

Brazilian Journal of —
**HEALTH AND
PHARMACY**

Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais
Volume 03, Número 02, 2021



A diversidade de atuação profissional no espectro de trabalho do farmacêutico é vasta. Segundo a Resolução do CFF nº 572, de 25 de abril de 2013, existem 135 especialidades farmacêuticas reconhecidas como áreas de atuação desse profissional no Brasil. Tanta diversidade, além de refletir sobre o exercício do ofício e possibilitar a inserção do farmacêutico em diversos setores, influencia também sobre a produção científica farmacêutica, que transita das pesquisas de bancada até aquelas que envolvem tecnologias leves em saúde, como a clínica e a gestão. Com isso, a pesquisa no universo farmacêutico corrobora para o avanço no estado da arte em relação às especialidades farmacêuticas e outras áreas por elas tangenciadas.

Isso posto, nesta edição da *Brazilian Journal of Health and Pharmacy* o leitor terá a oportunidade de vivenciar a diversidade da pesquisa envolvendo algumas das especialidades farmacêuticas e áreas correlatas. O primeiro artigo apresenta resultados de uma revisão bibliográfica sobre a atividade antitumoral do veneno de escorpião e dos seus peptídeos isolados, das técnicas de isolamento, purificação e de outras atividades biológicas atribuídas a esse produto natural. No segundo artigo, discute-se as mudanças realizadas nas drogarias da cidade de Ubá, Minas Gerais, para adequarem à nova realidade imposta pela pandemia da Covid-19 e as dificuldades observadas pelos farmacêuticos no cumprimento dos protocolos de segurança. O terceiro estudo, por sua vez, trata sobre o uso abusivo de benzodiazepínicos, as ideações suicidas e as tentativas de autoextermínio a partir da realidade experimentada por profissionais da saúde em Alvorada de Minas, um pequeno município do estado. Por fim, o quarto estudo, também de revisão da literatura, relaciona as principais plantas medicinais usadas pela população brasileira para o tratamento da insônia, analisando a eficácia, segurança e uso dessas estratégias terapêuticas.

Esperamos que os resultados apresentados nesses estudos extrapolem as páginas virtuais desta edição da *Brazilian Journal of Health and Pharmacy* e sirvam para o aperfeiçoamento da *praxis* do farmacêutico e de outros profissionais de saúde, com impacto sobre a qualidade de vida do indivíduo, da família e da comunidade. Boa leitura!

Tiago Marques dos Reis

Comitê editorial

EQUIPE EDITORIAL

EDITOR CHEFE

Andrea Grabe Guimarães

Universidade Federal de Ouro Preto

EQUIPE EDITORIAL

André de Oliveira Baldoni

Universidade Federal de São João del-Rei

Andrea Grabe Guimarães

Universidade Federal de Ouro Preto

Carla Penido Serra

Universidade Federal de Ouro Preto

Farah Maria D. Chequer Baldoni

Universidade Federal de São João del-Rei

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento

Universidade Federal de Ouro Preto

Tiago Marques dos Reis

Universidade Federal de Alfenas

REVISORES

Alessandra Ésther de Mendonça

Universidade Federal de Juiz de Fora

Ana Paula Venuto Moura

Universidade Estadual de Montes Claros

Elza Conceição de Oliveira Sebastião

Universidade Federal de Ouro Preto

Glenda Nicioli da Silva

Universidade Federal de Ouro Preto

Larissa Helena Lobo Torres Pacheco

Universidade Federal de Alfenas

Leonardo Meneghin Mendonça

Universidade Federal de Juiz de Fora

Maria Elvira Poleti Martucci

Universidade Federal de Ouro Preto

Renê Oliveira do Couto

Universidade Estadual da Paraíba

Rondinelle Gomes Pereira

Faculdade Pitágoras de Governador Valadares

Sayonara Maria Lia Fook

Universidade Estadual da Paraíba

Thays Santos Mendonça

Centro universitário UNA de Bom Despacho - MG

Yara Alvarenga Drumond

Prefeitura Municipal de Betim/Secretaria Municipal de Saúde

**CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA
DE MINAS GERAIS**

DIRETORIA CRF/MG – GESTÃO 2020/2021

Júnia Célia de Medeiros

Presidente

Márcia Cristina de Oliveira Alfenas

Vice-presidente

Leandro Catarina Leal

Secretário-geral

Christian Francisco De Matos

Diretor Tesoureiro

SECRETARIA ADMINISTRATIVA

Maria Cláudia Moreira de Faria

Waltovânio Cordeiro de Vasconcelos

COMUNICAÇÃO

Margarida Oliveira

DESIGN

Héllen Cota Torres

Sâmia Araújo - Estagiária

1

Atividades biológicas e ação antitumoral de peptídeos isolados do veneno de escorpião do gênero *Tityus*: uma revisão

Biological activities and antitumor of the peptides from scorpion venom of the *Tityus* genera: a review

RODRIGO M. VIANA; PRISCILLA DA S. GOULART; ALINE C. DUARTE; SEBASTIAN RINALDI*

15

O farmacêutico na linha de frente ao combate a pandemia por COVID-19: medidas de prevenção adotadas pelas drogarias do centro de Ubá-MG.

The pharmacist on the front lines to combat the COVID-19 pandemic: challenges encountered in drug stores in downtown Ubá-MG.

BRUNA A. CRUZ; LUANA L. FERNANDES; PATRICK S. NASCIMENTO; RAFAELLY A. COSTA; CÉSAR A. CANESCHI*

25

Uso indevido de benzodiazepínicos, tentativas e ideias suicidas: reflexões a partir da prática.

Improper use of benzodiazepines, attempts and suicidal ideations: reflections from practice

MARIA TEREZA N. AGRELLO^{1*}; GEUBER G. P. TAVARES²; ALISSON J. RIBAS³

35

Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em insônia: uma revisão bibliográfica

Use of medicinal plants and herbal medicines in insomnia: a literature review

LEONARDO VASCONCELOS FAGOTTI ROGÉRIO¹; JULIANA CARVALHO RIBEIRO^{2*}

Atividades biológicas e ação antitumoral de peptídeos isolados do veneno de escorpião do gênero *Tityus*: uma revisão

*Biological activities and antitumor of the peptides from scorpion venom of the *Tityus* genera: a review*

Rodrigo M. Viana; Priscilla da S. Goulart; Aline C. Duarte; Sebastian Rinaldi*

Centro Universitário UNIABEU, Belford Roxo, Rio de Janeiro, Brasil

Autor correspondente: Prof. MSc. Sebastian Rinaldi. Nº ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0926-2117>
Departamento de Farmácia – UNIABEU Campus Belford Roxo - R. Itaiara, 301 - Centro CEP 26113-400
Email: farmabeu.2011@gmail.com | Telefone: +55 21 96475-9455

Citar: Viana R M.; Goulart P S.; Duarte A C; Rinaldi S. Atividades biológicas e ação antitumoral de peptídeos isolados do veneno de escorpião do gênero *Tityus*: uma revisão. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 2, p. 1-14, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.2-1>

Data de Submissão: 13/12/2020; Data do Aceite: 20/04/2021

RESUMO

Os produtos naturais têm sido estudados quanto ao seu potencial farmacológico e, entre estes, destacam-se as enzimas, toxinas e peptídeos presentes nos venenos de escorpiões, cuja atividade biológica e o mecanismo de ação vem sendo cada vez mais investigados contra diferentes tipos de doenças, em especial, o câncer. Escorpiões pertencentes ao gênero *Tityus* são amplamente distribuídos no Brasil, devido a sua fácil adaptação ao ambiente, sendo responsável pela principal causa de escorpionismo no país. Neste contexto, a capacidade terapêutica de peptídeos encontrados no veneno de escorpião do gênero *Tityus*, que vem sendo alvo de inúmeros estudos experimentais pré-clínicos até o momento, foi compilada nesta revisão bibliográfica. Especialmente, quanto aos dados descritos acerca do potencial farmacológico de substâncias presentes nas toxinas de espécies deste gênero contra células cancerosas. Diferentes Bases Científicas foram utilizadas para a busca da e não houve restrição quanto à data de publicação, a fim de ampliar ao máximo o espectro da pesquisa, e conhecer o histórico da pesquisa científica sobre o tema. Os resultados mostram que, a partir do veneno de escorpiões do gênero *Tityus*, onze peptídeos já foram isolados e testados em diferentes linhagens tumorais, bem como outras oito substâncias não descritas pelos autores. Todas as substâncias testadas mostraram-se ativas contra os tumores sem danos às células normais. Ainda são necessárias inúmeras etapas até que seja possível o tratamento de pacientes oncológicos com essas toxinas, as quais são promissoras devido à sua bioseletividade, podendo contribuir futuramente para uma terapia anticâncer.

Palavras-chave: Atividade antitumoral; Veneno de escorpião; Peptídeos; *Tityus* sp.

ABSTRACT

Natural products have been studied for their pharmacological potential and, among these, enzymes, toxins and peptides in scorpion venoms stand out, whose biological activity and mechanism of action are being increasingly investigated against different types of diseases, in particular, cancer. Scorpions belonging to the *Tityus* genus are widely distributed in Brazil, due to their easy adaptation to the environment, being responsible for the main cause of scorpionism in the country. In this context, the therapeutic capacity of peptides found in the scorpion venom of

the genus *Tityus*, which has been the subject of numerous preclinical experimental studies so far, has been compiled in this bibliographic review. Especially, regarding the data described the pharmacological potential of substances present in the toxins of species of this genus against cancer cells. Different scientific databases were used to search the bibliography and there was no restriction on the data to be published, to increase the research spectrum as much as possible, and to know the history of scientific research on the subject. The results showed from the genus *Tityus* venom scorpions, eleven peptides have already been delivered and tested in different tumor strains, as well as eight other substances not described by the searched authors. All the substances tested were shown to be active in different ways against tumors, but without damage to normal cells. Numerous steps are still necessary until the treatment of cancer patients with these toxins is possible, which are promising due to their selectivity, and may contribute in the future to a more effective anticancer therapy.

Keywords: Antitumor activity; Scorpion venom; Peptides; *Tityus* sp.

INTRODUÇÃO

Os produtos de origem natural vêm contribuindo para a obtenção de compostos orgânicos de interesse medicinal e econômico. Entre estes podem ser citados a penicilina, extraída de fungo do gênero *Penicillium*; a quinina, um alcalóide extraído das cascas de cinchona utilizado como único tratamento de malária, que serviu de protótipo para outros fármacos antimaláricos disponíveis atualmente. A morfina foi o primeiro fitofármaco narcótico, extraído de *Papaver somniferum*, também conhecida como ópio, do qual também são extraídos a codeína e a papaverina, outros dois alcaloides tropânicos utilizados como medicamentos. O captopril, um agente anti-hipertensivo inibidor da enzima conversora de angiotensina, derivado do fator potencializador da bradicinina encontrado no veneno de *Bothrops jararaca*, endêmica do cerrado brasileiro. O paclitaxel, um diterpeno que apresenta excelente atividade antitumoral extraído das cascas de *Taxus brevifolia* (PINTO, 1995; VIEGAS et al., 2006; ALTMANN, GERTSCH, 2007; LAMEU, 2009).

Neste contexto, atualmente, diversas substâncias oriundas de fontes naturais tais como algas, corais

e diferentes espécies de animais peçonhentos vem sendo estudadas quanto ao seu potencial farmacológico. Sob o mesmo ponto de vista, inúmeras pesquisas vêm mostrando a iminente capacidade terapêutica de peptídeos encontrados no veneno de escorpião para o tratamento de diversos tipos de doenças, entre elas, o câncer. Os escorpiões são animais invertebrados da Classe Arachnida com mais de 1.500 espécies com distribuição universal. Esses animais apresentam um órgão específico para a inoculação do veneno em suas vítimas, por isso, são denominados peçonhentos (FET et al., 2000; PRENDINI, WHEELER, 2005). No Brasil escorpiões do gênero *Tityus* são os mais encontrados, com 54 espécies distribuídas por todo o território principalmente nas regiões norte e nordeste. As diferentes espécies deste gênero compreendem a principal causa de escorpionismo no país, sendo considerados os escorpiões de maior importância médica (BRAZIL, PORTO, 2010). Assim, o veneno desses animais (ou aracnídeos) vêm sendo testados em diferentes parte do mundo quanto ao potencial farmacológico frente a linhagens de células tumorais.

O estudo realizado por D'Suze e colaboradores (2010) confirmou a capacidade apoptogênica em células tumorais da mama induzidas por peptídeos do veneno de *T. discrepans*. Em outro trabalho realizado por Guo e colaboradores (2013), foram isolados dois peptídeos (FtoxG-50 e F3) do escorpião amarelo brasileiro (*T. serrulatus*) que demonstraram atividade antiproliferativa contra carcinoma escamoso humano (NCI-H157), adenocarcinoma pulmonar humano (NCI-H838), adenocarcinoma da próstata (PC-3), carcinoma da mama humana (MCF-7) e glioblastoma humano (U251).

Lyons e colaboradores (2002) constataram que uma toxina presente no escorpião-amarelo (*Leiurus quinquestriatus*) demonstrou eficácia "in vitro" em linhagens de glioma, meduloblastoma, câncer de próstata, câncer intestinal e sarcoma, a partir da indução da apoptose e inibição do crescimento dessas células tumorais. Um outro estudo demonstrou a atividade antiproliferativa, citotóxica e apoptogênica de uma proteína de alto peso molecular isolado do veneno do escorpião indiano (*Heterometrus bengalensis*) (GUPTA et al., 2007). Segundo Shuster e colaboradores (2002), a enzima hialuronidase, purificada a partir do veneno do escorpião vermelho chinês (*Buthus martensi*), apresentou atividade para uma linhagem de células de câncer de mama humano.

Diante dos fatos acima citados, e tendo em vista os esforços da ciência para aprimorar a eficiência terapêutica no combate ao câncer, o tema tratado neste estudo é relevante porque mostra a possibilidade de tratamentos mais eficazes e com menor dano aos pacientes, devido a biosseletividade das substâncias presentes no veneno de escorpião. Sendo assim, esse tema contribui de maneira significativa para a formação do profissional farmacêutico, que contribui para o avanço da ciência através

de pesquisas em busca de novos fármacos visando a eficácia nos tratamentos de diversas doenças, incluindo o câncer. O objetivo deste estudo foi, a partir de uma revisão bibliográfica, investigar a atividade antitumoral do veneno de escorpião, bem como a dos seus inúmeros peptídeos já isolados, verificar as principais técnicas de isolamento e purificação desses peptídeos e conhecer outras atividades biológicas atribuídas a esse produto natural.

MÉTODO

Este é um estudo de revisão bibliográfica apresentando uma abordagem descritiva dos aspectos abordados. O conteúdo reunido foi obtido a partir de artigos científicos, monografias, dissertações de Mestrado, Teses de Doutorado, bem como livros técnicos concernentes ao tema.

As Bases Científicas utilizadas para a busca da bibliografia foram Google Acadêmico, Periódicos Capes, NCBI, PubMed, Science Direct e Scielo, além de *websites* oficiais relacionados ao assunto tais como "World Health Organization – WHO"; "Ministério da Saúde - MS" e "Instituto Nacional do Câncer – INCA". Os descritores utilizados para a busca ("Veneno de escorpião"; "atividade antitumoral do veneno de escorpião do gênero *Tityus*"; "Efeitos biológicos do veneno de escorpião"; "Escorpiões no Brasil" e "Estudo sobre escorpiões no mundo") foram escritos tanto em português quanto em inglês. Durante a pesquisa bibliográfica não foi feita nenhuma restrição quanto à data de publicação, a fim de ampliar ao máximo o espectro do estudo e conhecer o histórico da pesquisa científica sobre o tema.

O programa Excel® foi utilizado como ferramenta de auxílio tanto para realizar as análises estatísticas, que originaram os gráficos, quanto para a comparação e ordenação dos dados tabelados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As dimensões continentais do Brasil acrescida ao fato de que a maior parte do território está situado na zona tropical faz com que o país tenha uma grande variedade de climas. Além disso, os diferentes solos e formações vegetacionais refletem na grande capacidade de adaptação e sobrevivência de espécies, como por exemplo os escorpiões. As espécies dos gêneros *Tityus*, *Isometrus*, *Centruroides*, *Bothriurus* e *Euscorpis* se adaptam a qualquer tipo de ambiente em que encontram alimento e abrigo, inclusive em áreas urbanizadas. O número de espécies de escorpiões descritas no Brasil é crescente e sabe-se que em 1915 foram registradas cerca de 40 espécies. Após quase um século, esse número mais que triplicou e passou para aproximadamente 131 espécies distribuídas em 23 gêneros até 2010 (Fig.1), representando em torno de 9% da diversidade mundial (BRAZIL, PORTO, 2010).

A elevada riqueza de espécies de escorpião no Brasil está concentrada nas regiões Norte e Nordeste, no qual o estado do Amazonas acumula o maior número com 38 espécies. O gênero *Tityus*

apresenta o maior número de espécies no país, ao todo são 54 espécies descritas até o momento. A distribuição geográfica do gênero *Tityus* na escorpiofauna brasileira é bem ampla, devido a sua fácil adaptação inclusive no meio urbano (BRAZIL, PORTO, 2010). As regiões Norte e Centro-Oeste abrigam o maior número de espécies desse gênero, entretanto, a região Nordeste é responsável pelo maior número de casos de escorpionismo, com mais de 447 mil casos registrados entre os anos 2000 e 2017. O Escorpião-amarelo (*T. serrulatus*) é o principal alvo de investigações científicas, devido ao potencial tóxico de seu veneno que está correlacionado com os casos de acidente escorpionico. Esta espécie representa a maior preocupação e importância em saúde pública em função do maior potencial de gravidade do envenenamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Atividades biológicas do veneno de escorpiões

O veneno de escorpião é composto por diferentes substâncias incluindo algumas enzimas tais como acetilcolinesterases, hialuronidases, fosfolipases e enzimas proteolíticas, além de íons e peptídeos de baixo peso molecular. As interações desses

Figura 1. Espécies de escorpiões por gêneros encontrados no Brasil (adaptado de Brazil, Porto 2010)

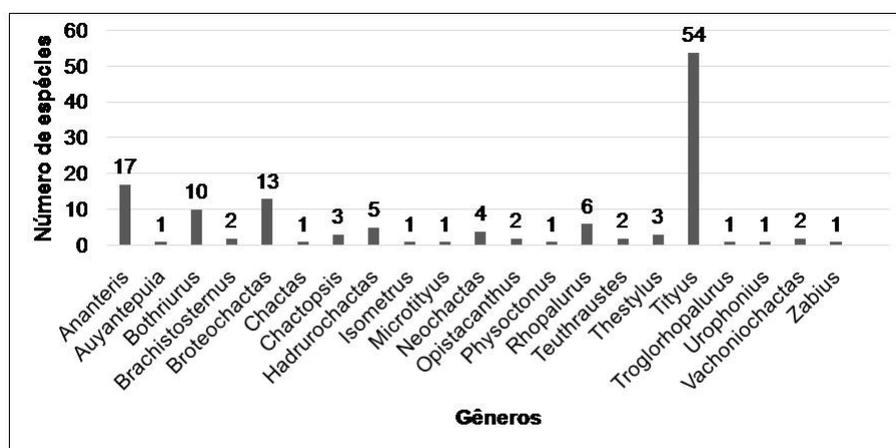


Figura 1. Espécies de escorpiões por gêneros encontrados no Brasil.

peptídeos com diferentes linhagens de células tumorais foram objeto de diferentes estudos, os quais corroboraram para as atividades citotóxicas. Venâncio e colaboradores (2013) analisaram enzimas específicas presentes no veneno de escorpiões brasileiros (*T. serrulatus*, *T. bahiensis* e *T. stigmurus*) e confirmaram a presença de hialuronidases nas três espécies estudadas. As hialuronidases, originalmente denominadas como fatores de espalhamento, são enzimas que potencializam a toxicidade do veneno no organismo. Desta forma elas promovem a perda da integridade da matriz extracelular em tecidos conjuntivos, aumentando a permeabilidade das toxinas e contribuindo para o envenenamento sistêmico. O estudo analisou o potencial dos antivenenos brasileiros disponibilizados pelo Instituto Butantam, e confirmou que o antiveneno antiescorpiônico foi capaz de neutralizar as enzimas proteolíticas das três espécies testadas.

Um estudo foi realizado para avaliar a indução de eventos inflamatórios cerebrais causada pela "Tityus serrulatus Toxin" (TsTX) isolada do veneno de *T. serrulatus*. O trabalho demonstrou que a cascata pró-inflamatória é ativada pela despolarização dos canais de sódio voltagem-dependentes após a ligação da toxina ao próprio canal. A resposta imune inerente ao evento inflamatório desencadeia um aumento significativo no número de leucócitos ativados, os quais liberam ânions superóxido, prováveis responsáveis pela leucocitose em envenenamento grave por escorpiões. Além disso, um aumento significativo nos níveis cerebrais de uma citocina pró-inflamatória, a TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha inhibitors) foi observado após 4, 8 e 12h, em todos os ratos injetados com TsTX, em comparação com o grupo de controle (FRAGA et al., 2015).

Uma observação mais recente feita por Cajado-Carvalho e colaboradores (2017) identificou que os níveis de atividade proteolítica do veneno de *T.*

serrulatus são potenciais marcadores de toxicidade para essa espécie, e que não há correlação estatisticamente significativa entre a dose letal mediana (DL50) e a atividade da enzima hialuronidase. O resultado do estudo foi que quanto maior o nível de proteínas proteolíticas presentes no veneno de escorpião, menor será o valor de DL50.

Machado (2016) avaliou a atividade biológica de um novo peptídeo presente no veneno de *T. stigmurus*. O chamado TistH (*T. stigmurus Hypotensin*) é um peptídeo composto por uma sequência de 25 resíduos de aminoácidos com característica estrutural típica de peptídeos potenciadores de bradicinina. A substância apresentou atividade antimicrobiana com concentração inibitória mínima de 128 $\mu\text{g/ml}$ contra cepas de *Candida albicans*, *C. tropicalis* e *Aspergillus flavus*. Além disso, foi avaliado o efeito cardiovascular desse peptídeo em ratos normotensos, em que o TistH foi capaz de potencializar a ação hipotensora de bradicinina e induzir um efeito vasorrelaxante independente da enzima conversora de angiotensina. A baixa citotoxicidade e a multifuncionalidade de TistH o torna um peptídeo bioativo candidato a utilização como agente farmacológico. Semelhante a isso, El-Bitar e colaboradores (2015) avaliaram a atividade antimicrobiana de venenos brutos de cinco espécies de escorpiões egípcios (*Leiurus quinquestriatus*, *Androctonus amoreuxi*, *A. australis*, *A. bicolor* e *Scorpio maurus palmatus*). Os venenos apresentaram atividades contra o vírus da Hepatite C (HCV), os quais *S. maurus palmatus* e *A. australis* apresentaram atividade anti-HCV, com IC_{50} sendo $6,3 \pm 1,6$ e $88,3 \pm 5,8$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, comprovando a atividade antiviral do veneno das espécies estudadas.

Gupta e colaboradores (2007) relataram o efeito antiproliferativo e apoptogênico induzidos pelo veneno de *Heterometrus bengalensis* contra a linhagem leucêmica humana U937 e K562. A molécula de interesse foi purificada e denominada

Bengalin, uma proteína inédita de 72 KDa que apresentou IC₅₀ de 3,7 mg/mL e 4,1 mg/mL para as linhagens U937 e K562, respectivamente, sem promover alterações nos linfócitos humanos normais. Além disso, Bengalin causou perda no potencial de membrana celular e clivagem induzida por polimerase. Outra descoberta apontou a inibição celular e indução de apoptose em células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) e de câncer de mama (MCF-7.66,63) causada pelo veneno de *Odontobuthus doriae*. De forma semelhante, o veneno de *Androctonus crassicauda* foi rastreado quanto à citotoxicidade nas mesmas células tumorais do estudo anterior. Da mesma forma, o veneno de *A. crassicauda* causou supressão do crescimento celular pela inibição do ciclo celular na fase de síntese do DNA (ZARGAN et al., 2011).

Atividade antitumoral e linhagens celulares testadas com o veneno de escorpiões

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por 9,6 milhões de mortes somente em 2018 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL

DE SAÚDE, 2019). Tendo em vista a importância da descoberta de novos agentes terapêuticos com maior eficácia e melhor adesão ao tratamento antineoplásico, diversos estudos utilizando recursos naturais no tratamento antitumoral vêm sendo publicados. O veneno de escorpião é uma fonte alternativa natural de produtos biológicos que vem sendo utilizada em várias condições fisiopatológicas, como doenças cardiovasculares (GEORGINA et al., 2010), síndrome da imunodeficiência adquirida (CHEN et al., 2012), gliomas (WANG, YOUNG-HUA, 2005) e câncer de mama (ZARGAN et al., 2010). Os mecanismos antitumorais do veneno de escorpião envolvem efeitos apoptogênicos e antiproliferativos direcionados às células cancerosas (ZARGAN et al., 2011). Em resumo, os efeitos anticâncer dos venenos de escorpião e de suas toxinas foram relatadas para várias espécies de escorpiões e em diferentes tipos de câncer, em ambientes "in vitro" e "in vivo". Venenos de escorpião com propriedades anticâncer e as respectivas substâncias identificadas estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Espécies estudadas e suas respectivas substâncias isoladas com potencial anticâncer e linhagens celulares testadas.

Espécies	Substâncias	Linhagem celular/ tipo de câncer	Referências
<i>Androctonus aeneas</i> (escorpião norte-africano)	BmK AGAP	Carcinoma da próstata humana (PC-3), adenocarcinoma de pulmão humano (NCI-H460), e carcinoma da mama humana (MDA-MB-435s)	DU et al., 2015.
<i>Androctonus amoreuxi</i>	BmK AGAP-SYPU2	Adenocarcinoma da próstata (PC-3)	AKEF et al., 2017.
<i>Androctonus australis hector</i>	NE	Células de câncer de pulmão humano NCI-H358.	BÉCHOHRA et al., 2016.
<i>Androctonus mauritanicus</i>	NE	Linhas celulares de câncer de próstata (IC50 4,4-7,8 µM)	ALMAAYTAH, ALBALAS, 2014.
<i>Buthus martensi</i> (escorpião dourado)	NE	NE	CUI et al., 2010.

Espécies	Substâncias	Linhagem celular/ tipo de câncer	Referências
<i>Buthus martensi</i> (escorpião dourado)	NE	Tumor de ascite de Ehrlich e modelos de fibrossarcoma S-180 in vivo	SHAO et al., 2014.
<i>Buthus martensii</i> (Escorpião vermelho chinês)	BmK AGAP	Sarcoma fibro de rato, tumor de ascites de Ehrlich, células de glioma SHG-44	LIU et al., 2002; LIU et al., 2003; CUI et al., 2015; CAO et al., 2010; ZHAO et al., 2011.
<i>Buthus martensii</i> (Escorpião vermelho chinês)	BmKCT	Células de glioma SHG-44, glioma	ZENG et al., 2000; FU et al., 2007; FAN et al., 2010.
<i>Centruroides margaritatus</i>	Magatoxina	Adenocarcinoma de pulmão humano A549	JANG et al., 2011.
<i>Heterometrus bengalensis</i> (Escorpião preto Indiano)	Bengalina	Células U937 e K562 leucêmicas humanas	GUPTA et al., 2007; GUPTA et al., 2010.
<i>Leiurus quinquestriatus</i> (Escorpião amarelo da Palestina)	Charybdotoxina	Fibroblastos NIH3T3 e células de melanoma humano	SCHWAB et al., 1999.
<i>Leiurus quinquestriatusno</i>	Mauriporin	Carcinoma de pele (NF-κB)	AI-ASMARI, KHAN, 2016.
<i>Mesobuthus tamulus</i>	Iberiotoxina	Células de câncer de mama MCF-7	BLOCH et al., 2006
<i>Pandinus imperator</i>	Pantinina	Linhas celulares tumorais MDA-MB-231 (adenocarcinoma da mama) e DU - 145 (adenocarcinoma da próstata)	CRUSCA et al., 2018.
<i>Tityus discrepans</i>	Neopladina 1 e 2	Linha celular de câncer de mama SKBR3	D'SUZE et al., 2010.
<i>Tityus serrulatus</i> (escorpião-amarelo brasileiro)	FtoxG-50 e F3	Carcinoma escamoso humano (NCIeH157), adenocarcinoma pulmonar humano (NCIeH838), adenocarcinoma da próstata (PC-3), carcinoma da mama humana (MCF-7) e glioblastoma humano (U251)	GUO et al., 2013.

NE – Não Especificado

Atividade antitumoral do veneno de escorpiões do gênero *Tityus*

Diferentes mecanismos de ação já foram identificados para peptídeos isolados a partir do veneno de escorpiões do gênero *Tityus* (Tab. 2) quando testados contra linhagens tumorais.

Tabela 2. Substâncias já isoladas do veneno de escorpiões do gênero *Tityus*, as atividades antitumorais testadas e os métodos analíticos utilizados.

Referência	Substância	Método Analítico	Tipo de célula	Linhagem tumoral	Tipo de atividade antitumoral
GUO et al., 2013	TsAP-1	CLAE + EM-ES	CEH; ACPu; ACPr CM GH	NCleHI57 NcleH818 PC-3 MCF-7 U251	antiproliferativa
	TsAP-2	CLAE + EM-ES	CEH; ACPu; ACPr CM GH	NCleHI57 NcleH818 PC-3 MCF-7 U251	antiproliferativa
	TsAP-S1	CLAE + EM-ES	CEH; ACPu; ACPr CM GH	NCleHI57 NcleH818 PC-3 MCF-7 U251	antiproliferativa
	TsAP-S2	CLAE + EM-ES	CEH; ACPu; ACPr CM GH	NCleHI57 NcleH818 PC-3 MCF-7 U251	antiproliferativa
D'SUZE et al., 2010	Neopladina 1	Cromatografia analítica de fase reversa	NM RM	SKBR3 MA104	Indutor de apoptose e necrose
	Neopladina 2	Cromatografia analítica de fase reversa	NM RM	SKBR3 MA104	Indutor de apoptose e necrose
OLVERA et al., 2016	Rneo2a	NE	NM RM	SKBR3 MA104	Indutor de apoptose e necrose
	Rneo2k	NE	NM RM	SKBR3 MA104	Indutor de apoptose e necrose
PARENTE, 2017	StigA3	NE	ACRH MM ACCH ACPH	ATCC B16 HeLa PANc	Antiproliferativa
	StigA4	NE	ACRH MM ACCH ACPH	ATCC B16 HeLa PANc	Antiproliferativa
DUZZI, 2018	TsP4	CLAE + EM-ES	NE	NE	Antiproliferativa
MENDES et al., 2018	NE	NE	MM	SK-MEL-188	Carreador intranuclear
	NE	NE	CF	HEP G2	Carreador intranuclear
	NE	NE	ACCR	CACo-2	Carreador intranuclear
	NE	NE	CM	MDA-MB-231	Carreador intranuclear
	NE	NE	ACA	A549	Carreador intranuclear
	NE	NE	CP	DU 145	Carreador intranuclear
OLIVEIRA et al., 2019	NE	NE	CH	HPV-16	Indutor de apoptose
	NE	NE	ACCH	HeLa	Indutor de apoptose

NE – Não Especificado; **ACA** – Adenocarcinoma Alveolar; **ACCH** – Adenocarcinoma cervical humano; **ACCR** – Adenocarcinoma Colorretal; **ACPH** – Adenocarcinoma de pâncreas humano; **ACPr** – Adenocarcinoma de Próstata; **ACPu** – Adenocarcinoma de Pulmão; **ACRH** – adenocarcinoma renal humano; **CEH** – Carcinoma Escamoso Humano; **CF** – Câncer de Fígado; **CH** – Carcinoma Humano; **CM** – Carcinoma de Mama; **CP** – Câncer de Próstata; **GH** – Glioblastoma Humano; **NM** – Neoplasia de mama; **MM** – Melanoma murino; **RM** – Rim de Macaco.

Em um trabalho realizado por Guo e colaboradores (2013) foram caracterizados dois peptídeos (TsAP-1 e TsAP-2) presentes no extrato liofilizado do veneno do escorpião-amarelo (*T. serrulatus*). Os peptídeos foram purificados a partir de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e identificados a partir das fragmentações de suas massas moleculares caracterizadas por Espectrometria de Massas por Ionização em Eletrospray (EM-ES). Os peptídeos foram testados em cinco diferentes linhagens de células tumorais, sendo elas carcinoma escamoso humano (NClcH157), adenocarcinoma de pulmão (NClcH818), adenocarcinoma de próstata (PC-3), carcinoma de mama (MCF-7) e glioblastoma humano (U251). Foi realizado o teste de viabilidade celular com reagente tetrazólio a fim de identificar o potencial efeito antiproliferativo dos peptídeos em cada tipo de célula neoplásica. O estudo apontou a inibição da proliferação das células H157 e H838 pelo peptídeo TsAP-1, com as concentrações mínimas inibitórias (IC_{50}) de 55,9 mM e 52,5 mM, respectivamente, ao passo que o peptídeo TsAP-2 foi capaz de inibir todas as linhagens de células, com IC_{50} de 4,1 mM (H157), 11,0 mM (H838), 6,4 mM (MCF-7), 13,3 mM (PC3) e 15,4 mM (U251). No mesmo trabalho, foram sintetizados dois novos peptídeos (TsAP-S1 e TsAP-S2) análogos aos identificados no escorpião-amarelo. Esses peptídeos também foram purificados por CLAE e as estruturas químicas confirmadas por EM. Ambos os análogos foram capazes de inibir a proliferação de todas as linhagens tumorais, no qual o TsAP-S1 apresentou uma capacidade potencializada em mais de 30 vezes para as células H157 e H838, se comparado ao peptídeo natural, ao passo que o TsAP-S2 apresentou um aumento potencial discreto (GUO et al., 2013).

Já era conhecida a atividade citotóxica do veneno de escorpião em linhagens tumorais de carcinoma de mama humano, entretanto, dois novos peptídeos, neoplantina 1 e neoplantina 2, presentes no veneno

de *Tityus discrepans*, foram capazes de inibir células neoplásticas de mama (SKBR3) de forma seletiva, sem demonstrar toxicidade significativa para linhagens de células normais. O estudo "in vitro" utilizou linhagens normais do rim de macaco (MA104) para comparar o potencial efeito tóxico dos peptídeos com células neoplásticas. As frações testadas dos dois peptídeos foram capazes de causar apoptose e necrose das células SKBR3. As neoplantinas 1 e 2 se ligam a membrana celular e induzem a expressão de um gene (FasL) capaz de desencadear a morte celular programada. O estudo demonstrou que os efeitos apoptogênicos das neoplantinas são significativamente maiores que o efeito dos alcalóides antitumorais paclitaxel e vimblastina. Além disso, o estudo apontou que os efeitos citotóxicos dos peptídeos foram realizados em sinergismo molecular, apresentando efeito desprezível se aplicados separadamente. Os peptídeos foram obtidos após fracionamento do extrato liofilizado por cromatografia em coluna, utilizando *Sephadex* como fase estacionária, seguido de purificação em cromatografia analítica de fase reversa. A determinação da morte celular foi feita por microscopia de epifluorescência usando corantes de ligação do DNA (D'SUZE et al., 2010).

Ao passo que novos peptídeos vêm sendo identificados e explorados quanto ao potencial farmacológico, observa-se a necessidade de otimização das metodologias de extração e purificação, devido ao baixo rendimento obtido dessas substâncias. Um estudo realizado por Olvera e colaboradores (2016) desenvolveram uma técnica biotecnológica para obtenção de peptídeos presentes no veneno de *T. discrepans*, previamente identificados por D'Suze (2010). O peptídeo neoplantina 2 (Neo2) foi clonado a partir do DNA do escorpião sequenciado por PCR, usando iniciadores complementares para a sequência de nucleotídeos que codificam o terminal N de Neo2 nativo. A expressão ativa de Neo2 foi obtida pela bactéria *Escherichia coli*. Foram obtidas

onze isoformas de Neo2 recombinante, das quais apenas as isoformas Rneo2a e Rneo2k foram capazes de induzir a morte de células cancerosas. O estudo apontou a importância da aplicação da biotecnologia para a otimização na produtividade desses peptídeos de interesse farmacológico e também demonstrou uma atividade atrativa dessas isoformas recombinantes se comparadas ao peptídeo nativo.

A utilização de rotas sintéticas, previamente sugeridas por modelagem molecular, vêm sendo alvo de estudos quanto à busca por novos peptídeos com potencial anticâncer. Parente (2017) sintetizou peptídeos análogos aos encontrados na espécie *T. stigmurus*. No estudo, foram sintetizados 31 peptídeos, dos quais apenas StigA3 e StigA4 demonstraram elevada atividade antiproliferativa em linhagens celulares cancerosas. A citotoxicidade foi avaliada pelo método MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazolium]} utilizando as linhagens neoplásicas de adenocarcinoma renal humano (ATCC), melanoma murino (B16), adenocarcinoma cervical humano (HeLa) e adenocarcinoma de pâncreas humano (Panc). Os dois peptídeos testados apresentaram maior atividade antitumoral para a célula HeLa, com uma média de 85% de redução da viabilidade, enquanto a Stigmurina (peptídeo constitutivo de *T. stigmurus*) foi capaz de reduzir a viabilidade destas células em aproximadamente 70% na dose mais alta. Os peptídeos análogos e a Stigmurina não revelaram diferença quando testados nas células cancerosas B16 e Panc.

A disseminação tumoral no organismo humano depende de uma produtiva migração celular invasiva. Esse mecanismo utiliza a matriz extracelular como substrato para as células se moverem até atingir um sítio secundário. A degradação dessa matriz é realizada pela peptidase, enzima que cliva ligações peptídicas. Outro mecanismo de

migração tumoral é feito pela mesma enzima em um processo indireto, em que ocorre ativação de outras peptidases, gerando fragmentos bioativos que por sua vez, participam no processo angiogênico (NAKAHATA et al., 2009). Um trabalho desenvolvido por Duzzi (2018) apontou a inibição da peptidase por ação de um novo peptídeo isolado do veneno de *T. serrulatus*, denominado TsP4. Foram identificados nove peptídeos presentes no extrato bruto do veneno. Contudo, com exceção de TsP4, todos foram capazes de aumentar a atividade da enzima, atuando como substrato de ligação alostérica aos receptores de elastase. Desta forma, apesar de oferecerem uma excelente alternativa mais efetiva e direcionada para o tratamento do câncer, os peptídeos inibidores de peptidases ainda são pouco conhecidos.

Os medicamentos antitumorais disponíveis atualmente carecem de especificidade neoplásica, o que aumenta os seus efeitos adversos. Um estudo desenvolvido por Mendes e colaboradores (2018) analisou uma nova toxina presente no veneno de *T. serrulatus* com potencial ação carreadora de fármacos direcionada às células tumorais. O peptídeo denominado CPP-Ts é um ligante de canais de cálcio, responsável pelo aumento da despolarização de células excitáveis, o que leva ao aumento da frequência cardíaca, explicando a sintomatologia do envenenamento causado por essa espécie. Esse peptídeo é capaz de se internalizar no núcleo das células cancerosas. O mecanismo pelo qual a penetração ocorre ainda carece de investigação, mas acredita-se que o peptídeo atravesse a membrana plasmática e nuclear por transporte ativo, uma vez que essa substância possui carga negativa, o que dificulta sua interação com os lipídeos da membrana. CPP-Ts apresentou alta seletividade para as linhagens de melanoma (SK-MEL-188), câncer de fígado (HEP G2), adenocarcinoma colorretal (CACo-2), câncer de mama (MDA-MB-231), adenocarcinoma alveolar (A549)

e câncer de próstata (DU 145). A internalização celular desse peptídeo o torna uma ferramenta promissora para a administração de fármacos antitumorais, dada a sensibilidade nuclear a danos no DNA induzidos por drogas. Essa administração seletiva e com alto potencial de penetração celular pode aumentar a eficácia terapêutica de drogas carregadas por esse peptídeo e minimizar efeitos colaterais na terapia do câncer.

Oliveira e colaboradores (2019) investigaram o efeito do veneno de *T. serrulatus* (TsV) sobre as células de carcinoma escamoso humano (SiHa) e de adenocarcinoma cervical (HeLa-18), causados principalmente por dois tipos de Papiloma Vírus Humano (HPV), HPV-16 e HPV-18, respectivamente. O veneno bruto do escorpião foi utilizado em diferentes concentrações (50; 125; 250 e 500 µg/mL) apresentando um efeito citotóxico sobre as células HeLa verificado através do teste do MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina). O processo de morte celular em HeLa foi analisado por citometria de fluxo e sugere morte por caspase, segundo os autores. Além disso, a concentração máxima do veneno (500 µg/mL) também foi testada em células normais (3T3), uma linhagem não tumoral da mesma região cervical uterina em que o veneno não foi capaz de induzir a morte, sugerindo uma alta afinidade de TsV pelas células neoplásicas.

CONCLUSÕES

As ações antimicrobiana, antiviral, hipotensora, antiproliferativa e apoptogênica de substâncias presentes no veneno de escorpião já foram comprovadas em diversos estudos citados nesta revisão bibliográfica. Quanto à atividade antitumoral, até o momento, onze peptídeos isolados a partir do veneno de escorpiões do gênero *Tityus*, e mais oito substâncias não especificadas pelos autores já foram testadas contra diferentes linhagens tumorais

e mostraram-se eficazes tanto na capacidade de inibir a proliferação de células cancerosas quanto no processo de metástase. Além disso, a elevada afinidade pelas linhagens tumorais representa uma importante biosseletividade dessas substâncias isoladas a partir do veneno de escorpião. Entretanto, toda a bibliografia pesquisada refere-se a resultados de testes pré-clínicos, sendo necessário ainda um longo percurso científico até que haja um medicamento resultante desses testes e que possa ser utilizado na prática clínica.

AGRADECIMENTOS

Aos revisores deste estudo, Prof^a Dr^a Renata Correa Heinen, Prof. Dr. Antônio Neres Norberg e ao Coordenador do Curso de Farmácia da Uniabeu – Campus Belford Roxo, Prof. MSc. Aluizio Antônio de Santa Helena.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE:

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- AKEF, H.; KOTB, N.; ABO-ELMATTY, D.; SALEM, S. Anti-proliferative Effects of Androctonus amoreuxi Scorpion and Cerastes cerastes Snake Venoms on Human Prostate Cancer Cells. **Journal Of Cancer Prevention**, v. 22, n. 1, p.40-46, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.15430/jcp.2017.22.1.40>.
- AL-ASMARI A.K.; KHAN, A. Investigation of in vivo potential of scorpion venom against skin tumorigenesis in mice via targeting markers associated with cancer development. **Drug Design, Development And Therapy**, v. 10, p.3387-3397, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s113171>.
- ALMAAYTAH, A.; ALBALAS, Q. Scorpion venom peptides with no disulfide bridges: A review. **Peptides**, v. 51, p.35-45, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.10.021>.

ALTMANN, K.; GERTSCH, J. Anticancer drugs from nature natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents. **Nat. Prod. Rep.**, v. 24, n. 2, p.327-357, 2007. DOI:<http://dx.doi.org/10.1039/b515619j>.

BÉCHOHRA, L.; LARABA-DJEBARI, F.; HAMMOUDI-TRIKI, D. Cytotoxic activity of *Androctonus australis* hector venom and its toxic fractions on human lung cancer cell line. **Journal Of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 22, n. 1, p.1-15, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40409-016-0085-4>.

BLOCH, M.; OUSINGSAWAT, J.; SIMON, R.; SCHRAML, P.; GASSER, TC.; MIHATSCH, MJ.; KUNZELMANN, K.; BUBENDORF, L. KCNMA1 gene amplification promotes tumor cell proliferation in human prostate cancer. **Oncogene**, v. 26, n. 17, p.2525-2534, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1210036>.

BRAZIL, T. K.; PORTO, T. J. Os escorpiões. Salvador: Edufba, 2010.

CAJADO-CARVALHO, D.; GALVÃO, J.; KUNIYOSHI, A. K.; CARNEIRO, P. S.; LEME, A. F. P.; PAULETTI, B. A.; MARENGO, E. B.; PORTARO, F. V. *Tityus serrulatus* Scorpion Venom: In Vitro Tests and Their Correlation with In Vivo Lethal Dose Assay. **Toxins**, v. 9, n. 12, p.380-385, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/toxins9120380>.

CAO, P.; YU, J.; LU, W.; CAI, X.; WANG, Z.; GU, Z.; ZHANG, J.; YE, T.; WANG, M. Expression and purification of an antitumor-analgesic peptide from the venom of *Mesobuthus martensii* Karsch by small ubiquitin-related modifier fusion in *Escherichia coli*. **Biotechnology Progress**, v. 26, n. 5, p.1240-1244, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/btpr.433>.

CHEN, Y.; CAO, L.; ZHONG, M.; ZHANG, Y.; HAN, C. Anti-HIV-1 Activity of a New Scorpion Venom Peptide Derivative Kn2-7. **Plos One**, v. 7, n. 4, p.1-9, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034947>.

CRUSCA, E JR.; BASSO, LGM.; ALTEI, WF.; MARCHETTO, R. Biophysical characterization and antitumor activity of synthetic Pantinin peptides from scorpion venom. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Biomembranes**, v. 1860, n. 11, p.2155-2165, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2018.08.012>.

CUI, Y.; LIU, Y.; CHEN, Q.; ZHANG, R.; SONG, Y.; JIANG, Z.; WU, C.; ZHANG, J. Genomic cloning, characterization and statistical analysis of an antitumor-analgesic peptide from Chinese scorpion *Buthus martensii* Karsch. **Toxicon**, v. 56, n. 3, p.432-439, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.04.012>.

CUI, Y.; LI, S.; CHEN, Y.; HU, S.; SONG, Y.; WANG, H.; ZHAO, Y.; ZHANG, J. Investigation of the role of disulphide bond in modulating internal motions of BmK AGAP protein by molecular dynamics simulation. **Molecular Simulation**, v. 42, n. 9, p.771-775, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08927022.2015.1089994>.

D'SUZE, G.; ROSALES, A.; SALAZAR, V.; SEVCIK, C. Apoptogenic peptides from *Tityus discrepans* scorpion venom acting against the SKBR3 breast cancer cell line. **Toxicon**, v. 56, n. 8, p.1497-1505, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.09.008>.

DU, Q.; HOU, X.; WANG, L.; ZHANG, Y.; XI, X.; WANG, H.; ZHOU, M.; DUAN, J.; WEI, M.; CHEN, T.; SHAW, C. AaeAP1 and AaeAP2: Novel Antimicrobial Peptides from the Venom of the Scorpion, *Androctonus aeneas*. **Toxins**, v. 7, n. 2, p.219-237, 23 jan. 2015. DOI:<http://dx.doi.org/10.3390/toxins7020219>.

DUZZI, Bruno. Purificação e Caracterização de Peptídeos Presentes no Veneno do Escorpião *Tityus serrulatus*. 2018. 140 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biotecnologia, Instituto de Pesquisas Tecnológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

EL-BITAR, A. M.; SARHAN, M. M. H.; TAKAHARA, Y.; KOMOTO, M.; DENG, L.; MOUSTAFA, M. A.; HOTTA, H. Virocidal activity of Egyptian scorpion venoms against hepatitis C virus. **Virology Journal**, v. 12, n. 1, p.327-345, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-015-0276-6>.

FAN, S.; SUN, Z.; JIANG, D.; DAI, C.; MA, Y.; ZHAO, Z.; LIU, H.; WU, Y.; CAO, Z.; LI, W. BmKCT toxin inhibits glioma proliferation and tumor metastasis. **Cancer Letters**, v. 291, n. 2, p.158-166, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2009.10.011>.

FET, V.; SISSOM, D.; LOWE, G.; BRAUNWALDER, M. Catalog of the Scorpions of the World. New York: The New York Entomological Society, 2000.

FRAGA, I. T. V.; FILHO, M. L.; LIMA, O. C. O.; LACERDA-QUEIROZ, N.; GUIDINE, P. A. M.; MORAES, M. F. D.; ARAÚJO, R. N.; SANTOS, R. M.; MASSENSINI, A. R.; ARANTES, R. M. E.; TAVARES, J. C. Effects of tityustoxin on cerebral inflammatory response in young rats. **Neuroscience Letters**, v. 588, p.24-28, 2015. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.12.044>.

FU, Y-J.; YIN, I-T.; LIANG, A-L.; ZHANG, C-F.; WANG, W.; CHAI, B-F.; YANG, J-Y.; FAN, X-J. Therapeutic potential of chlorotoxin-like neurotoxin from the Chinese scorpion for human gliomas. **Neuroscience Letters**, v. 412, n. 1, p.62-67, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2006.10.056>.

GEORGINA, B.; GURROLA, E.; CAPES, M.; FERNANDO, Z.; LOURIVAL, Z.; POSSANI, D.; HÉCTOR H. Imperatoxin A, a Cell-Penetrating Peptide from Scorpion Venom, as a Probe of Ca²⁺-Release Channels/Ryanodine Receptors. **Pharmaceuticals**, v. 3, n. 4, p.1093-1107, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ph3041093>.

GUO, X.; MA, C.; DU, Q.; WEI, R.; WANG, L.; ZHOU, M.; CHEN, T.; SHAW, C. Two peptides, TsAP-1 and TsAP-2, from the venom of the Brazilian yellow scorpion, Tityusserrulatus: Evaluation of their antimicrobial and anticancer activities. **Biochimie** v. 95, n. 9, p.1784-1794, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2013.06.003>.

GUPTA, S.; DEBNATH, A.; SAHA, A.; GIRI, B.; TRIPATH, G.; VEDASIROMONI, J. R.; GOMES, A.; GOMES, A. Indian black scorpion (*Heterometrus bengalensis* Koch) venom induced antiproliferative and apoptogenic activity against human leukemic cell lines U937 and K562. **Leukemia Research**, v. 31, n. 6, p.817-825, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2006.06.004>.

GUPTA, S.; GOMES, A.; DEBNATH, A.; SAHA, A.; GOMES, A. Apoptosis induction in human leukemic cells by a novel protein Bengalin, isolated from Indian black scorpion venom: Through mitochondrial pathway and inhibition of heat shock proteins. **Chemico-biological Interactions**, v. 183, n. 2, p.293-303, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2009.11.006>.

JANG, S. H.; CHOI, S. Y.; RYU, P. D.; LEE, S.Y. Anti-proliferative effect of Kv1.3 blockers in A549 human lung adenocarcinoma in vitro and in vivo. **European Journal Of Pharmacology**, v. 651, n. 1-3, p.26-32, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.066>.

LAMEU, C. O Sistema Nervoso Central como alvo das Ações Anti-hipertensivas de um Peptídeo Rico em em Resíduos de Prolina do Veneno da Bothrops jararaca. 2009. 158 f. Tese (Doutorado) - Curso de Bioquímica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

LIU, Y-F.; HU, J.; ZHANG, J-H.; WANG, S-L.; WU, C-F. Isolation, purification, and n-terminal partial sequence of an antitumor peptide from the venom of the chinese scorpionbuthus martensii karsch. **Preparative Biochemistry and Biotechnology**, v. 32, n. 4, p.317-327, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1081/pb-120015456>.

LIU, Y-F.; MA, R-L.; WANG, S-L.; DUAN, Z-Y.; ZHANG, J-H.; WU, J-H.; WU, C-F. Expression of an antitumor-analgesic peptide from the venom of Chinese scorpion Buthus martensii karsch in Escherichia coli. **Protein Expression And Purification**, v. 27, n. 2, p.253-258, 2003. DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/s1046-5928\(02\)00609-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1046-5928(02)00609-5).

LYONS, S. A.; NEAL, J.; SONTHEIMER, H. Chlorotoxin, a scorpion-derived peptide, specifically binds to gliomas and tumors of neuroectodermal origin. **Glia**, v. 39, n. 2, p.162-173, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/glia.10083>.

MACHADO, R. J. A. Caracterização estrutural e avaliação da atividade biológica de uma nova hipotensina identificada no veneno do escorpião Tityus stigmurus. 2016. 133f. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

MENDES, B. B. R.; HORTA, C. C.R.; CARMO, A. O.; BISCOTO, G. L.; MEDINA, D. F. S.; LEAL, H. G.; BRANDÃO-DIAS, P. F. P.; MIRANDA, S. E. M.; AGUIAR, C. J.; CARDOSO, V. N.; BARROS, A. L. B.; OLORTÉGUI, C. C.; LEITE, M. F.; KALAPOTHAKIS, E. CPP-Ts: a new intracellular calcium channel modulator and a promising tool for drug delivery in cancer cells. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p.1-13, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-33133-3>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Acidentes por animais peçonhentos – escorpião, 2019.

NAKAHATA, A. M.; OLIVA, M. L. V.; OKAMOTO, O. K. What's the importance of peptidases in cancer. **Einstein**, São Paulo, v. 2, n. 7, p.237-242, 2009.

OLIVEIRA, B. E.; FARIAS, K. J. S.; GOMES, D. L.; ARAÚJO,

J. M. G.; SILVA, W. D.; ROCHA, H. A. O.; DONADI, E. A.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.; CRISPIM, J. C. O. Tityus serrulatus Scorpion Venom Induces Apoptosis in Cervical Cancer Cell Lines. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, p.1-8, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/5131042>.

OLVERA, F.; OLVERA, A. R. A.; DIAZ, P.; SEVCIK, C.; SALAZAR, V.; ALAGON, A.; HERNANDEZ, H.; D'SUZE, G. An efficient approach to clone and express active Neopladine 2, an anticancer peptide from Tityus discrepans scorpion venom. **Process Biochemistry**, v. 51, n. 5, p.624-631, 2016. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.procbio.2016.02.013>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Folha informativa – câncer, 2019.

PARENTE, Adriana Marina e Silva. Avaliação Estrutural e Análise das Atividades Biológicas de Peptídeos Análogos da Stigmurina Presentes na Peçonha do Escorpião Tityus stigmurus. 2017. 54 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioquímica, Instituto de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.

PINTO, A. C. O Brasil dos Viajantes e dos Exploradores e a Química de Produtos Naturais Brasileira. **Quim. Nova**, v. 18, p. 608-615, 1995.

PRENDINI, L.; WHEELER, W. C. Scorpion higher phylogeny and classification, taxonomic anarchy, and standards for peer review in online publishing. **Cladistics**, v. 21, n. 5, p.446-494, 2005. DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1096-0031.2005.00073.x>.

SCHWAB, A.; SCHURICHT, B.; SEEGER, P.; REINHARDT, J.; DARTSCH, P. C. Migration of transformed renal epithelial cells is regulated by K⁺ channel modulation of actin cytoskeleton and cell volume. **Pflügers Archiv European Journal of**

Physiology, v. 438, n. 3, p.330-337, 1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004240050917>.

SHAO, J-H.; CUI, Y.; ZHAO, M-Y.; WUB, C-F.; Yan-Feng LIUB, Y-F.; ZHANG, J-H. Purification, characterization, and bioactivity of a new analgesic-antitumor peptide from Chinese scorpion Buthus martensii Karsch. **Peptides**, v. 53, p.89-96, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.10.023>.

SHUSTER, S.; FROST, G.; CSOKA, A. B.; FORMBY, B.; STERN, R. Hyaluronidase reduces human breast cancer xenografts in SCID mice. **International Journal Of Cancer**. v. 102, n. 2, p.192-197, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.10668>.

VENANCIO, E. J.; PORTARO, F. C. V.; KUNIYOSHI, A. K.; CAJADO-CARVALHO, D. PIDDE-QUEIROZ, G.; TAMBOURGI, D. V. Enzymatic properties of venoms from Brazilian scorpions of Tityus genus and the neutralisation potential of therapeutical antivenoms. **Toxicon**, v. 69, p.180-190, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.02.012>.

VIEGAS J.; C.; BOLZANI, V. S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, v. 29, n. 2, p.326-337, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422006000200025>.

WANG, W.; YONG-HUA, J. I. Scorpion venom induces glioma cell apoptosis in vivo and inhibits glioma tumor growth in vitro. **Journal Of Neuro-oncology**, v. 73, n. 1, p.1-7, 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-004-4205-6>.

ZARGAN, J.; SAJAD, M.; UMAR, S.; NAIME, M.; ALI, S.; KHAN, H. A. Scorpion (Odontobuthus doriae) venom induces apoptosis and inhibits DNA synthesis in human neuroblastoma cells. **Molecular And Cellular Biochemistry**, v. 348, n. 1-2, p.173-181, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-010-0652-x>.

ZARGAN, J.; UMAR, S.; SAJAD, M.; NAIME, M.; ALI, S.; KHAN, H. A. Scorpion venom (Odontobuthus doriae) induces apoptosis by depolarization of mitochondria and reduces S-phase population in human breast cancer cells (MCF-7). **Toxicology In Vitro**, v. 25, n. 8, p.1748-1756, 2011. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2011.09.002>.

ZENG, X-C.; LI, W-X.; ZHU, S-Y.; PENG, F.; ZHU, Z-H.; WU, K-L.; YIANG, F-H. Cloning and characterization of a cDNA sequence encoding the precursor of a chlorotoxin-like peptide from the Chinese scorpion Buthus martensii Karsch. **Toxicon**, v. 38, n. 8, p.1009-1014, 2000. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0041-0101\(99\)00212-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0041-0101(99)00212-3).

ZHAO, Y.; CAI, X.; YE, T.; HUO, J.; ZHANG, S.; LIU, C.; CAO, P. Analgesic-antitumor peptide inhibits proliferation and migration of SHG-44 human malignant glioma cells. **Journal Of Cellular Biochemistry**, v. 112, n. 9, p.2424-2434, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcb.23166>.

O farmacêutico na linha de frente ao combate a pandemia por COVID-19: medidas de prevenção adotadas pelas drogarias do centro de Ubá-MG

The pharmacist on the front lines to combat the COVID-19 pandemic: challenges encountered in drug stores in downtown Ubá-MG

Bruna A. Cruz; Luana L. Fernandes; Patrick S. Nascimento; Rafaelly A. Costa; César A. Caneschi*

Faculdade Presidente Antônio Carlos de Ubá - (FUPAC-UBÁ), Ubá, MG, Brasil

Autor correspondente: Dr. César Augusto Caneschi. ORCID: //orcid.org/0000-0002-7407-1827

Faculdade Presidente Antônio Carlos de Ubá. Rua Lincoln Rodrigues Costa, Nº 165 - Ubá, MG - CEP 36.500-000.

Tel: 32- 99934 7238, E-mail: cacaneschi@yahoo.com.br

Citar: Cruz B A; Fernandes L L; Nascimento P S; Costa R A; Caneschi C A. O farmacêutico na linha de frente ao combate a pandemia por COVID-19: medidas de prevenção adotadas pelas drogarias do centro de Ubá-MG. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 2, p. 15-24, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.2-2>

Data de Submissão: 15/02/2021; Data do Aceite: 12/04/2021

RESUMO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 causada pelo novo coronavírus denominado SARS-CoV-2 como uma pandemia em março de 2020 e a partir de então, todo o setor comercial foi afetado diretamente necessitando se adequar a uma nova realidade. Dentre estes as drogarias, estabelecimentos de saúde considerados essenciais, o que permitiu seu funcionamento normal, no entanto, sendo necessária a adoção de novas medidas de segurança mais rigorosas a fim de mitigar o risco ocupacional e impedir a contaminação pelo vírus supracitado. Isto posto, o objetivo deste trabalho foi identificar as mudanças implementadas nas drogarias da cidade de Ubá-MG e reconhecer as principais dificuldades observadas pelos farmacêuticos para se adequar à nova realidade. Para tanto, foram analisadas dezoito drogarias localizadas na região central de cidade de Ubá-MG por meio da aplicação de questionário eletrônico a todos os farmacêuticos responsáveis técnico de cada estabelecimento. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa e todos os dados objetivos foram analisados por meio de análise quantitativa descritiva. Após análise foi possível constatar que entre as principais medidas de segurança observada foi o uso de máscara e proteção facial (83,32%) e o uso de álcool 70% para a higienização das mãos e superfícies. Todas as drogarias estavam seguindo os protocolos de segurança recomendados pelo Ministério da Saúde e Organização Mundial de Saúde, o que garantia a segurança de todos os colaboradores que estavam na linha de frente e do público atendido. Sendo este artigo considerado uma fonte de pesquisa relevante por abordar aspectos importantes sobre os protocolos utilizados pelos farmacêuticos em drogarias, para evitar a contaminação de funcionários e pacientes pela COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19, Coronavírus, Prevenção, Pandemia, Equipamento de Proteção Individual, Risco Ocupacional.

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) declared COVID-19 caused by the new coronavirus called SARS-CoV-2 as a pandemic in March 2020 and since then, the entire commercial sector has been directly affected, needing to adapt to

a new reality. Among these, drug stores, health establishments considered essential, which all owed their normal operation, however, requiring the adoption of new stricter security measures in order to mitigate occupational risk and prevent contamination by the aforementioned virus. That said, the objective of this work was to identify the changes implemented in drug stores in the city of Ubá-MG and to recognize the main difficulties observed by pharmacists to adapt to the new reality. To this end, eighteen drug stores located in the central region of the city of Ubá-MG were analyzed through the application of an electronic questionnaire to all pharmacists in charge of each establishment. The Project was approved by the research ethics committee and all objective data were analyzed through descriptive quantitative analysis. After analysis, it was found that among the safety measures observed was the use of a mask and facial protection (83.32%) and the use of 70% alcohol to clean hands and surfaces. All drug stores were following the safety protocols recommended by the Ministry of Health and the World Health Organization, which guaranteed the safety of all employees who were on the front line and also of the public served. Since this article is considered a relevant research source because it addresses an important aspect about the protocol used by pharmacists in drug stores, to avoid contamination of employees and patients by COVID-19.

Keywords: Covid-19, Coronavirus, Prevention, Pandemic, Personal Protective Equipment, Occupational Risk.

INTRODUÇÃO

Em 11 de março de 2020, Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 causada pelo novo Coronavírus denominado SARS-CoV-2 como uma pandemia (SBI, 2020). O primeiro caso em um ser humano foi registrado em 31 de dezembro de 2019 em Wuhan na China, o qual se acreditava estar vinculado a uma possível alimentação por mariscos e morcegos, mas não se descartava a possibilidade de transmissão desse vírus por ingestão de outros animais silvestres infectados (DUARTE, 2020). No entanto, vivenciamos uma realidade na qual o vírus passou a ser disseminado de pessoa para pessoa, onde as principais fontes de transmissão são perdigotos, contato com pessoas infectadas e objetos contaminados (TUNÃS, 2020; ANVISA, 2020a).

Os principais sintomas evidenciados em pessoas com COVID-19 são sintomas gripais como febre, espirros, tosse, falta de ar e perda do paladar, além de estar acompanhada em alguns casos de dor de garganta, diarreia, anosmia, hiposmia, mialgia, cansaço, dor de cabeça e fadiga (SOUZA; MOREIRA, 2021).

Atualmente, após grandes investimentos e o empenho de cientistas foi possível o desenvolvimento de vacinas em tempo recorde, as quais garantem a imunização do indivíduo prevenindo a infecção. No entanto, o uso de equipamentos de proteção individual por toda a população, mesmo por aqueles que já foram vacinados, ainda se faz necessário, já que existe a possibilidade de transmissão (CASTRO; OMS, 2021).

De acordo com o plano nacional de vacinação brasileiro, os profissionais de saúde como os farmacêuticos, já foram vacinados ou receberam minimamente a primeira dose; mas outros colaboradores de drogarias como os balconistas ainda não tiveram a oportunidade de receber o imunizante. Realidade que revela o grande risco dos profissionais atuantes em drogarias em contrair a COVID-19 uma vez que este estabelecimento manteve suas atividades de atendimento de forma normal durante todo o período da pandemia. Fato que revela a necessidade de adoção de medidas preventivas para garantir a

proteção de todos que estão nas drogarias, funcionários e clientes (CFF, 2021a).

Dentre as medidas preventivas adotadas o uso de máscaras, manutenção dos lugares limpos e arejados, higienização das mãos com água e sabão, anti-sepsia com álcool 70% e distanciamento social (ANVISA, 2020b; GARCIA, 2020).

É importante ressaltar que dentre os estabelecimentos comerciais que mantiveram seu funcionamento na pandemia, podemos citar as drogarias (BRASIL, 2020a), onde muitos pacientes buscam por medicamentos para o tratamento de inúmeras comorbidades e inclusive sintomas gripais antes de ir a um posto de saúde ou hospital, cenário no qual o farmacêutico e balconistas terão o primeiro contato com o paciente que pode estar infectado com COVID-19, uma vez que não foi diagnosticado (PINTO, 2020). Além disso, é importante reconhecer que inúmeros pacientes após receber o diagnóstico buscam pessoalmente as drogarias para a compra de medicamentos prescritos pelo médico para tratamento dos sintomas. Outra situação vivenciada em inúmeras drogarias é a realização de testes para detecção do novo Coronavírus (AMORIM, 2021; CDC; ICTQ, 2020).

Diante a pandemia instalada em 2020, a procura por medicamentos com o intuito de tratar ou minimizar os sintomas ocasionados pelo novo Coronavírus, (CFF, 2021b; ICTQ, 2020) proporcionou um aumento no fluxo de pessoas nas drogarias e conseqüentemente o risco de contágio a todos que estão neste ambiente, em especial ao farmacêutico que realiza a dispensação dos medicamentos e a atenção farmacêutica (CDC, 2020). Percebe-se que as drogarias possuem papel fundamental para a sociedade para a prevenção e tratamentos de problemas de saúde, sendo necessário a implementação de medidas de

prevenção à infecção pelo novo Coronavírus (ICTQ, [2020 ou 2021]).

Dessa forma, foram adotadas medidas como: distanciamento de um metro e meio nas filas de espera, atendimento por telefone e entrega delivery, uso de máscara e protetor facial, uso de álcool 70% para higienização das mãos e superfícies, ausência de contato físico, receitas digitais, entre outras medidas criadas a fim de evitar contaminações e a proliferação do vírus (CFF, 2020a; BRASIL, 2020b).

Isto posto, o presente estudo foi realizado com o intuito de verificar as principais medidas adotadas pelas drogarias do centro da cidade de Ubá-MG para garantir a segurança dos farmacêuticos, colaboradores em geral e conseqüentemente dos pacientes atendidos.

METODOLOGIA

O presente estudo corresponde a uma análise quantitativa descritiva realizada em dezoito drogarias localizadas na região central da cidade de Ubá-MG. Estas foram identificadas após acesso à lista de Comércio Varejista de Produtos Farmacêuticos, fornecida no dia vinte e sete de agosto de 2020 pela Vigilância Sanitária de Ubá.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Centro Universitário Governador Ozanam Coelho-UNIFAGOC de número 4.293.820 com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de número 36429220.7.0000.8108.

A pesquisa foi realizada por meio da aplicação de um questionário, elaborado pelos próprios pesquisadores, contendo questões objetivas e dissertativas, os quais foram aplicados aos farmacêuticos, responsável técnico das drogarias, sendo que a participação das drogarias ocorreu de forma voluntária.

Os critérios de inclusão do presente estudo abrangem-se todos os farmacêuticos das drogarias do centro da cidade com cargo efetivo durante a pandemia, que aceitaram em participar da pesquisa voluntariamente e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os fatores de exclusão foram os demais farmacêuticos, que não estavam presentes no respectivo estabelecimento avaliado durante a pandemia, ou que de alguma forma se recusaram participar da pesquisa.

A coleta de dados foi realizada de forma online, sendo o questionário entregue via e-mail para as drogarias com acesso através de link, por meio de uma ferramenta oferecida pelo Google: o Google Forms. Os e-mails dos farmacêuticos participantes foram adquiridos por ligações telefônicas antecipadamente em um primeiro contato, desse modo foi possível apresentar os objetivos da investigação e a importância da sua colaboração, bem como esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir. Além disso, o TCLE foi encaminhado em anexo com intuito de obter o consentimento informado dos participantes.

Após os questionários devidamente preenchidos, foram realizadas análises descritiva e de frequência absoluta e relativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O artigo foi direcionado a vinte e cinco drogarias do centro da cidade de Ubá-MG sendo que dezoito drogarias (72,00%) do previsto aceitaram participar da pesquisa e preencheram corretamente o formulário, compondo nossa amostra. Dentre os farmacêuticos participantes da pesquisa, quinze eram do sexo feminino (83,33%) e três do sexo masculino (16,66%).

As mudanças provindas dos novos protocolos em

virtude da preservação da saúde dos funcionários e clientes frente ao COVID-19 foram aplicadas em quinze drogarias pelos próprios farmacêuticos. Enquanto em duas, essas mudanças foram feitas pelo farmacêutico, que também é proprietário da drogaria e, apenas uma não houve participação do farmacêutico na mudança, sendo essa realizada integralmente pelo proprietário como principal responsável; contudo todos os estabelecimentos avaliados apresentaram alguma mudança no modo de trabalho.

As farmácias e drogarias são frequentemente a primeira opção de buscas para o cuidado a saúde (CAGNAZZO, 2020), podendo agir em tempos de pandemia do coronavírus, auxiliando em casos de pacientes potencialmente infectados, que proporcionam riscos de contaminação para os profissionais farmacêuticos que ali exercem seus trabalhos, com base nas respostas obtidas, doze (66,66%) farmacêuticos consideraram sua área de elevado risco para o contágio do coronavírus, o que pode ser justificado pela busca de orientações sobre medicamentos, exames e cuidados a serem tomados frente a COVID-19, o que aumenta o risco de contágio na drogaria. Por outro lado, seis dos entrevistados (33,33%) consideraram um grau de risco mediano.

Por ser uma profissão que tem acesso direto ao paciente os quinze, dos dezoito farmacêuticos alegaram ter tido contato e realizado atendimento de pelo menos uma pessoa infectada pelo COVID-19, o que ratifica que o profissional se expõe ao risco e alega sua importância na linha de frente ao combate ao COVID-19 (AMORIM, 2021).

Na Tabela 1 é possível observar as medidas de proteção individual e coletiva implantadas com intuito de auxiliar nas adequações para prevenção ao COVID-19 nas drogarias.

Tabela 1- Distribuição das drogarias por tipo de equipamento de proteção individual e de medida de proteção disponibilizados aos farmacêuticos no período do estudo.

Medidas preventivas	Número de Drogarias	%
Jaleco, luva e touca	1	5,55
Jaleco, proteção facial/máscara, álcool 70%	1	5,55
Jaleco, luva, proteção facial/máscara	4	22,22
Proteção facial/máscara e álcool 70%	1	5,55
Luva e proteção facial/máscara	3	16,66
Jaleco	1	5,55
Proteção facial/máscara	5	27,77
Nenhuma medida	1	5,55

Fonte: Própria do autor

O uso do jaleco é considerado de grande importância, visto que o vestuário do profissional de saúde pode tornar-se contaminado por micro-organismo, como pelo SARS-Cov, o que contribui para a possível disseminação de patógenos entre diferentes pacientes e locais como para o seu ambiente domiciliar; dessa forma é de responsabilidade da drogaria a disponibilização de EPI, principalmente do jaleco que irá proteger o farmacêutico e suas vestimentas (MARGARIDO, 2014). Os profissionais da saúde também devem utilizar outras medidas de precaução de contato, como luvas de procedimentos, protetores faciais e máscara sendo um conjunto de medidas para reduzir a probabilidade de ter a infecção pelo SARS-Cov2.

Os protetores faciais e as máscaras agem como barreira física, o que impede a disseminação e o contato com gotículas provenientes de pessoas contaminadas, uma vez que a contaminação e

disseminação são feitas por vias aéreas, sendo considerados de grande importância para a prevenção da contaminação, sendo o uso, em especial a máscara, considerado obrigatório (RANA, 2021). O uso da luva de procedimento também foi evidenciado nas drogarias, o qual é considerado outra importante medida aliada a todos os outros equipamentos de proteção, pois reduz a chance de ocorrer à disseminação do vírus por contato com materiais e pessoas infectadas (AMORIM, 2021). Além disso, o uso das luvas favorece a higienização com etanol 70%.

A adoção do uso do álcool 70% tornou-se uma medida corriqueira para a higienização das mãos e superfícies, visto que sua concentração em 70% é mais promissora na descontaminação, uma vez que a camada proteica dos micro-organismos desnatura-se com eficácia na concentração citada, tornando-o um dos principais sintetizantes usados para a higienização e conseqüentemente eliminação dos vírus. (PELUFO, 2021) e que juntamente com o uso de EPI se compõe uma ação imprescindível para mitigar a disseminação do Coronavírus.

De acordo com Silva et al. (2020), seria mais recomendado que os profissionais da saúde, como o farmacêutico, utilizassem às máscaras cirúrgicas ou máscaras N95 devido à alta capacidade de filtração, favorável quando se tem atendimento de um alto fluxo de pessoas por longos períodos, porém, os três tipos de máscaras, incluindo as de uso não profissional, são eficazes para diminuir a propagação do vírus se usadas corretamente. É importante ressaltar que o uso de máscaras é obrigatório, mas não há especificações técnicas de qual material usar, visto que as máscaras cirúrgicas e N95 são indicadas para a realização de procedimentos geradores de aerossóis, o que garante melhor eficiência (GIRANDI, 2021). Na Tabela 2 é possível observar um panorama dos variados tipos de máscaras que são utilizadas pelos farmacêuticos nas drogarias avaliadas.

Tabela 2- Distribuição das drogarias por tipo de máscara utilizada pelos farmacêuticos

Modelo da máscara	Drogarias	%
Máscara de uso não profissional	17	77,77
Máscara cirúrgica	4	22,22
Máscara N95	3	16,66

Fonte: Própria do autor

No presente estudo foi constatado que o modelo de máscara que os farmacêuticos mais utilizam são as de uso não profissional, com frequência de 77,77%. A prevalência de uso mais comum da máscara de tecido pode se dá, pela escassez das máscaras profissionais no mercado (SILVA, 2020) e a sua reutilização, uma vez que pode ser lavada e reutilizada (NETO, FREITAS, 2020). A maior adesão às máscaras de uso não profissional pode ser justificada ainda por questões estéticas, designer mais anatômico e conforto para uso durante toda a jornada de trabalho diário, quando comparadas às máscaras cirúrgicas e a N95.

Diante das inúmeras mudanças no comportamento do vírus, sintomas manifestados pela COVID-19 e suas complicações, o novo coronavírus vem sendo amplamente estudado e novas informações a seu respeito são reconhecidas, o que implica na necessidade de atualização do farmacêutico para melhor se proteger e proporcionar um atendimento mais seguro aos pacientes (MARTINS, 2020).

Como mostrado na Tabela 3, o Ministério da Saúde (MS), Conselho Regional de Farmácia (CFF) e a OMS foram as principais fontes de informações para a atualização a respeito da pandemia em questão de protocolos de segurança que os farmacêuticos recorreram durante este período. Fato que permite

observar a busca por informações principalmente em fontes confiáveis e seguras, com organizações que possuem embasamento científico. Apenas um farmacêutico buscou informação com outros profissionais da saúde, o que, muitas das vezes, não é recomendado, pois não se sabe o nível de confiabilidade das informações recebidas, uma vez que pode distorcer e até disseminar notícias que não são verdadeiras em sua totalidade, além de rumores que comprometem a credibilidade das explicações oficiais fundamentadas em respaldo científico (GALHARDI, 2020).

Dois farmacêuticos entrevistados afirmaram que fazem suas pesquisas por mídias sociais, mas este veículo está mais vulnerável a notícias falsas, principalmente na área da saúde em temas polêmicos, como exemplo de medicamentos que curam a COVID-19 sem nenhuma evidência científica. Assim é de suma importância que o farmacêutico esteja atualizado em fontes seguras e verdadeiras para não adotar protocolos ou até mesmo indicar tratamentos inadequados (LIVRAMENTO, 2021).

Tabela 3- Fontes empregadas para atualizar-se sobre os novos protocolos de prevenção ao COVID-19 nas drogarias

Fontes de informações	Drogarias	%
Ministério da saúde	15	83,3
Mídias sociais	2	11,1
Conselho Regional de Farmácia/ Conselho Federal de Farmácia	10	55,6
Profissionais da saúde	1	50,6
Organização Mundial da Saúde	9	50
Vigilância Sanitária de Ubá - MG	1	50,6

Fonte: Própria do autor

Em resposta ao questionamento sobre uma possível negação ao prestar a assistência farmacêutica por receio de se contaminar com o COVID-19, nenhum dos farmacêuticos cogitou deixar de exercer sua profissão ou negaram atendimento durante o período da pandemia. Dessa forma podemos verificar a atuação do profissional farmacêutico, cumprindo seu papel junto à sociedade, disseminando os seus saberes, mesmo que essa atitude aumente sua exposição ao novo Coronavírus e a chance de contaminação (CFF, 2020b).

Quanto aos casos de pacientes com suspeitas de COVID-19, nove farmacêuticos (50,00%) indicaram somente o isolamento social, cinco (27,77%) recomendaram a realização de contato com a Unidade Sanitária de Ubá - MG e quatro (22,22%) orientaram a busca por uma Unidade Sanitária de Ubá - MG, as medidas citadas tomadas pelos farmacêuticos de Ubá-MG juntamente com a prescrição de medidas de isolamento e contenção, acompanhamento dos casos clínicos leves, encaminhamento a atenção primária e divulgação da Declaração de Serviços Farmacêuticos – Teste Rápido para COVID-19, o farmacêutico está ressaltando que desempenha importante papel para auxiliar na minimização da disseminação do novo (SES, 2020; CFF, 2020a), podendo assim proporcionar orientações ao paciente por meio de um atendimento personalizado o que poderá ajudar na identificação de casos suspeitos, o grau de risco da infecção, o que permitirá a adoção de medidas que podem amenizar a sobrecarga de hospitais, direcionando o tratamento adequado, visando a recuperação (CFF, 2020b).

Na Tabela 4 é possível observar as medidas adotadas para garantir o funcionamento e atendimento seguro das drogarias, seguindo os protocolos adotados por farmacêuticos e proprietários das drogarias.

Tabela 4- Medidas adotadas pelas drogarias do centro de Ubá-MG para prevenção ao Covid-19

Medidas adotadas	Drogarias	%
Distanciamento	17	94,4%
Limite de pessoas dentro da drogaria	16	88,9%
Desinfecção com álcool em gel 70%	18	100,0%
Uso de máscara	18	100,0%
Placa de orientação	16	88,9%

Fonte: Própria do autor

Devido à falta de estudos comprovados e a tragédia que a pandemia do COVID-19 vem causando em todo o mundo, a população passou a adotar comportamentos que podem ser considerados de extrema gravidade, como a busca por medicamentos, sem comprovação científica, para a prevenção e tratamento da COVID-19 por meio da automedicação (LIVRAMENTO, 2021). Tal prática é estimulada pela divulgação de informações por fontes não confiáveis principalmente por redes sociais, o que proporcionou uma corrida às drogarias e, conseqüentemente maior fluxo de nesses estabelecimentos. Um dado que pode ser ratificado nas drogarias avaliadas neste estudo, visto que os farmacêuticos entrevistados afirmam ter realizado a dispensação de maior número de medicamentos solicitados com o objetivo de aumentar a imunidade como medida preventiva para a infecção supracitada.

Diante dos resultados obtidos foi possível observar que todas as drogarias aderiram às principais medidas de prevenção, indicados por fontes seguras anteriormente citadas (MS, OMS, CFF), no entanto, é importante mencionar que existem outras medidas de segurança que poderiam ser adotadas

pelas drogarias como a realização de aferição da temperatura de cada cliente antes de entrar no estabelecimento com termômetro infravermelho, vendas *online* com entregas por delivery, uso de objetos pessoais descartáveis, restrição de acesso aos clientes que não estiveram utilizando de máscaras adequadamente (ABRAFARMA, 2020).

CONCLUSÃO

Assim, o presente estudo possibilitou a compreensão das principais medidas adotadas por drogarias do centro da cidade de Ubá-MG. Foi possível observar que estão seguindo os protocolos padrões para a prevenção da infecção e transmissão da COVID-19 no interior dos respectivos estabelecimentos, disponibilizando EPI para seus colaboradores, mantendo-se informado por meio de fontes confiáveis, além de adotarem protocolos seguros o que proporciona a segurança de todos que frequentam a drogaria. Os dados ainda asseveram que mesmo diante do risco de exposição ao vírus, nenhum farmacêutico deixou de exercer sua função, prestando atendimento adequado, seguro aos seus pacientes.

AGRADECIMENTO

Agradecimento: Agradeço ao apoio da FUPAC-UBÁ.

CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar

REFERÊNCIAS

AMORIM, M.B.C.; ARAÚJO, D.N.; BEZERRA, E.F.; ARARUNA, M.E.C. Aspectos farmacológicos, terapias propostas e cuidados farmacêuticos no contexto da Covid-19. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 2, p. 343-357, 2021.

ABRAFARMA. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE REDES DE FARMACIAS E DROGARIAS. Recomendações da Abrafarma para manejo de clientes e times de trabalho

frente ao Coronavírus. Guia da Farmácia. 2020. [Internet] Disponível em: <https://guiadafarmacia.com.br/recomendacoes-da-abrafarma-para-manejo-de-clientes-e-times-de-trabalho-frente-ao-coronavirus/>. Acesso em: 21 maio 2021.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Nota técnica nº 04/2020 gvims/ggtes/anvisa - atualizada em 21/03/2020. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (sars-cov-2). 2020b. [Internet] Disponível em: [https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/seguranca-do-paciente/copy_of_versoes-antiores-das-notas-tecnicas-covid/nota-tecnica-no-04-2020-gvims-ggtes-anvisa-atualizada-em-21-03-2020/@@download/file/NOTA_TECNICA_GVIMS_GGTES_ANVISA_04_2020_REVISADA_21_03_2020%20\(1\).pdf](https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/seguranca-do-paciente/copy_of_versoes-antiores-das-notas-tecnicas-covid/nota-tecnica-no-04-2020-gvims-ggtes-anvisa-atualizada-em-21-03-2020/@@download/file/NOTA_TECNICA_GVIMS_GGTES_ANVISA_04_2020_REVISADA_21_03_2020%20(1).pdf). Acesso em: 31 mar 2020.

_____. Levantamento de questionamentos recorrentes recebidos pela gerência geral de tecnologia em serviços de saúde ggtes/anvisa sobre a emergência de saúde pública internacional – COVID-19 - relacionada ao sars-cov-2. 2020a. [Internet] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Perguntas+e+Respostas+GGTES.pdf/7fce6e91-cf99-4ec2-9d20-1fb84b5a6c38>. Acesso em: 16 abr 2020.

BRASIL. Presidência da República. Decreto nº 10.282, de 20 de março de 2020. Regulamenta a lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, para definir os serviços públicos e as atividades essenciais, 2020a. [Internet] Diário Oficial da União, Brasília (DF), 20 mar 2020. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/d10282.htm. Acesso em: 12 set 2020.

_____. Ministério da saúde. Nota informativa nº1/2020-SCTIE. Recomendações para reorganização dos processos de trabalho nas farmácias e para a dispensação de medicamentos em situação da epidemia de COVID-19 (Doença provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2), 2020b. [Internet] Disponível em: https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2020/03/SEI_25000.038808_2020_42-1.pdf. Acesso em: 8 maio 2021.

CAGNAZZO, T.D.O.; CHIARI-ANDRÉO, B.G. Covid-19: cuidados farmacêuticos durante a pandemia. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 23, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2020.v23i1.973>.

CASTRO, R. Vacinas contra a Covid-19: o fim da pandemia?. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, n. 1, p. 1-5, e310100, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-73312021310100>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. **Guidance for Pharmacies**, 2020. [Internet] Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pharmacies.html>. Acesso em: 15 abr 2020.

CFE. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Plano de resposta para as farmácias privadas e públicas da Atenção Primária VERSÃO 1. 2020a. [Internet] Disponível em: <http://covid19.cff.org.br/wp-content/uploads/2020/05/Coronav%C3%ADrus-orienta%C3%A7%C3%B5es-a-Farm%C3%A1cias-da-APS-no-SUS-1.pdf>. Acesso em: 31 maio 2020.

_____. Guia para Estratificação de Risco de Suspeitos de Covid-19 e Delineamento de Cuidado Farmacêutico para Farmácias Comunitárias. 2020b. [Internet] Disponível em: http://covid19.cff.org.br/wp-content/uploads/2020/05/delineamento_versao4.pdf. Acesso em: 22 out 2020.

_____. LocalizaSUS aponta que cerca de 50% dos farmacêuticos foram vacinados. 2021a. [Internet] Disponível em: http://covid19.cff.org.br/wp-content/uploads/2020/05/07-Corona-CFF-28abr2020_12h44-1-compactado.pdf. Acesso em: 8 maio 2021.

_____. CFF trabalha para evitar que epidemia de uso irracional do kit covid agrave dano ambiental. 2021b. [Internet] Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6311&titulo=CFF+trabalha+para+evitar+que+epidemia+de+uso+irracional+do+kit+covid+agrave+dano+ambiental>. Acesso em: 8 maio 2021.

DUARTE, P.M. COVID-19: Origem do novo coronavírus. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, PR, Brasil, v. 3, n. 2, p.3585-3590, 2020. DOI:10.34119/bjhrv3n2-187

GALHARDI, C.P.; FREIRE, N.P.; MINAYO, M.C.S.; FAGUNDES, M.C.M. Fato ou Fake? Uma análise da desinformação frente à pandemia da Covid-19 no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 4201-4210, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320202510.2.28922020>.

GARCIA, L.P.; DUARTE, E. Intervenções não farmacológicas para o enfrentamento à epidemia da COVID-19

no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 2, e2020222, 2020. DOI: 10.5123/S1679-49742020000200009.

GIRARDI, J.M.; ANDRADE, A.M.; RAMOS, M.C.; OLIVEIRA, L.E.S.; PEREIRA, D.C.R.; SILVA, E.T. Uso de máscaras para a redução da transmissão da COVID-19: revisão integrativa. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v. 32, n. 1, 2021. DOI: <https://doi.org/10.51723/ccs.v32i01.800>

ICTQ. INSTITUTO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIA E QUALIDADE. Coronavírus: farmacêuticos devem receber por insalubridade e trabalhar com epi. 2020. [Internet] Disponível em: <https://www.ictq.com.br/opiniao/1271-coronavirus-farmaceticos-devem-receber-por-insalubridade-e-trabalhar-com-epi>. Acesso em: 2 abr 2020.

_____. O protagonismo do farmacêutico na mídia em tempos de pandemia. 2020. [Internet] Disponível em: <https://www.ictq.com.br/marketing-farmacutico/1456-o-protagonismo-do-farmacutico-na-midia-em-tempos-de-pandemia-2>. Acesso em: 30 abr 2021.

LIVRAMENTO, M.T.; PEREIRA, R. “Fake news”, Covid-19 e Direito Penal. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 22203-22222, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n3-095.

MARGARIDO, C.A.; BOAS, T.M.V.; MOTA, V.S.; SILVA, C.K.M.; POVEDA, V.B. Contaminação microbiana de punhos de jalecos durante a assistência à saúde. **Revista Brasileira de enfermagem**, v. 67 n. 1, p. 127-132, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5935/0034-7167.20140017>.

MOREIRA, R.S. Análises de classes latentes dos sintomas relacionados à COVID-19 no Brasil: resultados da PNAD-COVID19. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 1. e. 00238420, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00238420>.

MARTINS, M.A.; REIS, A.M. O farmacêutico no enfrentamento da COVID-19 no Brasil: onde estamos? **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar Serviços de Saúde**, v. 11, n. 3, 2020. DOI: 10.30968/rbfhss.2020.113.0517.

NETO, A.R.S.; FREITAS, D.R.J. Utilização de máscaras: indicações de uso e manejo durante a pandemia da Covid-19. **Revista Cogitare Enfermagem**, v. 25, e.72867, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v25i0.72867>.

OMS. ORGANIZAÇÃO NACIONAL DA SAÚDE. Vacinas para o Covid-19. Doenças por coronavírus (COVID-19). [Internet] Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>. Acesso em: 8 maio 2021.

PELUFO, D.I.; DURANTE, L.C. Diretrizes para implantação de um sistema de saúde e segurança do trabalho em empresas produtoras de álcool em gel. **Engineering and Science**, v.10, n. 1, 2021. DOI: 10.18607/ES20211011776.

PINTO, A.F.A. Critérios de cuidados individuais e coletivos nas drogarias em tempo de covid-19. **Gestão & Tecnologia Faculdade Delta**, v. 1, e.30, 2020.

RANA, M.S.; USMAN, M.; ALAM, M.M.; ZAIDI, S.S.Z.; UMAIR, M.; QADIR, M. Impact of COVID-19 preventive measures on other infectious and non-infectious respiratory diseases in Pakistan. **Jornal oficial infection**, v. 82, n.5, p. e31-e32, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.018>.

SES. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE- MS. Recomendações sobre a realização de testes rápidos para COVID-19 em farmácias e drogarias. 2020. [Internet] Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/10/1123497/recomendacoes-sobre-a-realizacao-de-testes-rapidos-para-covid-_wloPKJm.pdf. Acesso em: 8 maio 2021.

SILVA, L.M.C.; ARAUJO, J.L. Atuação do Farmacêutico clínico e comunitário frente a pandemia da COVID-19.

Research, Society and Development, v. 9, n. 7, e684974856, 2020. DOI: <https://10.33448/rsd-v9i7.4856>.

SILVA, R.S.M.; ROCHA, L.B.A.; HUANG, V.P.; SANTOS, A.K.S.; IMOTO, L.M.; SILVA, V.M. Uso de máscara de tecido pela população na contenção da disseminação da COVID-19: scoping review. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v.31, p. 162-183, 2020. DOI: <https://doi.org/10.51723/ccs.v31iSuppl%201.730>.

SBI. SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. Informe da sociedade brasileira de infectologia sobre o novo coronavírus. São Paulo, 2020. [Internet] Disponível em: <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2020/03/a592fb12637ba55814f12819914fe6ddbc27760f54c56e3c50f35c1507af5d6f.pdf>. Acesso em: 17 mar 2020.

SOUZA, A.S.R.; AMORIM, M.M.R.; MELO, A.S.O.; DELGADO, A.M.; FLORENCIO, A.C.M.C.C.; OLIVEIRA, T.V.; LIRA, L.C.S.; SALES, L.M.S.; SOUZA, G.A.; MELO, B.C.P.; MORAIS, I.; KATZ, L. Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. S47-S64. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9304202100s100003>.

TUNAS, I.T.C.; SILVA, E.T.; SANTIAGO, S.B.S.; MAIA, K.D.; SILVA JUNIOR, G.O. Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19): Uma abordagem preventiva para odontologia. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 77, e.1766, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.18363/rbo.v77.2020.e1776>.

Uso indevido de benzodiazepínicos, tentativas e ideações suicidas: reflexões a partir da prática.

Improper use of benzodiazepines, attempts and suicidal ideations: reflections from practice.

Maria Tereza N. Agrello^{1*}; Geuber G. P. Tavares²; Alisson J. Ribas³

1. Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, MG, Brasil;
2. Secretaria Municipal de Saúde, Sabinópolis, MG, Brasil;
3. Secretaria Municipal de Saúde, Alvorada de Minas, MG, Brasil

Autor correspondente: Maria Tereza Naves Agrello. ORCID: 0000-0002-0972-8570
Assistência Estudantil, Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste
R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400 - Chanadour, Divinópolis - MG, 35501-296
Telefone: +55 (31) 99898-9820. E-mail: agrelo.matnal@gmail.com

Citar: Agrello M T N ; Tavares G G P; Ribas A J. Uso indevido de benzodiazepínicos, tentativas e ideações suicidas: reflexões a partir da prática. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 2, p. 25-34, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.2-3>

Data de Submissão: 19/02/2021; Data do Aceite: 18/03/2021

RESUMO

O uso de benzodiazepínicos vem crescendo no mundo de uma forma alarmante, sendo um dos medicamentos mais prescritos. Entretanto, o seu uso abusivo pode causar estragos significativos no indivíduo, na família, na comunidade, além de elevar os gastos públicos. Nesse sentido, ele vem sendo considerado como uma questão de saúde pública. Por outro lado, o espectro suicídio, em toda a sua variedade e complexidade, também causa dor, sofrimento e gasto e, da mesma forma, vem sendo olhado como uma questão de saúde pública. Com base nisso, este estudo tem como objetivo refletir sobre o uso abusivo de benzodiazepínicos, as ideações suicidas e as tentativas de autoextermínio a partir da realidade experimentada por profissionais da área de saúde em um pequeno município do estado de Minas Gerais, Brasil, entre março de 2015 e agosto de 2016.

Palavras-chave: Benzodiazepínicos, Saúde Mental, Ideação suicida, Tentativa de Autoextermínio.

SUMMARY

The use of benzodiazepines has been growing in the world in an alarming way, being one of the most prescribed drugs. However, its abuse can cause significant damage to the individual, the family, the community, in addition to increasing public spending. In this sense, it has been considered as a public health issue. On the other hand, the suicide spectrum, in all its variety and complexity, also causes pain, suffering and expense and, likewise, has been seen as a public health issue. Based on this, this study aims to reflect on the abusive use of benzodiazepines, suicidal ideas and attempts at self-extermination from the reality experienced by health professionals in a small municipality in the state of Minas Gerais, Brazil, among March 2015 and August 2016.

Keywords: Benzodiazepines, Mental Health, Suicidal ideation, Attempted Self-extermination.

INTRODUÇÃO

O crescente aumento do uso de benzodiazepínicos é uma questão de saúde pública. VOTAW et al., 2019, observaram que houve um crescimento de 67% no número de prescrições deste medicamento, e a dosagem aumentou em 3 vezes, entre 1990 e 2013. Os mesmos autores verificaram, também, um acréscimo de 400% no número de mortes por overdose relacionadas ao uso deste medicamento entre 1996 e 2013.

Esse medicamento apresenta características ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes e provoca o relaxamento muscular. Entretanto, eles despertam preocupação singular pelo seu grande potencial de provocar tolerância, abstinência e dependência. Além disso, ele está entre os medicamentos psiquiátricos mais prescritos no mundo, sendo a terceira substância mais utilizada pelos adultos e adolescentes americanos, sendo conseguida através de prescrições, ou de forma ilícita (SCHALLEMBERGER e COLET, 2016; VOTAW et al., 2019, NALOTO et al., 2016).

O uso indevido desses medicamentos pode causar estragos significativos ao indivíduo, à família e à comunidade, além de elevar, sobremaneira, os gastos de recursos da saúde pública (NALOTO et al., 2016).

O estudo de VOTAW et al., 2019, afirma que o uso indevido deste medicamento estaria associado à mortalidade, ao comportamento de risco para HIV/HCM, à baixa qualidade de vida autorrelatada, à criminalidade e ao uso continuado de substâncias.

Por sua vez, os suicídios e as tentativas de autoextermínio são preocupações mundiais que desafiam a saúde pública. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), uma pessoa morre por suicídio a cada 40 segundos no planeta,

sendo que, em 2016, 79% dos casos aconteceram em países de renda média e baixa (OPAS; BRASIL, 2017; BRASIL, 2006).

Este fenômeno afeta famílias, comunidades e países, além de onerar os gastos públicos, especialmente, nas intervenções pós episódio (OPAS; BRASIL, 2017; BRASIL, 2006). Dentre os seus fatores de risco, destaca-se: o acesso a meios letais, com ênfase para pesticidas, armas de fogo e medicamentos; as ideias suicidas e; tentativas prévias (BOTTI et al., 2018; CATÃO e BOTTI, 2016; ZÖHRE et al., 2015; MULLER et al., 2017; BOTEAGA, 2014).

Este trabalho surge a partir das inquietações de, então, servidores públicos de um pequeno Município, no interior do Estado de Minas Gerais, de população estimada de 3.606 habitantes, de acordo com dados do IBGE. No contexto de suas práticas - psicologia, farmácia municipal e coordenação da atenção básica, respectivamente -, observou-se: a reiterada demanda por medicamentos por parte da população; comportamentos que indicavam uso abusivo de medicamentos; a frequente menção ao uso de benzodiazepínicos, especialmente de Clonazepam, dentre os usuários dos serviços de saúde; as frequentes queixas de insônia e ansiedade; indícios de que benzodiazepínicos estariam sendo consumidos por tempo prolongado; a dificuldade de encaminhar adequadamente os usuários para o acompanhamento dos medicamentos, junto aos profissionais prescritores, em função da grande demanda e o baixo número de vagas disponibilizadas para o Município; a dificuldade de deslocamento dos usuários das áreas rurais para a sede, em função das longas distâncias, da falta de pavimentação das estradas e da falta de transporte público e; os reiterados casos de tentativa de suicídio, por autointoxicação utilizando-se medicamentos, dentre outras substâncias.

Com as referidas inquietações em mente, buscou-se conhecer a realidade do Município, tendo-se como referência os registros existentes, e subsidiá-la com a literatura.

Entende-se que este estudo pode contribuir: fortalecendo o debate já em andamento sobre o uso indevido de benzodiazepínicos e as ideações suicidas; subsidiando a reflexão junto aos profissionais e estudantes das áreas afins e; corroborando na adequação de políticas públicas voltadas para o uso de medicamentos e a prevenção do suicídio.

METODOLOGIA

Este trabalho tem como objetivo refletir sobre o uso indevido de benzodiazepínicos e a sua relação com as ideações suicidas e as tentativas de autoextermínio, a partir da realidade experimentada no Município de Alvorada de Minas, entre março de 2015 e agosto de 2016.

Para isso, foram utilizados: 1) as notificações de agravo registradas no Sistema de Informação de Agravo de Notificação (SINAN), da Secretaria Municipal de Saúde, que é alimentado através

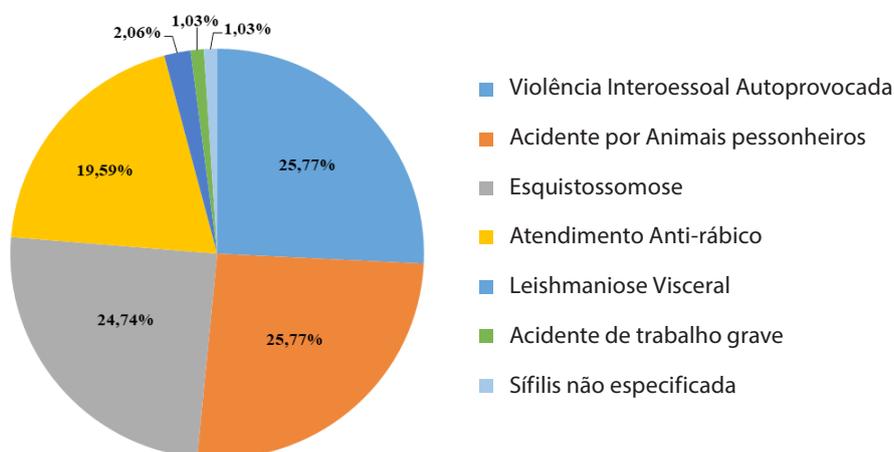
do preenchimento das Fichas Individuais de Notificação (FIN), que são repassadas periodicamente para as Secretarias Estaduais de Saúde; 2) o Perfil Epidemiológico do Município e; 3) a consolidação dos dados de dispensação de medicamentos da Farmácia Municipal.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

No gráfico abaixo, pode-se verificar que “violência interpessoal e autoprovocada” e “acidente por animais peçonhentos” foram os agravos mais notificados, representando 25,77% dos casos cada um. De acordo com o Perfil Epidemiológico, as mulheres foram as mais acometidas considerando-se todas as violências notificadas.

Dentre as notificações de agravo de violência, no período citado, 11 foram de tentativas de autoextermínio, sendo 07 sujeitos diferentes. Os dados apontaram que as mulheres foram as que mais atentaram contra a própria vida. Esses dados são consonantes com a literatura que mostra que elas fazem mais tentativas contra a própria vida, apesar dos homens serem os que mais se suicidam (ZÖHRE et al., 2015; BRASIL, 2017; BOTTI et al., 2018).

Gráfico 01: Porcentagem de agravos notificados, no ano de 2015. (N=91)



FONTE: SINAN municipal, abril de 2016

De acordo com os dados do SINAN, a autointoxicação - por medicamentos e outras substâncias - foi o meio de perpetração mais utilizado, dentre os casos de tentativas de autoextermínio ocorridos no Município, no referido período. De acordo com a literatura, nas tentativas de suicídio, os fármacos estão entre os meios mais comuns de perpetração, especialmente, entre as mulheres (BOTTI et al., 2018; AZCARATI, 2015; ZÖHRE et al., 2015, VOTAW et al., 2019).

De acordo com a consolidação dos dados da Farmácia Municipal, o Clonazepam apareceu entre os três medicamentos mais dispensados no município, dentre os controlados, de acordo com a Portaria nº 344, de maio de 1999, que aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial (BRASIL, 1999).

Destaca-se que, no gráfico abaixo, existem três registros diferentes do medicamento.

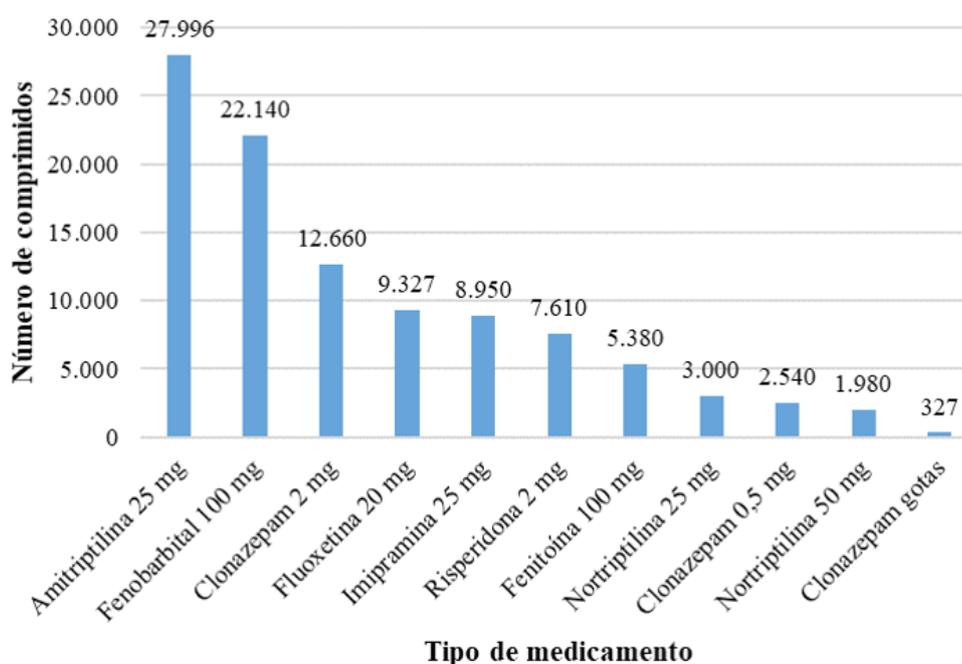
A grande dispensa do Clonazepam no Município está de acordo com NALOTO et al., 2016, e SOUZA et al., 2016, que observaram que esse medicamento estava entre os mais prescritos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

O olhar mais criterioso sobre o referido material fez suscitar duas perguntas principais:

- . O que estaria influenciando o consumo elevado de benzodiazepínicos?
- . Qual a relação desses medicamentos com a ideação suicida e as tentativas de autoextermínio?

A partir dessas perguntas foram criadas duas linhas de reflexão: "Consumo indevido de

Gráfico 02: Medicamentos controlados mais dispensados no município, entre fevereiro de 2015 e agosto de 2016



Fonte: Farmácia Municipal, 2016.

benzodiazepínicos” e “Suicídio, tentativa, ideação e os benzodiazepínicos”

Consumo indevido de benzodiazepínicos

FIORELLI e ASSINI, 2017, consideraram que o uso irracional de benzodiazepínico (BZD) no Brasil acontece há anos, o que é pertinente ao estudo de NALOTO et al., 2016, que considerou que esses medicamentos seriam utilizados amplamente, sendo mais comum o uso inadequado.

Segundo ALVIM et al., 2017, alguns fatores estariam associados ao elevado consumo dos benzodiazepínicos, tais como: a dificuldade atual da humanidade tolerar o estresse; a introdução de novas drogas; pressão da propaganda; a prescrição inadequada por parte dos profissionais e; a tecnologia do cuidado, centrada na medicalização, que promete afastar “qualquer” sofrimento.

Numa perspectiva similar, AZEVEDO et al., 2016, observaram que haveria uma crença de que o benzodiazepínico desempenharia o papel de “tônico para a saúde mental”, e que esta crença seria reforçada pelas prescrições pouco criteriosas.

Já SCHALLEMBERGER e COLET, 2016, salientaram dois fatores que, no Brasil, estariam potencializando o aumento do consumo desses medicamentos:

- 1) a distribuição gratuita desse fármaco, pelo sistema público de saúde, disponível a uma grande parcela da população e;
- 2) a falta de um protocolo para orientar a prescrição e a dispensação.

SOUZA et al., 2016, verificaram que as prescrições de benzodiazepínicos estavam associadas: ao alívio de queixas e sintomas; à identificação na Classificação Internacional de Doenças (CID 10) e; à manutenção de uso anterior.

Os mesmos autores alertaram que apesar do alívio ao paciente estar no cerne da essência médica, essa justificativa poderia ser danosa, quando não observado os perfis de toxicidade das drogas e a abordagem holística do paciente. Esses autores pontuaram que o ato de prescrever deve observar o alívio das queixas, porém deve levar em conta, também, os riscos e benefícios da recomendação.

AZEVEDO et al., 2016, sinalizam que os médicos estariam predispostos à prescrição: 1) para evitar o confronto com os pacientes crônicos; 2) por desconhecer o potencial de dependência dos psicotrópicos. Esse estudo coincide com o de FIORELLI e ASSINI, 2017, que sinalizou que os médicos: 1) não viam o uso desses fármacos como um problema de saúde pública; 2) consideravam a utilização dos mesmos uma solução mais eficaz do que outras medidas não farmacológicas. Ambos os estudos citados são pertinentes ao de SOUZA et al., 2016, que identificou que a maior parte dos médicos não via problema em prescrever tais medicamentos: a pedido dos pacientes, a pedido de amigos ou repetidas vezes. Na mesma direção, VOTAW et al., 2019, ponderou que haveria uma baixa percepção dos riscos ligados aos efeitos dos benzodiazepínicos, por parte dos formuladores de políticas e da comunidade médica, o que levaria à uma negligência em relação ao seu uso.

Os autores acima fizeram referência à pouca observância aos riscos dos benzos, entretanto, o estudo de JANHSEN, 2015, evidenciou que o abuso e a dependência desses medicamentos são temáticas verificadas há mais de 40 anos.

Já SOUZA et al., 2016, consideraram que a pouca informação passada aos pacientes sobre os efeitos indesejáveis dos medicamentos, também, estaria ligada ao seu uso abusivo. Em sentido semelhante, FIORELLI e ASSINI, 2017, ao fazerem referência ao

uso prolongado, observaram a falta de orientação médica sobre os cuidados necessários durante o tratamento.

SOUZA et al., 2016, identificaram que a prevalência e a intensidade das prescrições de benzodiazepínicos poderiam, também, ser justificadas pelo comportamento dos pacientes. Esses autores sinalizaram que, aqueles que fazem uso prolongado desses fármacos apresentavam diferentes estratégias para conseguir o receituário médico: queixas somáticas; supervalorização de sintomas que justificaria aumento de dosagem; ameaças veladas; bajulações; insistência e; elogios seguidos de solicitação de receita. Identificaram, ainda, que a maior parte dos médicos estudados foi abordada pelos pacientes, e por seus parentes, com pedidos para que as prescrições fossem repetidas, referindo-se tanto às prescrições do próprio médico, quanto às de outros. Eles observaram que 40,16% dos médicos atenderam aos pedidos na primeira solicitação e, que 57,38% deles cederam na segunda.

O estudo de ALVIM et al., 2017, alertou que a busca pelos serviços médicos e de saúde poderia estar associada a oportunidade de conseguir novas receitas. Essa colocação é pertinente ao estudo de SOUZA et al., 2016, que sugeriu que as consultas médicas estariam ocorrendo com a finalidade de cumprir o protocolo de retirada de receita, não havendo intervenção do médico prescritor.

AZEVEDO et al., 2016, sinalizaram a prevalência do uso de benzodiazepínicos sem receita médica. Eles associaram isso ao descuido no preenchimento das notificações de receita e aos indícios de falsificação ligados tanto à numeração repetida, quanto à utilização de número de Conselho (CRM) de médicos já falecidos. Esses autores pontuaram, também, a necessidade do aprimoramento dos mecanismos de controle desses medicamentos, visto que existiria

uma correlação entre a aquisição sem receita e o uso inadequado.

Partindo-se do princípio de que os benzodiazepínicos podem causar tolerância, dependência e abstinência, como já foi visto, o tempo de utilização desses medicamentos também é algo relevante a ser observado (NALOTO et al., 2016; SOUZA et al., 2016; AZEVEDO et al., 2016).

Estudos apontaram que esses fármacos deveriam ser administrados por um período de 3 a 4 meses (FIORELLI e ASSINI, 2017; AZEVEDO et al., 2016; SOUZA, et al., 2016; NALOTO et al., 2016). Entretanto, considerando-se os dados do controle de dispensação da Farmácia Municipal de Alvorada de Minas, fora observado indícios de uso crônico desse tipo de medicamento, coincidindo com o observado por FIORELLI e ASSINI, 2017; SOUZA et al., 2016; SILVA et al., 2016; NALOTO et al., 2016 e REIS E SOUZA, 2020). O estudo de FIORELLI e ASSINI, 2017, evidenciou relatos de uso prolongado de até 8 anos, com finalidades outras que não as terapêuticas. Já SILVA et al., 2016, observaram que a maior parte dos usuários de BZD faziam uso a mais de 3 ano de uso constante, havendo também relato de uso por mais de 30 anos, sem especificar se contínuo ou não.

SOUZA et al., 2016, identificaram que a primeira prescrição desse tipo de medicamento estaria relacionada às queixas de ansiedade, aos distúrbios do sono e ao luto. Esses dados são coerentes com o estudo de SILVA et al., 2016, que observou que o uso dos BZD era motivado por: problemas com insônia; fuga dos problemas familiares ou pessoais; luto; dor e; ansiedade associada ao pânico, às situações estressantes, às brigas familiares e aos problemas relacionados ao trabalho.

NALOTO et al., 2016, pontuaram a frequente associação dos benzodiazepínicos aos tratamentos

da depressão, em função da presença de ansiedade e insônia. Entretanto, esses autores observaram que, nestes casos, a recomendação é de que esses fármacos sejam utilizados nas quatro semanas iniciais do tratamento, não sendo recomendado o uso prolongado em função dos seus efeitos adversos.

As mulheres e os idosos estariam entre os usuários mais frequentes (NALOTO et al., 2016; FIORELLI e ASSINI, 2017; SOUZA et al., 2016 e; REIS E SOUZA et al., 2020). O estudo de FIORELLI e ASSINI, 2017, observou que as mulheres consumiam de duas a três vezes mais desses medicamentos, quando comparadas aos homens; já REIS E SOUZA et al., 2020, observaram que o consumo de BZD tinha uma prevalência 5 vezes superior nelas.

FIORELLI e ASSINI, 2017, observaram, ainda, que o aumento da idade estava associado ao aumento do consumo. Entretanto, o estudo de REIS E SOUZA et al., 2020, localizou que as faixas etárias de maior consumo era 40 a 59 anos (48,2%) e mais de 60 anos (42,7%).

O estudo de SILVA et al., 2016, identificou que as mulheres estão mais sujeitas ao uso de medicamentos que podem causar dependência e que apresentam efeitos colaterais mentais importantes. As autoras deram destaque para as donas de casa, casadas, com três filhos ou mais, de menor nível de escolaridade, menor renda, no papel de cuidadora e com conflitos familiares. As mesmas colocaram que o uso maior de BZD foi relatado por mulheres que não estavam no mercado de trabalho. Elas observaram, ainda, que haveriam questões culturais, sociais e de gênero ao considerarem que a imagem representativa da mulher na publicidade farmacêutica tornaria os médicos mais susceptíveis ao diagnóstico de quadros de ansiedade e depressão no gênero feminino.

VOTAW et al., 2019, observaram que pessoas com sintomas e distúrbios psiquiátricos estariam entre os mais vulneráveis ao uso indevido dos benzodiazepínicos, sendo que o sofrimento psiquiátrico tanto poderia ser um antecedente, quanto uma consequência ao uso indevido. NALOTO et al., 2016, observaram uma forte tendência de uso crônico desses medicamentos em pacientes com transtornos depressivos e ansiosos. VOTAW et al., 2019, alertaram que, em certos subgrupos vulneráveis, haveria uma possibilidade do mau uso dessas substâncias.

JANHASEN et al., 2015, sinalizaram que a boa eficácia dos benzodiazepínicos sobre a sintomatologia alvo poderia desencadear, nos pacientes, o medo dos sintomas retornarem, o que resultaria numa pressão deles sobre os médicos para que houvesse a continuidade da prescrição. Entretanto, esses autores reiteraram o perigo da dependência primária.

O estudo de SOUZA et al., 2016, sugeriu que haveria uma tendência às prescrições de longo prazo ou por tempo indefinido. Eles observaram que mais de 70% dos médicos prescreviam os benzodiazepínicos “até a próxima consulta” ou “até a remissão ou cura”.

JANHSEN et al., 2015, concluíram que os benzodiazepínicos seriam altamente eficazes quando administrados pela primeira vez, dentro de prescrições estritas, por tempo limitado e de curto prazo, demandando encaminhamento a especialistas e a ajuda de suporte ao vício nos casos de necessidade de uso mais prolongado.

Mas, cabe ressaltar, o estudo de AZEVEDO et al., 2016, que sinaliza que a terapêutica primária deveria ser a “não medicamentosa”; ficando a terapêutica medicamentosa, de curta duração, para os casos de insucesso daquelas. No mesmo sentido, o estudo

de REIS E SOUZA et al., 2020), considerou que a inserção de outras práticas de apoio aos usuários de BZD seria uma estratégia de motivação para a retirada da medicação e uma medida necessária para a prevenção do uso crônico.

Suicídio, tentativa, ideação e os benzodiazepínicos

A prevenção do suicídio é um grande desafio para a saúde pública (BRASIL, 2017).

No Brasil, são mais de 10 mil mortes/ano por suicídio (BRASIL, 2017); sendo que, de acordo com BOTEGA, 2014, os atos são cometidos em dois principais cenários: as próprias casas (51%) e; os hospitais (26%).

O mesmo autor observa que além dos sub-registros de óbitos e das subnotificações do ato, o suicídio “se esconde” atrás de outras denominações no que se refere à causa da morte, dentre elas: acidente automobilístico, afogamento, envenenamento acidental e causa indeterminada. Tal autor sinaliza que os meios utilizados nas tentativas de autoextermínio podem variar de acordo com a cultura, o gênero e a faixa etária, sendo a facilidade de acesso a eles um fator relevante. Ele coloca ainda que, no Brasil, o enforcamento, as armas de fogo e o envenenamento são os principais meios utilizados.

Já ZÖHRE et al., 2015, pontuaram que a maioria das tentativas de suicídio por envenenamento está associada às medicações prescritas.

Os benzodiazepínicos, especificamente, despertam atenção por estarem relacionados ao risco suicida de duas maneiras: 1) por ser um instrumento de perpetração; 2) pelo seu uso indevido estar associado à ideação e à tentativa suicida (SCHEPIS et al., 2019; RISSANEM et al., 2015; VOTAW et al., 2019).

RISSANEM et al., 2015, observaram que o uso indevido de benzodiazepínicos está associado ao incremento da ideação suicida, seja mediado pelos sintomas depressivos ou pelo controle dos distúrbios psiquiátricos.

O estudo de SCHEPIS et al., 2019, observou que o uso indevido, combinado, de opióides e de benzodiazepínicos aumentou a prevalência da ideação suicida em 3 vezes, quando comparado ao uso indevido de um ou outro separadamente. Já relacionando os adultos que faziam uso indevido dos dois medicamentos, com os que não faziam uso indevido, a chance de ideação suicida cresceu em 353%.

Esses autores apoiam a verificação da presença de ideação suicida em pacientes com depressão maior e sofrimento mental grave e; observam que, no estudo que desenvolveram, transtornos pelo uso abusivo de álcool e cannabis deram correlação significativa para suicídio. Eles entenderam ser importante a avaliação dos adultos mais velhos, em função de todos esses fatores, bem como o uso indevido dos referidos fármacos, serem um potencial para a ideação suicida e, pela overdose dos últimos estar associada ao suicídio.

De forma semelhante, o estudo de VOTAW et al., 2019, identificou que o uso indevido de benzodiazepínicos está ligado tanto à ideação quanto à tentativa suicida, em diferentes populações, além da overdose intencional desses medicamentos ser um meio frequente de perpetração.

Cabe destacar que, a tentativa de suicídio é um relevante fator de risco para a efetivação do ato, devendo ser encarada, de acordo com BOTEGA, 2014, como um sinal de alerta.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no exposto, entende-se que este estudo cumpriu seu propósito, possibilitando identificar diferentes fatores que favorecem o consumo abusivo dos benzodiazepínicos; evidenciando a relação entre tal uso e a ideação suicida e a tentativa de suicídio e; apontando o descaso em relação ao potencial danoso do uso inadequado desses fármacos.

Nesse sentido, considera-se que esses medicamentos devam ser prescritos a partir de anamneses eficazes, realizadas em contextos adequados e, que retratem o olhar holístico sobre o indivíduo.

Visando-se minimizar o uso indevido dos benzodiazepínicos, acredita-se ser necessário um acompanhamento minucioso dos usuários, mantendo-se um olhar cuidadoso sobre o seu tempo de uso desses fármacos e considerando-se o seu grande potencial de tolerância, dependência e abstinência, bem como a sua relação com a ideação e a tentativa suicida. Nesse sentido, entende-se ser importante a verificação sistemática dos efeitos colaterais e a avaliação periódica da eficácia e da evolução terapêutica, até a retirada criteriosa do medicamento. Considera-se, também, que as dosagens devam ser monitorizadas e que o controle de dispensação do medicamento deva ser priorizado.

Acredita-se, ainda, que novos estudos precisam ser desenvolvidos para trazer melhor lucidez à temática. Além disso, entende-se ser necessário: que mais debates sejam feitos junto aos profissionais e estudantes das áreas afins, especialmente os prescritores; que sejam ampliadas as informações e orientações aos usuários e; que novas políticas sejam discutidas e implementadas; tudo isso, a fim de não se banalizar o uso dos medicamentos e de se evitar a exposição dos usuários a riscos desnecessários.

REFERÊNCIAS

- ALVIM, M.M.; CRUZ, D.T.; VIEIRA, M.T.; BASTOS, R.R.; LEITE, I.C.G. Prevalência e fatores associados ao uso de benzodiazepínicos em idosos da comunidade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, n. 4, p. 463-473, 2017.
- AZCARATE, L. et al. Características de los suicidios consumados en Navarra en función del sexo (2010-2013). **Anales Del Sistema Sanitario de Navarra**, Pamplona, v. 38, n. 1, p. 9-20, 2015.
- AZEVEDO, Â.J.P.; ARAUJO, A.A.; FERREIRA, M.A.F. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 1, p. 83-90, 2016.
- BOTEGA, N.J. Comportamento suicida: epidemiologia. **Psicologia USP**, v. 25, n. 3, p. 231-236, 2014.
- BOTTI, N.C.L.; CATÃO, L.; SILVA, A.C.; DIAS, T.G.; MENEZES, L.C.; CASTRO, R.A.S. Características do comportamento suicida de homens e mulheres em tratamento psiquiátrico. **Cogitare Enfermagem**, v. 23, n. 1, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.876, de 14 de agosto de 2006. Institui Diretrizes Nacionais para Prevenção do Suicídio, a ser implantadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Agenda de Ações Estratégicas para a Vigilância e Prevenção do Suicídio e Promoção da Saúde no Brasil: 2017 a 2020. Brasília, DF, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria, nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 1999.
- CANTÃO, L.; BOTTI, N.C.L. Comportamento suicida entre dependentes químicos. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 69, n. 2, p. 389-396, 2016.

FIORELLI, K.; ASSINI, F. L. The prescription of benzodiazepines in Brazil: a literature review. **ABCS Health Sciences**, v. 42, n. 1, 2017.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/alvorada-de-minas/panorama>. Acesso em: 19/04/2021.

JANHSEN, K.; ROSER, P.; HOFFMANN, K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. **Deutsches Arzteblatt International**. vol. 112,1-2:1-7, 2015.

MULLER, S.A.; PEREIRA, G.; ZANON, R.B. **Revista de Psicologia da IMED**, v. 9, n. 2, p. 6-23, 2017.

NALOTO, D.C.C.; LOPES, F.C.; BARBERATO-FILHO, S.; LOPES, L.C.; DEL-FIOL, F.S.; BERGAMASCH, C.C. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n. 4, p. 1267-1276, 2016.

OPAS, ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Suicídio. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/suicidio>. Acesso em: 19/04/2021. 19/04/2021.

REIS E SOUZA, J.K.; ALARCON. P.P.; MATTOS, M.; CASTRO, L.C. Utilização de benzodiazepínicos em Estratégias Saúde da Família. **Revista de Saúde Coletiva da UEFS**, [S.l.], v. 10, n. 1, p. 67-74, 2020.

RISSANEN, I.; JÄÄSKELÄINEN, E.; ISOHANNI, M.; KOPONEN, H.; ANSAKORPI, H.; MIETUNNE, J. Use of antiepileptic or benzodiazepine medication and suicidal ideation-

-The Northern Finland Birth Cohort 1966. **Epilepsy & Behavior**, vol. 46, p. 198-204; 2015.

SCHALLEMBERGER, J.B.; COLET, C.F. Assessment of dependence and anxiety among benzodiazepine users in a provincial municipality in Rio Grande do Sul, Brazil. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 38, n. 2, p. 63-70, 2016.

SCHEPIS, T.S.; SIMONI-WASTILA, L.; McCABE, S.E. Prescription opioid and benzodiazepine misuse is associated with suicidal ideation in older adults. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, vol. 34,1; 122-129; 2019.

SILVA, V.P.; Botti, N.C.L.; OLIVEIRA, V.C.; GUIMARÃES, E.A.A. Características do uso e da dependência de benzodiazepínicos entre usuários: atenção primária à saúde. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 24, n. 6, p. e8783, 2016.

SOUSA, A.B.; CAVALCANTE, P.B.F.G.; MENDES, C.M.M. Estudo da prescrição de benzodiazepínicos pelos médicos da estratégia de saúde da família de Teresina, Piauí. **Revista Interdisciplinar**, v. 9, n. 3, p. 26-35, 2016.

VOTAW, V.R.; GEYER, R.; RIESELBACH, M.M.; McHUGH, R.K. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. **Drug Alcohol Dependence**. v. 200, p. 95-114, 2019.

ZÖHRE, E.; AYRIK, C.; BOZKURT, S.; KÖSE, A.; NARCI, H.; ÇEVİK, I.; TOKER, I.; DEMIR, F.; OVLA, D. Retrospective analysis of poisoning cases admitted to the emergency medicine. **Archives of Iranian Medicine**, 18(2), 117-122; 2015.

Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em insônia: uma revisão bibliográfica

Use of medicinal plants and herbal medicines in insomnia: a literature review

Leonardo Vasconcelos Fagotti Rogério¹; Juliana Carvalho Ribeiro^{2*}

1 Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino – UNIFAE, Largo Engenheiro Paulo de Almeida Sandeville, 15, São João da Boa Vista, São Paulo, Brasil, leonardovfr@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-4434-5479

2 Universidade Federal de Alfenas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Alfenas, Minas Gerais, rbrjuliana@yahoo.com.br, ORCID: 0000-0003-3724-2321

Autor correspondente: Juliana Carvalho Ribeiro. ORCID: 0000-0003-3724-2321.

Professora substituta na Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL, Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Alfenas, Minas Gerais.

Email: rbrjuliana@yahoo.com.br; Telefone: (35) 991405974.

Citar: Rogério L V F; Ribeiro J C. Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em insônia: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 2, p. 35-44, 2021. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.3.2-4>

Data de Submissão: 05/04/2021; Data do Aceite: 25/05/2021

RESUMO

A insônia é caracterizada pelo sono não reparador, insuficiente para manter uma boa qualidade de alerta e bem-estar físico e mental durante o dia. Podendo ser de curto prazo ou crônica, é algo que afeta grande parcela da população. O tratamento da insônia pode ser diversificado e há grande interesse dos pacientes pelo uso de plantas medicinais, com a errônea afirmativa de que “o que é natural não faz mal”. O objetivo deste estudo foi relacionar as principais plantas medicinais usadas pela população brasileira para o tratamento da insônia, analisando sua eficácia, segurança e evidenciando o seu uso racional. Realizou-se uma revisão narrativa de literatura sobre as principais plantas medicinais usadas com ação sedativa no Brasil. Foram selecionadas vinte e cinco referências publicadas em diferentes bases de dados de livre acesso e também livros didáticos. Como resultado, observaram que as plantas medicinais mais citadas para uso no tratamento da insônia foram erva cidreira, passiflora, valeriana, lavanda e lúpulo. Dentre as plantas com maior segurança encontrou-se a camomila, alfavaca, hortelã e lavanda; e outras como hipérico e kava-kava devem ser usadas com maior cautela em função das interações medicamentosas, reações adversas e relatos de toxicidade. Este trabalho evidencia o uso de plantas medicinais para o tratamento da insônia na população brasileira e destaca a necessidade de orientações adequadas para o seu uso.

Palavras-chave: Insônia; Plantas medicinais; Fitoterápicos; Sedativos.

ABSTRACT

Insomnia is characterized by non-restorative sleep, insufficient to maintain a good quality of alertness and physical and mental well-being during the day. Whether short-term or chronic, it is something that affects a large portion of the population. The treatment of insomnia can be diversified and there is great interest from patients in the use of medicinal plants, with the erroneous assertion that what is natural is not harmful. This work aims to list the main medicinal plants used by

the Brazilian population for insomnia treatment, analyzing their effectiveness, safety and highlighting their rational use. A narrative literature review was carried out on the main medicinal plants used with sedative action in Brazil. Twenty-five references available in different open access databases and textbooks were selected. As a result, it was observed that the most cited medicinal plants for use in the treatment of insomnia were lemongrass, passionflower, valerian, lavender and hops. Among the plants with greater safety were chamomile, basil, mint and lavender; and others such as hypericum and kava-kava should be used with greater caution due to drug interactions, adverse reactions and reports of toxicity. This highlights the use of medicinal plants for the treatment of insomnia in the Brazilian population and, the need to provide adequate guidelines for the use of these products.

Keywords: Insomnia; Medicinal plants; Herbal medicines; Sedatives.

INTRODUÇÃO

A insônia é a percepção subjetiva de insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono. Trata-se de um sintoma que engloba queixas como dificuldade para iniciar ou manter o sono, despertar precoce e incapacidade de voltar a dormir, além de sono não-reparador, insuficiente para manter uma boa qualidade de alerta e bem-estar físico e mental durante o dia, com o comprometimento consequente do desempenho nas atividades diurnas (SOUZA, REIMÃO, 2004; GUADAGNA et al., 2020).

Segundo Prado et al. (2012), 33% a 50% da população sofre deste mal em alguma parte de sua vida. O sono é uma rotina diária natural da mente e do corpo. Conseqüentemente, a sua perturbação pode ser seguida por efeitos adversos e problemas de saúde, como função diurna prejudicada, fadiga, redução da qualidade de vida e alta utilização dos serviços de saúde (KHADIVZADEH et al., 2018). A causa da insônia pode ocorrer de forma independente ou ser uma consequência de outros fatores, como problemas emocionais, dor física e uso de medicamentos ou outras substâncias psicoativas. A insônia de curto prazo é comumente associada ao estresse, mudanças no cotidiano, programação ou ambiente, podendo durar dias ou semanas. Se é de longo prazo, crônica, ocorre três ou mais noites por

semana, dura mais de três meses e não pode ser totalmente explicada por algum outro problema de saúde ou medicamento. Tal sintoma pode afetar a memória e a concentração, aumentar o risco de hipertensão, doença coronariana, Alzheimer, câncer, intenção suicida, ansiedade, obesidade e diabetes mellitus (PRADO et al., 2012; FEIZI et al., 2018).

Para o tratamento da insônia podem ser adotados diversos métodos, farmacológicos ou não, variando de acordo com o quadro do paciente e de sua adesão quanto à abordagem escolhida. As medidas não farmacológicas têm como foco intervenções educacionais e comportamentais, sem o uso de medicamentos como a higiene do sono, terapia de controle de estímulos, terapia de relaxamento e a terapia de restrição de sono. Nas intervenções farmacológicas são utilizados medicamentos como agonistas do receptor benzodiazepínico, antidepressivos, anti-histamínicos, antipsicóticos e também os chamados compostos naturais. Contudo, as evidências disponíveis acerca da eficácia e da tolerabilidade desses agentes variam de forma considerável e devem ser cuidadosamente revisadas antes de seu emprego (BERLIM et al., 2005; FEIZI et al., 2018; KHADIVZADEH et al., 2018). Em casos específicos, geralmente quando há

uma doença neurológica ou psiquiátrica subjacente, diferentes fármacos podem ser utilizados como, por exemplo, os benzodiazepínicos (clonazepam, clobazam, midazolam e diazepam), ou outros medicamentos como zopiclona, exzopiclona, hidrato de cloral, levomepromazina, prometazina, carbamazepina, clonidina, risperidona e melatonina, sempre considerando a idade do paciente, o risco e benefício associado ao uso desses medicamentos (PINTO JUNIOR et al., 2010; 2016). O tratamento medicamentoso da insônia deve ser temporário e durar o menor tempo possível.

A morosidade do sistema de saúde aliado aos fatores como o baixo poder aquisitivo, a falta de programas educativos em saúde para a população em geral, entre outros aspectos, leva as pessoas a praticarem a automedicação, baseando-se em qualquer informação recebida por leigos e que são tomadas como verdadeiras para o restabelecimento da saúde (NICOLETTI et al., 2007). Com a insônia não é diferente, pois esta interfere no cotidiano de trabalhadores, estudantes e idosos que, muitas vezes, recorrem aos remédios caseiros, prática comum na população brasileira. As informações sobre uso de plantas medicinais e produtos naturais fitoterápicos são alvos constantes de publicações nas mídias eletrônicas, com evidências questionáveis, considerando-se que muitas não são baseadas em estudos científicos. Além de induzir a automedicação, estas informações contribuem para o uso irracional, podendo trazer aos pacientes problemas como interações medicamentosas, reações adversas aos medicamentos e risco de toxicidade.

As plantas medicinais são importantes ferramentas terapêuticas no tratamento de várias doenças, pois são dotadas de atividades farmacológicas que, se administradas de forma consciente, podem amenizar e curar diversas patologias (PEREIRA et al., 2019; RIBEIRO, 2021). Classificada como Prática

Integrativa e Complementar em Saúde, a fitoterapia racional é alvo de muitos estudos atuais, associando o conhecimento popular, passado de geração em geração, com comprovações científicas. Segundo Ribeiro (2021), quando administrados de forma correta, algumas plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos apresentam vantagens sobre os medicamentos convencionais, tais como menor custo, menor chance de efeitos adversos e menor toxicidade. Porém, cada planta medicinal tem sua individualidade e é imperativo reconhecer que os produtos naturais têm componentes químicos farmacologicamente ativos e não podem ser vistos como não-tóxicos, como muitos consumidores acreditam. Embora possam ter efeitos benéficos, também podem causar reações adversas, provocar interações medicamentosas e serem dotados de toxicidade. Assim, qualquer forma de uso de plantas medicinais deve abordar conhecimentos sobre a particularidade de cada espécie e seu uso racional.

Considerando que a insônia é um transtorno prevalente e que uma parcela considerável da população busca por tratamentos complementares, com a errônea ideia de que “o que é natural não faz mal”, o objetivo deste estudo foi relacionar as principais plantas medicinais usadas pela população brasileira para o tratamento da insônia, analisando sua eficácia e segurança.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão narrativa de literatura. Trata-se de um tipo de investigação científica na qual busca-se captar, reconhecer e sintetizar estudos primários, teóricos e empíricos, possibilitando assim a síntese completa da produção do conhecimento acerca de um assunto ou tema (SOUZA et al., 2008; SILVA, SILVA, 2018). A revisão foi realizada em quatro etapas. Na primeira etapa ocorreu a definição do tema e da questão

norteadora: quais plantas medicinais são usadas pelos brasileiros para o tratamento de insônia? Na segunda etapa definiram-se os critérios de inclusão e de exclusão. Os critérios de inclusão foram artigos que disponibilizassem o texto completo, na versão on-line e em bases de dados de acesso gratuito, livros e demais produções nacionais e internacionais em português e inglês, no espaço temporal delimitado entre o período de 2000 a 2021. Foram excluídas publicações que, após a leitura minuciosa, não estavam relacionadas ao tema e objetivo e também publicações repetidas. A terceira fase abordou a seleção das referências. Realizou-se uma busca bibliográfica criteriosa em artigos científicos disponíveis em bases de dados do Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde e Google Acadêmico, livros e revistas científicas, dentre outras, conhecidas por abordagens de pesquisas baseadas em evidências científicas. Os descritores considerados foram insônia, plantas medicinais, fitoterápicos e sedativos. Considerou-se também suas respectivas traduções em inglês: *insomnia, medicinal plants, herbal medicines, sedatives*. Inicialmente, foram selecionadas quarenta e sete referências. Após a aplicação dos critérios de exclusão, vinte e cinco foram utilizados para construir esta revisão.

Na quarta etapa foram avaliados os vinte e cinco artigos selecionados, conforme os parâmetros: identificação do artigo original, ano de publicação, periódico, tipo de estudo e características metodológicas do estudo. Inicialmente, foi proposta a análise do nível de evidência de acordo com as boas práticas clínicas, procurando por revisões sistemáticas ou metanálise de relevantes ensaios clínicos, randomizados ou não, ou estudos de coorte e de caso-controle bem delineados. No entanto, essas informações foram escassas quando se considerou apenas a população brasileira, de acordo com a questão norteadora. Assim, consideraram-se também revisões de estudos

descritivos e qualitativos, opinião de autoridades ou comitês de especialistas, incluindo interpretações de informações baseadas em pesquisas. As informações encontradas na literatura consultada foram comparadas com informações contidas no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira, publicado em 2012, atualizado no seu primeiro suplemento em 2018 e na segunda edição em 2021, e também usando o Memento Fitoterápico. Estas referências constituem a literatura oficial elaborada e atualizada periodicamente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA (BRASIL, 2011; 2016; 2018; 2021;). Os dados foram coletados no período de janeiro de 2020 a maio de 2021, e tabulados para análise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As plantas medicinais populares no Brasil usadas no tratamento da insônia, mais citadas na literatura consultada, de acordo com seu nome científico, nome popular e autores, estão descritas na Tabela 1.

As plantas medicinais citadas para o tratamento de insônia foram erva cidreira, maracujá, valeriana, lúpulo e lavanda. Estes resultados estão em concordância com o trabalho de Bortoluzzi et al. (2019) que avaliou efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade, usando uma metodologia semelhante.

Analisando estes resultados, observa-se que o maracujá é o exemplo de planta medicinal que apresenta um nome popular e mais de uma espécie, sendo citado tanto *Passiflora incarnata* L., quanto *Passiflora alata* Dryand. Este hábito de nomenclatura é comum no Brasil e para evitar confusões e uso errôneo, o recomendável é fazer a identificação pelo nome científico. De acordo com o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2011), com o nome popular maracujá recomenda-se

Tabela 1. Plantas medicinais popularmente usadas no Brasil para o tratamento da insônia.

Nome científico	Nomes Populares	Referência
<i>Althaea officinalis</i>	Altéia	BALMÉ, 2004
<i>Anemopaegma mirandum</i>	Alecrim-do-Campo	CARVALHO et al., 2008; FERRO, 2008;
<i>Avena sativa</i>	Aveia-comum	ALONSO, 2008; FERRO, 2008
<i>Citrus aurantium</i>	Laranja-amarga	BALMÉ, 2004; ALONSO, 2008; BORTOLUZZI et al., 2019
<i>Cypripedium parviflorum</i>	Sapatinho-de-Vênus	BARNES et al., 2012
<i>Erythrina mulungu Benth.</i>	Mulungu	FERRO, 2008
<i>Eschscholzia californica Cham.</i>	Papoula da Califórnia Sortida	ALONSO, 2008; FINTELMANN, WEISS, 2010
<i>Humulus lupulus L.</i>	Lúpulo	SCHULZ et al., 2001; WING, 2001; ALONSO, 2008; FERRO, 2008; FINTELMANN, WEISS, 2010; BARNES et al., 2012; BORTOLUZZI et al., 2019
<i>Hypericum perforatum L.</i>	Erva-de-são-joão	WING, 2001; NUNES, 2018
<i>Lactuca sativa L.</i>	Alface	BALMÉ, 2004; FERRO, 2008
<i>Lavandula angustifolia L.</i>	Lavanda-inglesa	SCHULZ et al., 2001; ALONSO, 2008; FERRO, 2008; FINTELMANN, WEISS, 2010; ALVES, LIMA, 2018;
<i>Lippia alba</i>	Erva-cidreira-de-rama/ Falsa-melissa	FERRO, 2008
<i>Lupinus albus</i>	Lupino	BALMÉ, 2004
<i>Matricaria chamomilla L.</i>	Camomila	BALMÉ, 2004; ALONSO, 2008; FERRO, 2008; ARRUDA et al., 2013; CARVALHO et al., 2014; BORTOLUZZI et al., 2019
<i>Melissa officinalis L.</i>	Erva-cidreira/ Melissa	SCHULZ et al., 2001; ALONSO, 2008; FERRO, 2008; FINTELMANN, WEISS, 2010; BARNES et al., 2012; BORTOLUZZI et al., 2019
<i>Mentha pulegium L.</i>	Poejo	FERRO, 2008
<i>Myristica fragrans Houtt.</i>	Noz-moscada	FERRO, 2008
<i>Ocimum gratissimum L.</i>	Alfavaca	FERRO, 2008
<i>Papaver rhoeas L.</i>	Papoila	BALMÉ, 2004; ALONSO, 2008
<i>Passiflora alata Dryand.</i>	Maracujá	FERRO, 2008; BORTOLUZZI et al., 2019
<i>Passiflora incarnata L.</i>	Flor-da-paixão, maracujá	SCHULZ et al., 2001; BALMÉ, 2004; FINTELMANN, WEISS, 2010; BARNES et al., 2012
<i>Piper methysticum</i>	Kava-Kava	ALONSO, 2008; FERRO, 2008
<i>Piscidia piscipula L.</i>	Timbó-boticário	BARNES et al., 2012
<i>Pyrus malus L.</i>	Macieira	FERRO, 2008
<i>Tilia cordata Mill</i>	Tília	ALONSO, 2008
<i>Valeriana officinalis L.</i>	Valeriana	SCHULZ et al., 2001; WING, 2001; ALONSO, 2008; FERRO, 2008; FINTELMANN, WEISS, 2010; BARNES et al., 2012; SECCHI, 2012; BORTOLUZZI et al., 2019; CINIGLIA, VIANNA, 2020

o uso de três espécies diferentes, sendo *Passiflora incarnata*, *Passiflora alata* Dryand e *Passiflora edulis* Sims (maracujá azedo). Nos três casos recomenda-se a preparação do infuso para uso interno, usando 3 g das partes aéreas secas em 150 mL de água. As três espécies são indicadas como sedativo leve e ansiolítico e trazem a mesma advertência com a frase "Seu uso pode causar sonolência. Não usar em casos de tratamento com sedativos e depressores do sistema nervoso". "Não utilizar cronicamente." "Uso por indivíduos de 03 a 12 anos sob orientação médica". "Acima de 12 anos: tomar 150 mL do infuso, 10 a 15 minutos após o preparo, duas a quatro vezes ao dia" (BRASIL, 2011).

Ainda reforçando as confusões relacionadas à nomenclatura, a *Melissa officinalis* L. é o caso de uma planta medicinal com diferentes nomes populares, sendo conhecida com o nome popular de erva cidreira ou melissa. Esta planta também citada no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira é indicada como antiespasmódico, sedativo leve e ansiolítico. As sumidades floridas devem ser preparadas por infusão para uso interno, usando-se 1 a 4 g para 150 mL de água, sendo administrado este infuso 10 a 15 minutos após o preparo, duas a três vezes ao dia (BRASIL, 2011; 2021).

Recomendadas como sedativo leve, com relativa segurança para o uso interno e sem advertências consideráveis e restrições de uso, destaca-se o uso de camomila, alfavaca, hortelã e lavanda. Estas plantas são muito usadas de acordo com indicações da sabedoria popular e neste estudo não foram encontrados dados significativos de toxicidade. Especificamente sobre a camomila, o Memento Fitoterápico relata segurança quanto ao uso e ausência de dados de superdosagem, recomendando apenas observação em caso de ingestão em excesso (BRASIL, 2016). A atividade farmacológica ansiolítica e sedativa leve da camomila é justificada

pela sua composição fitoquímica, cuja análise demonstrou a presença de flavonoides (apigenina, luteolina), cumarina (umbeliferona), óleo essencial, farneseno, alfa-bisabolol, óxidos de alfa-bisabolol, alfa-camazuleno (BRASIL, 2016).

Importante destacar que cada planta medicinal tem sua individualidade e nem todas apresentam a mesma segurança de uso da camomila. Na literatura consultada é evidente que plantas como hipérico, kava-kava e valeriana são exemplos de plantas medicinais com potencial farmacológico ansiolítico e sedativo, porém são citados casos de reações adversas aos medicamentos, intoxicações e interações medicamentosas perigosas, o que limita seu uso e desmistifica a frase popular errônea "o que é natural não faz mal".

O hipérico, também chamado de erva de são João, deve ser usado com muita cautela. Segundo o Memento Fitoterápico (BRASIL, 2016), o mais preocupante são as possíveis interações medicamentosas. Seus extratos são geralmente bem tolerados com incidência de reações adversas em torno de 0,2% dos casos avaliados em estudos clínicos e os raros desconfortos gastrointestinais podem ser minimizados administrando-o após as refeições. No entanto, há evidências de reações fotossensibilizantes. As interações medicamentosas são significativas e ocorrem com fármacos como ciclosporina, anticoagulantes cumarínicos, anticoncepcionais orais, teofilina, digoxina, indinavir e possivelmente outros inibidores de protease e transcriptase reversa, prejudicando os efeitos desses fármacos (BRASIL, 2016).

A kava-kava possui ação farmacológica ansiolítica e indutor de relaxamento e sono. Em estudo com metodologia semelhante, Silva e Silva (2018) avaliaram o uso de fitoterápicos em transtornos psiquiátricos e concluíram que a kava-kava foi a

espécie com o maior número de estudos controlados envolvendo pacientes com diversos transtornos, principalmente a ansiedade, estando de acordo com pesquisas associadas que abordam seu efeito ansiolítico geral. Porém, sua prescrição exige cautela pois, segundo Barbosa et al. (2013), a kava-kava foi responsável por muitos casos de hepatotoxicidade e por isso tem seu uso restrito na Europa e no Brasil. Durante os anos de 1999 a 2002, a kava-kava esteve na lista dos 10 medicamentos fitoterápicos mais vendidos no Brasil e atualmente é um medicamento com tarja vermelha, vendido sob prescrição médica, exigindo informações de posologia e reações adversas aos pacientes que fazem uso deste medicamento fitoterápico.

A valeriana é outro exemplo de planta medicinal citada na Tabela 1 que exige cautela. É contraindicada para gestantes e pacientes menores do que 12 anos (BRASIL, 2016). Seus efeitos adversos incluem tontura, desconforto gastrointestinal, alergias de contato, cefaleia e midríase. Relata-se ainda efeito aditivo se administrada com benzodiazepínicos, barbitúricos e outros fármacos depressores do Sistema Nervoso Central. Em função disso, recomenda-se somente o uso de medicamento fitoterápico, prescrito sob orientação médica (SILVA, SILVA, 2018). Ciniglia e Vianna (2020) avaliaram o uso de valeriana no controle da ansiedade em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA), concluindo que o conjunto de evidências sugere que a valeriana é uma estratégia alternativa no tratamento da ansiedade, inclusive em PVHA.

Em concordância com as informações encontradas, a resolução da ANVISA RE nº 89 (BRASIL, 2004) aborda as plantas medicinais cujos medicamentos fitoterápicos devem ser vendidos mediante prescrição médica e dentre eles estão a erva de são joão, kava-kava e valeriana. Visto que o medicamento fitoterápico é um produto de

qualidade superior ao produto natural fitoterápico, alerta-se e recomenda-se cautela quanto ao uso de produtos naturais fitoterápicos com a composição dessas 3 plantas citadas. Assim, há uma grande probabilidade de produtos naturais fitoterápicos à base de erva de são joão, kava-kava e valeriana disponíveis no mercado não apresentarem a eficácia e segurança esperada e sugere-se que sejam feitas análises de controle de qualidade destes produtos em outros estudos.

A lavanda foi inserida no Formulário de Fitoterápicos em 2021, sendo indicada no alívio da ansiedade e insônias leves. O uso contínuo não deve ultrapassar 15 a 20 dias, podendo ser repetido o tratamento, se for necessário, após 7 dias de intervalo. Porém relata-se cautela pois como efeitos adversos pode desencadear sonolência, cefaleia, constipação intestinal, dermatite de contato, confusão mental e hematúria em doses elevadas ou tóxicas, ou em pessoas hipersensíveis (PEREIRA et al., 2019).

Algumas plantas como o lúpulo, tília, macieira e demais plantas citadas na Tabela 1, embora encontrada a atividade farmacológica de indutores do sono na literatura pesquisada, não apresentam estes dados no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2011; 2021) e nem no Memento Fitoterápico (BRASIL, 2016). É importante ressaltar que estas duas referências são oficiais, produzidas pela ANVISA. Acredita-se que pelo uso não muito difundido em todo território nacional e por escassas informações de segurança e eficácia, esses dados não estão ainda disponíveis, considerando que há um setor específico dentro da ANVISA que atualiza periodicamente as informações de pesquisas baseadas em evidência, padronizando a informação para o uso racional de fitoterápicos e plantas medicinais. Portanto, recomenda-se cautela quanto ao uso dessas plantas até que sejam apresentados mais dados de eficácia e segurança.

Em trabalho semelhante, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre os fitoterápicos utilizados em distúrbios psiquiátricos entre os anos de 2008 a 2014 (SILVA, SILVA, 2018). Em concordância com este estudo, as atividades do maracujá, valeriana e kava-kava como indutores do sono também foram citadas. Porém com este objetivo não foram encontrados outros estudos para fins de comparação. Encontraram-se muitos trabalhos evidenciando o efeito indutor do sono de plantas medicinais, porém não com uma visão geral como aqui apresentado. Isso reforça a necessidade de mais pesquisas sobre o assunto, elucidando dados importantes para o uso racional de plantas medicinais, evidenciando a eficácia e segurança.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A insônia é prevalente na população brasileira e o uso de plantas medicinais, com atividade sedativa, destaca-se entre os tratamentos.

De acordo com a análise proposta, foram verificados os nomes populares, nomes científicos, indicações e riscos de diferentes plantas medicinais usadas no tratamento da insônia no Brasil. Destas, as plantas medicinais citadas por maior número de autores foram erva cidreira, maracujá, valeriana, lúpulo e lavanda. A camomila destaca-se em função da segurança e eficácia, pois não demonstrou toxicidade relevante. Porém, hipérico, kava-kava e valeriana devem ser prescritas com cautela e vendidas sob prescrição médica, em função de relatos de reações adversas, contra-indicações e interações medicamentosas.

É importante ressaltar que ainda há poucos estudos evidenciando as principais plantas medicinais usadas para insônia pela população brasileira. Este trabalho reforça a necessidade de orientar a população quanto ao uso racional de

plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no tratamento da insônia, no intuito de obter bons resultados econômicos e de melhoria da saúde da população.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

INSTITUCIONAL: Nada a declarar.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE:

Nada a declarar

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALONSO, J. **Fitomedicina: Curso para profissionais área da saúde**. 1 ed. São Paulo: Pharmabooks, p.151-155, 2008.

ALVES, B.; LIMA, R.K. **Óleo essencial de Lavanda (*Lavandula angustifolia*) no tratamento da ansiedade**. Monografia de TCC. São João del-Rei: UFSJ. v. 1, n. 04, 2018. Disponível em: <<https://www.ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/coqui/TCC/Monografia-TCC-Barbara.pdf>>. Acesso em 08 ago 2020.

ARRUDA, J.T. et al. Efeito do extrato aquoso de camomila (*Chamomilla recutita* L.) na prenhez de ratas e no desenvolvimento dos filhotes. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 15, n. 1, p. 66-71, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722013000100009>. Acesso em: 02 abr 2021.

BALMÉ, F. **Plantas Medicinais**. Brasil: Editora Hemus, 2004.

BARBOSA, D.R.; LENARDON, L.; PARTATA, A.K. Kava-kava (*Piper methysticum*): uma revisão geral. **Revista Científica do ITPAC**, v. 6, n. 3, p. 1-19, 2013. Disponível em: <<https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/63/3.pdf>>. Acesso em: 03 abr 2021.

BARNES, J.; ANDERSON, L.A.; PHILLIPSON, J.D. **Fitoterápicos**. 3 ed. Brasil, 2012.

BERLIM, M.T.; LOBATO, M.I.; MANFRO, G.G. Diretrizes e algoritmo para o manejo da insônia. **Psicofármacos: Consulta Rápida, Porto Alegre**, p. 385-396, 2005. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/MarceloBerlim/publication/237575787_

Diretrizes_e_algoritmo_para_o_manejo_da_insonia/links/542e299c0cf277d58e8e99c4/Diretrizes-e-algoritmo-para-o-manejo-da-insonia.pdf>. Acesso em: 04 abr 2021.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 89, de 16 de março de 2004. Disponível em: https://www.sinaten.com.br/paginas/legislacao/ler_legislacao. Acesso em 02 jun 2021.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Brasília: Anvisa, p. 126, 2011. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/14/Formulario-de-Fitoterapicos-da-Farmacopeia-Brasileira-sem-marca.pdf>>. Acesso em 31 mar 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC Nº 84, de 17 de junho de 2016**. Dispõe sobre a aprovação do Memento da Farmacopéia Brasileira, 1ª edição, p. 115, 2016. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/memento-fitoterapico/memento-fitoterapico.pdf/view>>. Acesso em: 31 mar 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC Nº 225, de 11 de abril de 2018**. Dispõe sobre a aprovação do 1º Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira, 1ª edição, 2018. Disponível em: <http://www.abrafidef.org.br/arqSite/2018_Suplemento_FFFB.pdf>. Acesso em: 19 out 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC Nº 463, de 27 de janeiro de 2021**. Dispõe sobre a aprovação do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira, 2ª edição, p. 223, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulariofitoterapico/arquivos/2021-fffb2-final-c-cap2.pdf>>. Acesso em: 31 mar 2021.

BORTOLUZZI, M.M.; SCHMITT, V.; MAZUR, C.E. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 1, p. e02911504-e02911504, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i1.1504>. Acesso em: 02 abr 2021.

CARVALHO, A.C. et al. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira**

de Farmacognosia, v.18, n.3, p. 314-319, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000200028>. Acesso em: 06 jun 2021.

CARVALHO, A.F. et al. Avaliação da atividade antibacteriana de extratos etanólico e de ciclohexano a partir das flores de camomila (*Matricaria chamomilla* L.). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 3, p. 521-26, 2014. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/12_159. Acesso em: 02 abr 2021.

CINIGLIA, N.; FIORELLI, R.K.A.; VIANNA, L.M. Valeriana Officinalis no Controle da Ansiedade em Pessoas Vivendo com HIV/aids-há uma possibilidade?. **Revista Neurociências**, v. 28, p. 1-17, 2020. DOI: <https://doi.org/10.34024/rnc.2020.v28.10810>. Acesso em 04 abr 2021.

FERRO, D. **Fitoterapia Conceitos Clínicos**. São Paulo: Editora Atheneu, 2008.

FINTELMANN, V.; WEISS, R.F. **Manual De Fitoterapia**. 11 ed. p.290-302, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2010.

FEIZI, F. et al. Medicinal Plants for Management of Insomnia: A Systematic Review of Animal and Human Studies. **Galen Medical Journal**. v.8, p.1-13, 2019. DOI: [10.31661/gmj.v0i0.1085](https://doi.org/10.31661/gmj.v0i0.1085). Acesso 02 jun 2021.

GUADAGNA, S. et al. Plant Extracts for Sleep Disturbances: A Systematic Review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. v. 2020, p. 1-9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/3792390>. Acesso 02 jun 2021.

KHADVZADEH, T. et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Effect of Herbal Medicine to Manage Sleep Dysfunction in Periand Postmenopause. **Journal of Menopausal Medicine**. v. 24, p.92-99, 2018. DOI: <https://doi.org/10.6118/jmm.2018.24.2.92>. Acesso em 02 jun 2021.

NICOLETTI, M.A. et al. Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. São Paulo: Infarma, v. 19, n. 1/2, p. 33-38, 2007. Disponível em: <<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1339893751infa09.pdf>>. Acesso em 25 fev 2020.

NUNES, A. Utilização da planta medicinal erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum* L.) no tratamento de depressão. **Visão Acadêmica**, v.19, n.3, 2018.

OLIVEIRA, J.D.S. **Efeito Do Uso De Fitoterápicos Para Insônia E Qualidade De Sono** Anais da XXV Semana de Biomedicina, Recife: UFPE, p. 13-14, 2019. Disponível em: <<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/download/2224/957/>>. Acesso em 11 ago 2020

PEREIRA, M.C.L. et al. Use of medicinal plants in care of women with gynecological diseases: integrative review. **International Journal of Development Research**, v. 09, n. 03, p. 26373-26380, 2019.

PINTO JUNIOR, L.R. et al. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. **Clinics**, v. 71, n. 1, p. 5-9, 2016. DOI: [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(01\)02](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(01)02). Acesso em: 03 abr 2021.

PINTO JUNIOR, L.R. et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. São Paulo: **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 68, n. 4, p. 666-675, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000400038>. Acesso em 29 mar 2020.

PRADO, G.F.; CARVALHO, L.B.C.; PRADO, L.B.F. **Insomnia**. Brasil: Revista Brasileira de Medicina, 2012. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-666311>>. Acesso em 11 ago 2020.

RIBEIRO, J.C. Qualidade de plantas medicinais de uso popular no Brasil: uma visão experimental: roteiro de práticas. São João da Boa Vista: Editora Universitária

UNIFAE, 2021. 45p.

SCHULZ, V.; HANSEL, R.; TYLER, V.E. **Fitoterapia Racional**. 4 ed. São Paulo: Editora Manole, 2002.

SECCHI, P.; VIRTUOSO, S. **O Efeito Da Valeriana No Tratamento Da Insônia**. Curitiba: Visão Acadêmica, v. 13, n. 1, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v13i1.30025>. Acesso em 18 ago 2020.

SILVA, M.G.P.; SILVA, M.M.P. Avaliação do uso de fitoterápicos em distúrbios psiquiátricos. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 16, n. 56, p. 77-82, 2018. DOI: <https://doi.org/10.13037/ras.vol16n56.4951>. Acesso em: 03abr 2021.

SOUZA, J.C., REIMÃO, R. **Epidemiology of the insomnia**. Psicologia em Estudo, Maringá, v. 9, n. 1, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-73722004000100002>. Acesso em 25 fev 2020.

SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**. v. 8, n. 1, p. 102-6, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>. Acesso em: 25 fev 2020.

WING, Y.K. Herbal treatment of insomnia. **Hong Kong Medical Journal**, v. 7, n. 4, 2001. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/11773674>>. Acesso em 18 ago 2020.



Rua Rodrigues Caldas, 493 - Santo Agostinho
Belo Horizonte/MG | CEP: 30190-120

www.crfmg.org.br
