolve uma resposta dirigida a um determinado agente, também contribui. A complexa interação entre os mecanismos imunes inatos e adquiridos protegem o hospedeiro contra os micro-organismos, preservando a mucosa intestinal e evitando a entrada e disseminação sistêmica de tais agentes (Bourlioux et al, 2003).

A barreira física que separa as bactérias intestinais dos tecidos subjacentes é composta por uma camada epitelial simples (formada por uma única camada de células), reforçada por uma camada de muco, secreção de IgA pelos plasmócitos presentes na lâmina própria da mucosa, e secreção de moléculas antibacterianas pelas Células de Paneth presentes no próprio epitélio. Contudo, algumas bactérias comensais podem penetrar essa barreira atingindo

tecidos mais profundos, causando bacteremia transitória. Neste momento, tais bactérias irão desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento do sistema imunológico local e sistêmico do hospedeiro (Macpherson e Harris, 2004).

Uma vez que as bactérias comensais atravessam a barreira mucosa, elas são mortas pelos macrófagos em poucas horas, porém elas podem sobreviver durante alguns dias dentro de células dendríticas, que são um dos primeiros tipos celulares do sistema imunológico a entrar em contato com os organismos invasores. As células dendríticas associadas às PP adquirem materiais transportados pelas células M, contudo, estudos recentes, sugerem que as células dendríticas da lâmina própria são capazes de estender dendritos através dos espaços interdigitais entre as células epiteliais e ter acesso direto ao conteúdo luminal, conforme ilustrado da Figura 2 (Hart et al, 2002; Macpherson e Harris, 2004).



Fonte: Parmer, 2007.

Figura 2: Interações dos microrganismos com a mucosa intestinal. Temos em 1) sinais TRL-mediados (setas) nas células epiteliais (azuis) podem induzir sondagem células dendríticas (verdes) em bactérias luminiais; 2) Sinalizações nas células epiteliais e células de Paneth (rosa) podem induzir a liberação de enzimas antimicrobianas (vesículas vermelhas).

Essas células dendríticas carregadas com as bactérias comensais conseguem então interagir com as células T e B nas placas de Peyer e/ou migrarem para os linfonodos mesentéricos (Macpherson e Harris, 2004). Os linfócitos, originados na medula óssea e no timo, entram nas placas de Peyer via circulação sanguínea e quando encontram algum antígeno estranho se tornam ativos, dessa forma os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos e passam a produzir IgA contra o antígeno apresentado (Janeway et al, 2007). Após deixarem as placas de Peyer, estes linfócitos T ativados e os plasmócitos são

transportados pelos vasos linfáticos, passam pelos linfonodos mesentéricos, e essa linfa é coletada pelo duto torácico. Em seguida entra na circulação sanguínea, retorna à lâmina própria intestinal e banha outras mucosas como a do trato respiratório e genitourinário, imunizando-as contra o antígeno que desencadeou a resposta. Um esquema ilustrativo desta resposta imune desencadeada pelos micro-organismos comensais está representada na Figura 3 (Bueno e Pacheco-Silva, 1999; Macpherson e Harris, 2004).

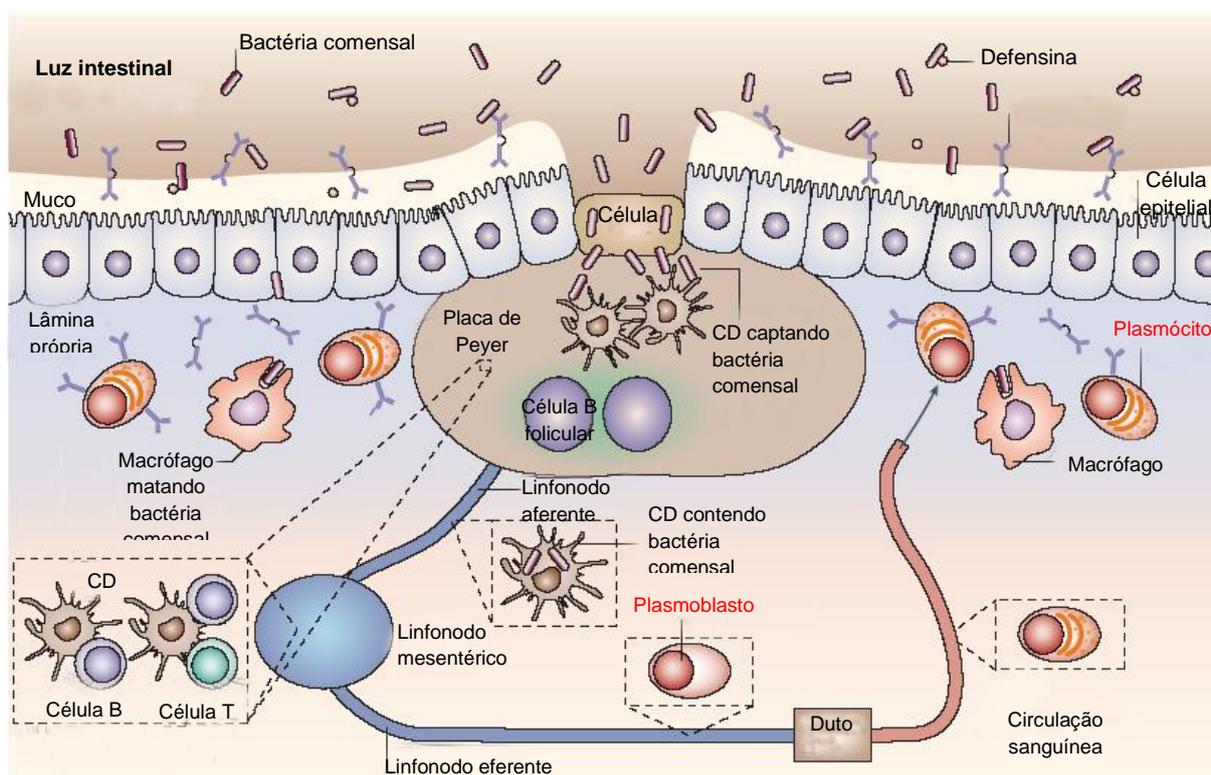


Figura 3: Interação entre bactéria comensal e sistema imune do hospedeiro, estimulando a resposta imune. Pode-se observar as bactérias sendo fagocitadas pelos macrófagos e também células M como via de entrada para as bactérias da flora normal, que são captadas pelas células dendríticas associadas às placas de Peyer onde promoverão a ativação dos linfócitos T e B e a diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos que passarão a produzir IgA, que será posteriormente distribuída para os demais tecidos via circulação sanguínea. Adaptado de Macpherson e Harris, 2004.

Esses mecanismos sugerem que o hospedeiro é altamente adaptado à presença de bactérias comensais intestinais, e prova disso vem da comparação de camundongos livres de germes, que não têm microbiota comensal, com animais da mesma espécie, que contêm uma flora simples. Em animais livres de germes, o sistema imunológico das mucosas está subdesenvolvido, com placas de Peyer subdesenvolvidas, além de apresentarem baço e linfonodos menos estruturados, com células T e B mal formadas e alteração nos plasmócitos,

levando a uma redução na produção e diversidade dos anticorpos. Todas estas anomalias podem ser revertidas, dentro de poucas semanas, com a colonização de animais livres de germes por bactérias comensais (Hart et al, 2002; Macpherson e Harris, 2004; Patel e Lin, 2010; Benvins e Salzman, 2011).

Outra prova da interação entre a flora normal e o sistema imune é que geralmente, linfócitos T e células NK da mucosa do tubo digestivo estão em um estado muito mais ativado do que as mesmas células presentes nos linfonodos periféricos e no baço. A maioria das células T CD4+ e CD8+ periféricas expressam o fenótipo indicativo de repouso, no entanto, no trato intestinal a maioria das células T CD4+ das Placas de Peyer estão ativadas e o mesmo se observa nas células NK. Em animais livres de germes, ambas as células, CD4+ na PP e a CD8+ ou células NK estão quiescentes (Cebra, 1999).

Em animais livres de germe alimentados com comida autoclavada há um pequeno desenvolvimento do sistema imune, induzido por restos ou por materiais solúveis de bactérias mortas. Em animais alimentados com uma dieta elementar (contendo aminoácidos hidrolisados, lipídios purificados e carboidratos) o sistema imune é extremamente suprimido (Macpherson e Harris, 2004).

A presença de bactérias comensais intestinais, por isso, tem claras consequências estruturais e funcionais para o sistema imunológico sistêmico do hospedeiro.

Probióticos e Prebióticos: Manutenção da Microbiota Intestinal

Conforme foi descrito ao longo deste trabalho, a microflora intestinal é de grande importância para o seu hospedeiro, portanto, mantê-la saudável e equilibrada resulta num desempenho normal das funções fisiológicas do hospedeiro, assegurando uma boa qualidade de vida. No intuito de preservação da flora intestinal, existem muitas pesquisas relacionadas com os probióticos e prebióticos (Saad, 2006; Souza et al, 2010).

Probióticos podem ser definidos como alimentos funcionais que contém micro-organismos vivos que, ingeridos em quantidade suficiente, exercem efeitos benéficos além da nutrição básica (Macedo et al, 2008; Oliveira-Siqueira et al, 2008). Já os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis, que estimulam a atividade da microflora normal afetando benéficamente o hospedeiro (Bourlioux et al, 2003; Saad, 2006; Souza et al, 2010). Há também os simbióticos, uma mistura de prebióticos e probióticos em quantidades variadas (Souza et al, 2010).

Os alimentos funcionais probióticos e prebióticos estimulam os micro-organismos da flora intestinal e beneficiam seu hospedeiro aumentando a absorção de minerais e produção de vitaminas, auxiliando na digestão através da fermentação de carboidratos não digeríveis

presentes nos alimentos e transformando-os em ácidos graxos de cadeia curta, estimulando o sistema imune e modulando a microbiota intestinal uma vez que competem com as espécies patogênicas pelos sítios de adesão na mucosa, competem por nutrientes além de inibirem a população de patógenos devido a produção de ácido lático, ácido acético e substâncias antibacterianas (Saad, 2006).

As espécies mais comumente usadas e pesquisadas pertencem aos gêneros *Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium* sp., e *Saccharomyces* sp., particularmente *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. bifidum*, e *S. cerevisiae* *boulardii* (Souza et al, 2010). Os probióticos e prebióticos são utilizados principalmente para a prevenção de desequilíbrios na flora intestinal, ao contrário das drogas que são usadas para curar doenças (Bourlioux et al, 2003).

Inúmeros laticínios probióticos estão disponíveis comercialmente e muitas pesquisas relacionadas ao assunto estão voltadas aos produtos como leites fermentados e iogurtes, sendo estes os principais produtos contendo culturas probióticas comercializados no mundo (Saad, 2006). Também estão disponíveis no mercado produtos a base de cereais, fórmulas para alimentação infantil, sucos de frutas e sorvetes contendo os micro-organismos benéficos (Macedo et al, 2008).

CONCLUSÃO

A microbiota normal é composta por diversos micro-organismos que estão adaptados a cada região do corpo na qual são residentes (Sekirov et al, 2010). No geral esta microbiota tem efeitos positivos para o seu hospedeiro e interagem com ele de forma harmoniosa, exceto nos casos onde ocorram a lesão da barreira de proteção ou quando o indivíduo apresenta baixa imunidade ou em bactérias patogênicas que afetam negativamente a saúde do hospedeiro. A microflora do trato intestinal, em especial, desempenha inúmeras funções no hospedeiro, pois evita a colonização deste órgão por bactérias patogênicas além de ocupar um papel chave na modulação do sistema imunológico (Madigan et al, 2004; Barbosa et al, 2006; Brandt et al, 2006; Patel e Lin, 2010; Rizzello et al, 2010).

Muitas células e órgão do sistema imune estão presentes na mucosa, que é um local de intenso contato com micro-organismos. Embora o intestino embora seja beneficiado pela presença de tais bactérias, o órgão necessita limitar o seu crescimento. Em consequência disso, muitas IgA são secretadas na luz intestinal, e há muitos linfócitos T e células NK nos tecidos linfóides da mucosa. Um papel especial é desenvolvido pelas células dendríticas das Placas de Peyer que apresentam o antígeno que penetra a barreira mucosa para o linfonodo

mesentérico e estimulam a ativação de células T e a produção de IgA pelos plasmócitos, sendo estas distribuídas através da circulação sistêmica a todos os tecidos de mucosa e células secundárias do sistema imune (Macpherson e Harris, 2004; Janeway et al, 2007; Benvins e Salzman, 2011). Efeitos da microbiota intestinal no sistema imunológico foram obtidos com estudos em animais livres de germes, que apresentaram o sistema imunológico consideravelmente suprimido em relação aos animais com flora normal (Hart et al, 2002; Macpherson e Harris, 2004; Patel e Lin, 2010; Benvins e Salzman, 2011).

Em vista de todos os efeitos benéficos que a flora normal desempenha muitos estudos foram direcionados para a preservação do equilíbrio desta flora de forma a garantir o bom funcionamento fisiológico do hospedeiro (Saad, 2006; Souza et al, 2010). Com isso, cada vez mais estudam-se os probióticos, bactérias da flora normal que em quantidade suficiente desempenham funções benéficas no hospedeiro e previnem a colonização do intestino por bactérias patogênicas (Macedo et al, 2008; Oliveira-Siqueira et al, 2008) e também os prebióticos, que são compostos não digeríveis que presentes no intestino favorecem a proliferação e atividade da microflora intestinal (Bourlioux et al, 2003; Saad, 2006; Souza et al, 2010).

REFERÊNCIAS

- Barbosa FHF, Bambirra FHS, Martins FS et al. Efeito antagonista de um *Peptostreptococcus* sp. da microbiota fecal humana frente a *Clostridium difficile* – avaliação “in vitro”, “ex vivo” e “in vivo” em camundongos gnotoxênicos. Rev de Biol. e Cienc da Terra. 6(1): 1-8, 2006.
- Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. Nature Reviews Microbiology. 9:356-368, 2011.
- Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F et al. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium “The Intelligent Intestine,” held in Paris, June 14, 2002. Am J Clin Nutr. 78: 675-683, 2003.
- Brandt KG, Sampaio MC, Miuki CJ. Importância da Microflora Intestinal. Pediatria. 28(2): 117-127, 2006.
- Bueno V, Pacheco-Silva A. Tolerância oral: uma nova perspectiva no tratamento de doenças autoimunes. Rev. Ass. Med. Brasil. 45(1): 79-85, 1999.
- Cebra JJ. Influences of microbiota on intestinal immune system development. Am. J. Clin. Nutr. 69: 1046S–51S, 1999.
- Falk PG, Hooper LV, Midtvedt T et al. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. Microb. Mol. Biol. Rev. 62:1157-70, 1998.
- Fanaro S, Chierici R, Guerrini P et al. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta Paediatr. Suppl. 441: 48-55, 2003.

- Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: Friend of foe? *World J Gastroenterol* . 17(5): 557-66, 2011.
- Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*. 140:859-70, 2010.
- Grolund M, Lehtonen O, Erola E et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 28: 19-25, 1999.
- Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 361: 512-19, 2003.
- Harmsen HJM, Wildeboer-Veloo ACM, Raangs GC et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification on detection methods. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 30: 61-7, 2000.
- Hart AL, Stagg AJ, Frame M et al. Review article: the role of the gut flora in health and disease, and its modification as therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16: 1383-93, 2002.
- Höfling JF, Gonçalves RB. *Imunologia para Odontologia*. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- Janeway CA, Travers P, Walport M et al. *Imunobiologia – O Sistema imune na saúde e na doença*. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- Kaul AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 474: 327-36, 2011.
- Macedo REF, Pflanze Jr SB, Terra NN, et al. Potencial bioterapêutico dos probióticos nas parasitoses intestinais. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* 28(3): 509-19, 2008.
- Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 4: 478-85, 2004.
- Madigan MT, Martinko JM, Parker J. *Microbiologia de Brock*. ed. Prentice Hall, 2004. Volume eletrônico.
- Martins FS, Tiago FCP, Barbosa FHF et al. Utilização de leveduras como probióticos. *Revista de Biologia e Ciências da Terra*. 5(2): 1-13, 2005.
- Oliveira-Sequeira TCG, Ribeiro CM, Gomes MIFV. Potencial bioterapêutico dos probióticos nas parasitoses intestinais. *Ciência Rural*, 38(9): 2670-9, 2008.
- Pamer EG. Immune responses to commensal and environmental microbes. *Nat. Immunol.* 8: 1173–8, 2007.
- Patel RM, Lin PW. Developmental biology of gut-probiotic interaction. *Gut Microbes* 1(3): 186-95, 2010.
- Pavert SA, Mebius RE. New insights into the development of lymphoid tissues. *Nature Reviews Immunology*. 10:664-74, 2010
- Pelczar Jr MJ, Chan ECS, Krieg NR. *Microbiologia, Conceitos e Aplicações*. São Paulo: Makron Books, 1996.
- Pinto AM, Todo-Bom A. Flora Microbiana, Sistema Imunitário e Atopia. *Rev. Portuguesa de Imunoalergologia*. 7: 199-208, 2004.
- Rizzello V, Bonaccorsi I, Dongarr`a ml et al. Role of Natural Killer and Dendritic Cell Crosstalk in Immunomodulation by Commensal Bacteria Probiotics. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011: Article ID 473097, 10 pages, 2011.

- Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 42(1): 1-16, 2006.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes CM et al. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol. Rev.* 90: 859–904, 2010.
- Souza ME, Pereira PCM. Microbiota intestinal de indivíduos que sofreram acidente ocupacional com materiais biológicos e que realizaram profilaxia anti-retroviral. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 40(6): 653-56, 2007.
- Souza FS, Cocco RR, Sarni ROS, Mallozi MC, et al. Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. *Rev. Paul. Pediatr.* 28(1): 86-97, 2010.
- Tannock GW. The normal microflora: an introduction. In: Tannock GW, ed. *Medical importance of normal microflora*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 1-23, 1999.
- Toivanen P, Vaahtovuori J, Eerola E. Influence of major histocompatibility complex on bacterial composition of fecal flora. *Infect. Immun.* 69: 2372-7, 2001.
- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. *Microbiologia*. Porto Alegre: Artmed, 1998.