



INTRODUÇÃO A AOSD EM FARMÁCIA

SUMÁRIO

1-	CONCEITOS DE FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA	3
2-	CONCEITOS DE DROGAS E MEDICAMENTOS	5
3-	FARMACOPÉIA	19
4-	BIOEQUIVALÊNCIA	21
5-	MEDICAMENTO SIMILAR	23
6-	BIOENSAIO	27
7-	FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA GOTA E ANTIARTRÍTICOS	33
8-	MEDICAMENTOS CONTROLADOS	40
9-	FUNIONAMENTOS DOS MEDICAMENTOS	42
10-	SUBDIVISÕES DA FARMACOLOGIA	45

Referências

1- CONCEITOS DE FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

O que é Farmacocinética:

Farmacocinética é a área das ciências da saúde que **estuda o caminho percorrido e o impacto causado pelos remédios** (fármacos) no corpo humano. O principal objeto de estudo da farmacocinética é o processo de metabolismo dos medicamentos.

Faz parte desse estudo a análise dos processos de absorção, biotransformação, biodisponibilidade e excreção dos medicamentos. A análise é importante para que a prescrição de medicamentos seja feita de forma segura, no que se refere às quantidades, doses, forma de administração e avaliação de efeitos colaterais.

Etapas da Farmacocinética

Absorção

A absorção é o processo que se inicia com a aplicação ou tomada do medicamento até a entrada na corrente sanguínea. A avaliação da forma de absorção é fundamental para que os efeitos da medicação sejam satisfatórios.

A absorção pode acontecer por diversas vias, de acordo com a indicação para cada caso: oral, retal, cutânea, intramuscular, respiratória, subcutânea e intraperitoneal.

Algumas condições de saúde e de fisiologia podem influenciar a absorção adequada do princípio ativo de um remédio, como processos inflamatórios, fluxo sanguíneo, menstruação e dosagem aplicada.

Biotransformação

A biotransformação é a etapa em que a medicação é transformada em um composto aquoso. A biotransformação é uma fase importante para garantir a excreção dos resíduos da medicação, que acontece no fígado.

Biodisponibilidade

A biodisponibilidade é a porção da medicação que chega à circulação sanguínea. O valor é próximo aos 100% quando a medicação é aplicada por via intravenosa. Outras vias de aplicação costumam ter uma biodisponibilidade mais baixa.

A avaliação da biodisponibilidade é importante para a decisão sobre a aplicação adequada das doses dos medicamentos.

Excreção

A excreção é a forma e a velocidade com que os resíduos da medicação são liberados do organismo. A velocidade depende do tipo de medicação, do processo de filtração no organismo e do fluxo renal de cada pessoa. Os resíduos de medicamentos podem ser eliminados por urina, fezes, fígado, saliva, rins, suor, dentre outros.

Farmacocinética e farmacodinâmica

A farmacocinética não deve ser confundida com farmacodinâmica. Enquanto a farmacocinética estuda o caminho percorrido pela medicação no organismo, a farmacodinâmica estuda o **mecanismo de ação e os efeitos fisiológicos** provocados pelos princípios ativos que compõem um remédio.

A farmacocinética e farmacodinâmica são conceitos distintos. A farmacocinética é o estudo do caminho que o medicamento faz no organismo desde que é ingerido até que é excretado e a farmacodinâmica é o estudo da interação deste medicamento com o local de ligação, que vai ocorrer durante este caminho.

2- CONCEITOS DE DROGAS E MEDICAMENTOS

Nenhuma pessoa que realmente trabalhe no mundo da saúde sabe a diferença entre medicamento, droga, fármaco, remédio e medicação. Todas as pessoas usam essas palavras de forma indiscriminada e no mesmo sentido. Vamos entender a diferença entre elas?

Primeiro, vamos pensar um pouco sobre a diferença entre droga e fármaco.

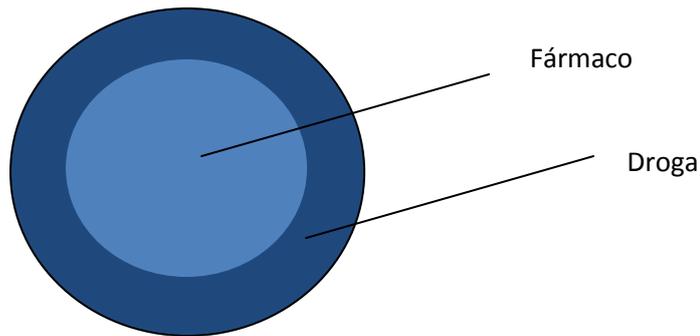
Droga é qualquer substância que cause alguma alteração no funcionamento do organismo por ações químicas, com ou sem intenção benéfica. Pode ser alguma alteração a nível circulatório como aumento ou diminuição da pressão arterial, estímulos cerebrais que possam causar alucinação ou qualquer alteração em qualquer aparelho do corpo.

Essas alterações podem ter efeitos tanto benéficos quanto maléficos. Os efeitos benéficos causados pelas drogas são estudados pela farmacologia, enquanto os efeitos maléficos são objetos de estudo da toxicologia. De uma forma resumida, podemos dizer que uma droga pode ser ou um fármaco ou um agente tóxico. As drogas podem ser empregadas como ingredientes em variadas indústrias, como nas químicas, farmacêuticas e de tinturaria. Têm origem diversificada, podendo vir dos três reinos (animal, vegetal e mineral).

Sendo assim, o que é um fármaco? O fármaco, como dito anteriormente, é uma droga que tem uma estrutura química já definida e, devido a imensos estudos, são conhecidos os seus efeitos no organismo.

Tem como finalidade o uso para um efeito benéfico no organismo, como alívio da dor ou diminuição da inflamação. No entanto, a droga pode causar um efeito diferente, como provocar efeitos tóxicos no corpo humano.

Pensando assim, podemos chegar à conclusão de que todo fármaco é uma droga, mas nem toda droga é um fármaco. Observe o esquema abaixo para que isso fique mais claro.



Vamos ver alguns exemplos para entendermos melhor. Um anti-inflamatório como o diclofenaco é um fármaco, porque ocasiona efeitos benéficos no nosso corpo, diminuindo a inflamação existente.

Dependendo da quantidade e da duração do tratamento, pode causar efeitos maléficos sobre o nosso sistema renal. Mas, observando o conceito de droga, esse fármaco causa alterações no nosso organismo quando em contato com ele, ou seja, também é uma droga.

O extcasy, por exemplo, causa alterações no nosso corpo, mas nenhum dos efeitos observados pode ser considerado benéfico e usado para fins terapêuticos, ou seja, essa substância é uma droga, mas não um fármaco.

Conseguindo diferenciar fármaco de droga, vamos pensar que você sempre usou de forma indiscriminada as palavras medicamento e remédio. Até os meios de comunicação cometem esse erro, usando essas duas palavras como sinônimos. Mas existe uma diferença básica entre os dois conceitos. Vamos entender. Medicamentos são produtos feitos a partir de fármacos que têm como objetivo um efeito benéfico.

São produzidos para fins comerciais com finalidade terapêutica. Para tanto, essa produção não é de forma desordenada; existem normas e controle da fabricação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e supervisão dos processos de produção por um farmacêutico. A base da produção de um medicamento é o fármaco ou uma associação de fármacos e a partir deles são adicionadas substâncias que conferem a eles tamanho, estabilidade e forma. Eles passam então

por um processo de industrialização para atingir o estado que encontramos nas prateleiras de drogarias e farmácias.

Os medicamentos, além da ação terapêutica normal, que todos conhecem, e que consiste na cura de uma doença ou na melhora dos seus sintomas, também podem ter outras ações, como a profilática, ajudando na prevenção de doenças e auxiliando em diagnósticos usados em exames para que se possa determinar a presença ou a ausência de determinada doença.

Já "remédio" tem um conceito um pouco mais amplo, pois abrange qualquer coisa que faça o indivíduo se sentir melhor, desde um medicamento até uma massagem ou uma fisioterapia. Abrange fé e crenças, como a bênção de um pastor, ou o trabalho de uma benzedeira, desde que faça o indivíduo se sentir melhor. Preparações caseiras também são consideradas remédios, mas não medicamentos, como um chá, uma compressa. Ou seja, os benefícios ao indivíduo podem vir de várias formas, por meio de métodos químicos (medicamentos), físicos (massagem, radioterapia), preparações caseiras ou qualquer outro procedimento. Com isso, podemos concluir que:

Todo medicamento é um remédio, mas nem todo remédio é um medicamento.

Medicamento: é o conjunto de agentes terapêuticos, às vezes medicamentos e remédios, para tentar chegar à cura ou ao alívio dos sintomas do paciente. É um conceito muito usado na enfermagem para o conjunto de medicamentos que devem ser administrados ao paciente. Por exemplo: um paciente com HIV tem como medicação um conjunto de medicamentos, chamado de coquetel, para a diminuição dos agravos da AIDS.

Tipos de medicamento: alopático, fitoterápico, homeopático

Já aprendemos o conceito de medicamento; agora, vamos classificá-los. Os medicamentos podem ser divididos em três classes, de acordo com o processo de fabricação: alopáticos, homeopáticos e fitoterápicos. Para entender os medicamentos alopáticos, é necessário entender primeiramente a alopatia.

A alopatia tem como princípio norteador a cura pelo contrário, em que o medicamento funcionaria com um efeito oposto aos sintomas sentidos pelo paciente doente. Não entendeu? Não se preocupe. Veja um exemplo.

Exemplificando: Um paciente com sintomas clássicos de febre tem a temperatura do corpo acima do normal. Pensando pela alopatia, um medicamento produzido por essas técnicas agiria diminuindo a temperatura do corpo humano, ou seja, agiria de forma contrária aos sintomas, por meio de um antitérmico como a dipirona.

Diante disso, pode-se perceber que os medicamentos alopáticos são aqueles que encontramos geralmente nas drogarias que frequentamos, aqueles que agem de forma contrária aos nossos sintomas, como um anti-inflamatório que combate uma inflamação, um analgésico que combate uma dor, ou um cardiotônico que dá força a um coração insuficiente, etc. Pensando por esse conceito, os medicamentos fitoterápicos também são alopáticos. Mas o que diferencia os dois? A matéria-prima.

A indústria farmacêutica, nos dias atuais, produz em larga escala medicamentos alopáticos e as drogarias e farmácias comercializam-nos e, por consequência, eles são os medicamentos mais utilizados e nos quais a população mundial mais confia, embora apresentem inúmeros efeitos colaterais, podendo ter toxicidade elevada. A homeopatia trabalha de modo um pouco diferente. Ela acredita no processo de cura por meio de semelhante curando semelhante.

A base dessa cura ocorre mediante medicamentos não muito agressivos ao corpo, os quais agem imitando os sintomas que o paciente está sofrendo. Assim, acontece uma piora leve inicial, culminando em uma reação do próprio organismo, pois há um fortalecimento nos seus mecanismos de defesa, ocasionando, portanto, a cura do paciente. O medicamento homeopático é produzido por meio de diluições sucessivas de uma solução mãe concentrada até chegar a doses infinitesimais, ou seja, concentrações muito pequenas. O objetivo é fazer com que os princípios ativos desses medicamentos não aumentem os sintomas sentidos pelo paciente. Por esse motivo, são considerados muito seguros e seu uso é aconselhado até para crianças em idade muito pequena e idosos, desde que com acompanhamento adequado. Eles têm origem tanto vegetal quanto mineral.

Como dito anteriormente, um medicamento fitoterápico também pode ser considerado alopático. O que diferencia os dois é a obtenção e os princípios ativos. A base da produção de fitoterápicos são as plantas medicinais. Esse tipo de medicamento passa por um processo de industrialização e utiliza a planta ou parte dela como princípio ativo.

A partir do apresentado acima, é possível notar que um medicamento fitoterápico é diferente de uma planta medicinal, que passa por um processo rigoroso de padronização e industrialização para ser comercializado, e de plantas medicinais usadas em preparações caseiras pela população. O uso do termo industrialização não significa que o medicamento precisa passar por uma grande indústria. A maioria da produção desses medicamentos ocorre dentro mesmo de farmácias especializadas em sua manipulação.

Os fitoterápicos são encontrados principalmente em farmácias, mas existem também nas drogarias em meio aos tantos outros medicamentos alopáticos existentes. Exemplos industrializados muito conhecidos desses medicamentos são: maracugina, guaco (xarope produzido a partir desta planta medicinal), abrilar. Todos esses medicamentos apresentam o indicativo de que são fitoterápicos, ou seja, produzidos a partir de plantas medicinais, como o medicamento Abrilar.

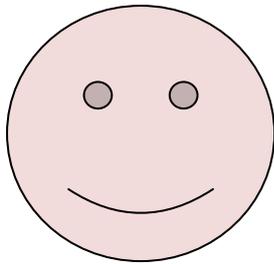
Toxicidade de medicamentos: efeito colateral, reação adversa, idiossincrasia

A toxicidade de um medicamento apresenta efeitos indesejáveis ou diferentes do esperado que podem ser observados em pacientes, mesmo quando ele é consumido em doses adequadas e seguindo a prescrição médica. Isso ocorre porque não existe nenhum princípio ativo que seja tão específico para apenas alguma célula ou tecido do corpo humano, e seus efeitos nos outros órgãos e tecidos acarretam sintomas e efeitos adversos. Isso ocorre também com o uso excessivo e indiscriminado de medicamentos.

Como pode ocorrer a toxicidade de um medicamento?

Pode acontecer por descuido ou erro na administração do medicamento, acidente, uso abusivo, erro na prescrição do medicamento, automedicação ou até mesmo tentativa de suicídio.

Alguns conceitos se fazem necessários para você entender a toxicidade. Aqui, neste tópico, abordaremos as diferenças entre efeito colateral, reação adversa e idiossincrasia.



Vamos lá, começando pelo conceito de efeito colateral. Você já tomou algum remédio que lhe causou efeitos colaterais como sonolência, dor de cabeça, náuseas, dor no estômago, etc.? Ruim, não é mesmo?

Efeito colateral tem um conceito um pouco mais abrangente que a reação adversa a medicamentos; ele se refere a qualquer efeito apresentado pelo fármaco diferente do efeito principal a ele referido.

Esse efeito pode ser benéfico, neutro ou maléfico. Alguns autores podem chamá-lo também de efeito secundário do medicamento.

Exemplificando

- Um paciente em uso de um antialérgico pode apresentar uma sonolência por conta do medicamento, esse efeito não pode ser considerado ruim, dependendo do caso.
- O uso da aspirina como analgésico pode ter como efeito colateral uma diminuição na coagulação sanguínea. Popularmente, dizem que o sangue fica mais ralo, ou seja, diminui a quantidade de fatores de coagulação. Dependendo do caso, esse efeito pode ser tanto benéfico quanto maléfico.

Reação adversa consiste em uma reação nociva e sem intenção ao organismo que ingere o medicamento em doses usuais ou em superdosagem para tratamento de uma enfermidade, profilaxia ou exames. Observe que esse conceito entra na noção de efeitos colaterais. Ele apresenta apenas um efeito nocivo ao corpo.

Exemplificando

- Com o uso de diazepam, um medicamento usado como antidepressivo, pode acontecer, como efeito adverso em algumas pessoas, o surgimento de espasmos e convulsões.
- Com o uso do enalapril ou captopril, medicamentos anti-hipertensivos, pode surgir uma tosse seca e intermitente que apenas cessa com a interrupção do tratamento com o fármaco apresentado.

Reações idiossincráticas a medicamentos não são tão comuns, ocorrendo em uma parcela muito pequena da população, quando comparadas aos efeitos colaterais apresentados no uso de medicamentos de forma geral. Assim como as reações adversas, elas também são nocivas ao organismo humano, podendo culminar na morte do paciente.

Trata-se de uma sensibilidade que certos indivíduos apresentam, nesse caso particular, a um medicamento, motivada por uma estrutura ou atividade modificada, na maioria das vezes, de uma proteína importante para ação ou degradação do fármaco em questão. Essa mudança no estado conformacional das proteínas se deve, em geral, ao polimorfismo genético, que são as diferenças no DNA entre uma pessoa e outra que modificam certos genes cujo produto final são tais proteínas.

Exemplificando

- A anemia hemolítica, que pode ser herdada por uma mutação em um gene, em alguns indivíduos, pode acontecer quando em uso da droga primaquina, usada para o tratamento da malária.

Formas farmacêuticas: líquidas, sólidas e semissólidas

Você já sabe que o princípio ativo age no corpo humano, quando se ingere um medicamento. Entretanto, para que ele seja corretamente absorvido pelo corpo, será necessário verificar sua porta de entrada, que pode ser por via oral, retal, intravenosa. Para que esse fármaco fique estável e consiga assim fazer a sua ação

de forma terapêutica, são adicionados outros componentes a ele. Esses outros componentes são colocados para melhorar a estabilidade, o sabor, facilitar a administração e dar volume ao medicamento, entre outras funções. São chamados de adjuvantes e são eles que dão forma e estado final ao medicamento e à sua forma farmacêutica.

Um mesmo princípio ativo, por exemplo, um diclofenaco de sódio, pode ser apresentado em várias formas farmacêuticas distintas para diferentes vias de administração ou na mesma via (assunto que será abordado mais adiante). Os motivos de se criar várias formas farmacêuticas diferentes são, de modo resumido: uma fácil administração ou ingestão do medicamento; precisão na dose que se está tomando devido a um maior volume do medicamento depois de acrescentados ao fármaco os outros adjuvantes; proteção da substância ativa contra as barreiras do corpo que dificultam a sua entrada, como por exemplo o suco gástrico do estômago; ajudar o fármaco a chegar ao seu local de ação.

Por sua especificidade, as formas farmacêuticas podem influenciar bastante o uso e a ação do medicamento, por exemplo, influenciando a via de administração do medicamento, sendo um comprimido administrado por via oral, um supositório por via retal e assim sucessivamente. Podem influenciar no tempo que o medicamento vai começar a agir no corpo, entre outros fatores. É importante mencionar que uma criança ingere mais os medicamentos líquidos e um adulto mais as formas sólidas como cápsulas e comprimidos.

As substâncias usadas na fórmula para atingir a forma farmacêutica desejada, tendo como função dissolver, criar uma suspensão, ou misturar os outros ingredientes para facilitar a administração e dar volume e forma podem ser chamadas de veículos ou excipientes. Veículo é o nome dado à parte líquida da fórmula em que serão dissolvidos o princípio ativo e os outros componentes da formulação; já excipiente é o componente sólido, que não terá ação nenhuma no corpo, mas será o responsável por dar volume e forma ao medicamento; geralmente esse excipiente é o talco farmacêutico.

Existem várias formas farmacêuticas sólidas, as quais você conhecerá mais adiante. Além disso, você vai descobrir que existem mais que apenas cápsulas e comprimidos.

Formas farmacêuticas sólidas

Pense e responda: quais são as formas farmacêuticas sólidas?

Os comprimidos são a forma farmacêutica mais comumente encontrada e quase todos os fármacos estão nessa forma. O comprimido nada mais é que uma mistura de pós e/ou grânulos, contendo o fármaco e seus adjuvantes, tudo passado por um processo de compressão.

As principais vantagens do uso dos comprimidos em relação às outras formas são: devido ao simples fato de se engolir uma forma inteira, diminuem-se o gosto e o odor desagradáveis e apresenta-se uma dosagem correta e precisa. Eles possuem uma forma bem estável e neles podem ser usados revestimentos externos. Como possíveis desvantagens maiores, tem-se a perda do fármaco pela ação do suco gástrico, a não desintegração do comprimido e a irritação do TGI (trato gastrointestinal).

A diferença principal entre os comprimidos normais e os de liberação controlada é que estes últimos apresentam uma camada de revestimento que retarda a liberação do fármaco, que é liberado de forma contínua e gradual. O comprimido efervescente tem como diferença o fato de destinar-se a ser dissolvido ou disperso em água antes da sua administração ao paciente.

Essa dissolução/dispersão acontece pela presença na sua formulação de um ácido e uma base, geralmente um carbonato ou bicarbonato, que, quando em presença de água, reagem e liberam gás carbônico, a famosa espuminha que você vê quando, por exemplo, um comprimido de SONRISAL entra em contato com a água, culminando com a dispersão ou com a dissolução do princípio ativo e dos seus adjuvantes na água. Os comprimidos mastigáveis e sublinguais são feitos por uma compressão cuja dureza produzida deve ser mínima, para que eles se dissolvam na boca de forma rápida ou suave com ou sem o ato de mastigar.

Os comprimidos vaginais, como o próprio nome designa, são feitos para administração no canal vaginal. O comprimido é feito de modo a ser dissolvido em um ambiente úmido. Geralmente, na embalagem vem um aplicador para o uso correto do medicamento.

A drágea, de uma forma simples, é um comprimido revestido, ou seja, a composição se encontra no interior de um revestimento feito a partir de açúcar e corante. É o uso desse revestimento especial que dá o nome a esse tipo de forma farmacêutica. Para uma visualização melhor, podemos comparar drágeas com simples confetes de chocolate, um exemplo muito conhecido seria a neosaldina.

- As cápsulas têm um formato cilíndrico ou ovoide e são formadas por duas partes que se encaixam como um receptáculo, podendo ser coloridas ou incolores e ter dentro delas matérias tanto líquidas quanto sólidas.

O envoltório que forma a cápsula pode ser tanto duro quanto mole. Geralmente, as cápsulas duras são feitas de gelatina e as moles de glicerina. Outra forma farmacêutica sólida encontrada para alguns fármacos é a pílula.

- Há também algumas preparações que são feitas em grânulos, em que a mistura de pó é umedecida e depois passada por uma tela com espaços entre os fios, a fim de produzir grânulos do tamanho desejado. Além desse processo, eles podem ser revestidos ou feitos com a mistura que provoca efervescência na água. Podem ter a apresentação também apenas em pó.

- Os supositórios são formas farmacêuticas feitas com o intuito de serem administradas no canal retal. O formato e seus excipientes são usados de maneira a haver uma boa introdução no reto e de modo a se fundirem à temperatura do corpo ou então conseguirem se dispersar em meio à água do corpo. Um dos principais usos e vantagens dessa forma é para crianças que não conseguem engolir formas orais por dificuldade ou vômito e até como proteção do TGI (trato gastrointestinal) de pessoas com irritação estomacal ou intestinal.

- Outro modo de aplicação no canal vaginal, fora os comprimidos vaginais, são os óvulos, de formato ovoide e com características que lhes permitem fundir-se ou se dispersar no canal vaginal. São muito parecidos com os supositórios.

- Pastilhas são formas farmacêuticas destinadas a se dissolverem lentamente na boca, liberando o princípio ativo, por isso devem conter vários aromatizantes que deixem um sabor agradável na boca. Elas são preparadas com açúcar e mucilagem, o que deixa o gosto muito agradável.

É necessário tomar um cuidado especial com idosos diabéticos, já que o uso mais frequente dessa forma é feito por esse grupo etário por crianças. Já as pastilhas para aliviar as irritações de garganta são usadas com bastante frequência por adultos.

Formas farmacêuticas semissólidas

Vamos conhecer as formas farmacêuticas semissólidas. São elas: pomadas, cremes, géis, pastas, cataplasmas, emplastros.

- As pomadas são preparações oleosas onde se encontra o princípio ativo. São aplicadas na pele e nas mucosas, como a mucosa do olho. As duas especialidades que mais utilizam essa forma farmacêutica são a oftalmologia e a dermatologia.

Elas têm características oclusiva e adesiva, o que não as torna boas para o uso em feridas abertas, pois, devido a essas características e à sua oleosidade, podem diminuir as trocas cutâneas dos gases, favorecendo o edema e acelerando o processo inflamatório.

O unguento apresenta uma resina junto à base da pomada.

- Os cremes são emulsões (preparação do tipo água/óleo) contendo o princípio ativo imerso neles. A maioria das emulsões cremosas é do tipo óleo em água, ou seja, gotículas de uma substância oleosa dispersa em água, embora o contrário também exista. Para que a estabilidade da emulsão ocorra, é necessário usar um agente, que é chamado de emulgente, e é ele que vai determinar o equilíbrio da parte aquosa com a parte oleosa da solução. Diferente das pomadas, essa solução apresenta facilidade para remoção da pele e das roupas, pelo seu efeito de penetração maior e propriedades umectantes. Possui efeitos mais lentos, porém mais intensos, quando comparados às pomadas. Fora a especialidade

dermatológica, que usa amplamente essa preparação, ela também é muito usada na ginecologia.

- O gel é um sistema semissólido em que uma fase líquida fica retida em um polímero, que pode ser tanto uma goma natural quanto sintética, existindo um alto grau de reticulação. A USP 23 conceitua essa forma farmacêutica como sendo um sistema semissólido constituído de pequenas partículas orgânicas ou macromoléculas inorgânicas suspensas e interpenetradas por um líquido (USP 23, 1995).
- A pasta é uma preparação com uma quantidade muito mais elevada de material sólido, em que o pó é finalmente disperso em um ou mais excipientes. Difere das pomadas por sua grande quantidade de sólidos, o que dá um efeito secante. Devido a essa característica peculiar, é usada estritamente na pele, já que a penetração do fármaco é dificultada. Geralmente, é usada em doenças em que haja tendência de formação de vesículas ou crostas na pele.
- O cataplasma, na maioria das vezes, são preparações magistrais, de uso externo. Muitas das vezes, é feito com plantas medicinais esmagadas com alguma base de sustentação mole e úmida de uma matéria sólida, por exemplo farinha de trigo úmida. Uma das grandes desvantagens desse método é a facilidade de contaminação por micro-organismos.
- O emplastro consiste em um suporte com função adesiva à pele, contendo uma base com um ou mais princípios ativos. Essa formulação faz com que os princípios ativos fiquem em contato íntimo com a pele, ao mesmo tempo protegendo os fármacos do meio externo e imobilizando a área afetada. A especialidade médica que mais utiliza esse tipo de forma farmacêutica é a ortopedia. Formas farmacêuticas líquidas Por via oral, a maioria das soluções líquidas é mais usada para crianças e idosos, devido à fácil administração e deglutição quando comparadas a cápsulas e comprimidos. Por serem líquidas, também admitem a variação de dosagem pela mudança do volume a ser administrado.
- As suspensões são preparações em uma base líquida na qual os princípios ativos sólidos não se dissolvem e são apenas dispersos no meio. Com o tempo, as

partículas sólidas começam a descer para o fundo do frasco (sedimentam), necessitando que, sempre antes do uso, uma agitação forte seja empregada para que as partículas fiquem uniformemente distribuídas na suspensão. Elas podem ser feitas para uso oral, injetável, tópico (sobre a pele) e oftálmico. • As soluções são misturas de caráter homogêneo, em que um solvente em maior quantidade dissolve um ou mais solutos, resultando em uma preparação com uma única fase, de aspecto límpido.

- Os xaropes são preparações farmacêuticas que contêm açúcar em grandes concentrações, quanto o solvente conseguir dissolver, resultando em uma mistura com água e açúcar que somente após essa preparação receberá o fármaco. Pela grande quantidade de açúcar que eles apresentam, são ótimas preparações para fármacos que apresentam sabor desagradável. O seu problema maior é a restrição completa para diabéticos. Por esse motivo, hoje já existem xaropes sem açúcar para diabéticos chamados de edulito.

- Os elixires são soluções à base de álcool com um sabor levemente adocicado, devido ao uso de sacarina e/ou outros glicóis. São bem menos viscosos devido à presença do álcool e por este ser a base principal da formulação. Atualmente, começaram a entrar em desuso. Seria um uso bom para aqueles fármacos insolúveis em água que precisam de um solvente mais apolar.

- Os colírios são soluções para uso oftálmico com um pH de aproximadamente, de caráter estéril. Geralmente, são postos em frascos conta-gotas, devido ao seu uso ser comumente em gotas. Existem também soluções para uso no ouvido que são chamadas de otológicas e soluções para uso nasal, como o muito usado sorine.

- As soluções injetáveis são preparadas para serem administradas por via parenteral (intramuscular, intravenosa, subcutânea). Geralmente se usam essas preparações quando é necessária uma resposta rápida do corpo, já que o tempo e o percurso do fármaco até o seu sítio de ação diminuem. Também são usadas se o fármaco puder ser desativado no fígado ou por enzimas digestivas. Por serem aplicadas já em contato íntimo com o paciente, devem ser soluções estéreis e o seu manuseio requer absoluto cuidado.

- As emulsões também podem ser líquidas e, assim como os cremes, consistem em um componente disperso no outro por meio de um agente emulsionante.

Outras preparações podem ser encontradas entre as formas farmacêuticas. Existem algumas diferenciadas, que não se enquadram em nenhuma das formas anteriormente citadas como aerossóis, sprays, adesivos transdérmicos, sabonetes, pirulitos medicamentosos, entre outras.

3- FARMACOPÉIA

A **Farmacopeia Brasileira** é o Código Oficial Farmacêutico seguido no Brasil. Tem como função principal estabelecer os requisitos mínimos de qualidade de medicamentos e outras formas farmacêuticas para uso em saúde. Esta entidade pertence à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e atualmente é presidida pelo farmacêutico Norberto Rech.

É a entidade homóloga do INFARMED em Portugal.

A primeira edição da Farmacopeia Brasileira data de 1929.

Em dezembro de 2010 foi lançada a quinta edição, revogando as anteriores de 1929, 1959, 1976 e a iniciada em 1988 (fascículos de 1996, 2000, 2001, 2002, 2003, 2005).

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº. 49, DE 23 DE NOVEMBRO DE 2010

Aprova a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº. 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria Nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e ainda o que consta do art. 7º inciso XIX da Lei nº. 9.782, de 26 de janeiro de 1999, em reunião realizada em 11 de novembro de 2010, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovada a Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, constituída de Volume 1 – Métodos Gerais e textos e Volume 2 – Monografias.

Art. 2º Os insumos farmacêuticos, os medicamentos e outros produtos sujeitos à vigilância sanitária devem atender às normas e especificações estabelecidas na Farmacopeia Brasileira. Parágrafo único. Na ausência de monografia oficial de

matéria-prima, formas farmacêuticas, correlatos e métodos gerais na quinta edição da Farmacopeia Brasileira, para o controle de insumos e produtos farmacêuticos admitir-se-á a adoção de monografia oficial, em sua última edição, de códigos farmacêuticos estrangeiros, na forma disposta em normas específicas.

Art. 3º É vedada a impressão, distribuição, reprodução ou venda da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição sem a prévia e expressa anuência da ANVISA. Parágrafo único. Sem prejuízo do disposto no caput desse artigo, a ANVISA disponibilizará gratuitamente em seu endereço eletrônico cópia da quinta edição e de suas atualizações.

Art. 4º Fica autorizada a Fundação Oswaldo Cruz, por meio da Editora Fiocruz, para a comercialização dos exemplares da quinta edição da Farmacopeia Brasileira

Art. 5º Ficam revogadas todas as monografias e métodos gerais das edições anteriores da Farmacopeia Brasileira.

Art. 6º Esta Resolução entrará em vigor noventa (90) dias após a sua publicação. Brasília, em 24 de novembro de 2010 DIRCEU RAPOSO DE MELLO Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária Publicada no DOU Nº 224, 24 de novembro de 2010

Para ter acesso a farmacopéia Brasileira 5ª edição acesse o link abaixo:

Neste link contem os volumes 1 e 2 para download

<https://pfarma.com.br/farmaceutico-industrial/750-download-farmacopeia-brasileira.html>

4- BIOEQUIVALÊNCIA

Na farmacocinética, **bioequivalência** é um termo utilizado para avaliar a equivalência biológica esperada *in vivo* de duas preparações diferentes de um medicamento. Se dois medicamentos são ditos bioequivalentes, isso significa que se espera que ao serem administrados na mesma dose, eles sejam, para todas as intenções e propostas, equivalentes terapêuticos.

Birkett (2003) definiu bioequivalência: "dois produtos farmacêuticos são bioequivalentes se eles são farmacêuticamente equivalentes e suas biodisponibilidades (taxa e extensão da disponibilidade) após a administração na mesma dose molar é similar a um nível em que seus efeitos, a respeito da eficácia e segurança, possam ser esperados ser essencialmente os mesmos. A equivalência farmacêutica implica a mesma quantidade de uma mesma substância ativa, na mesma forma de dosagem, pela mesma via de administração e pelos mesmos padrões comparáveis."

Estudos de bioequivalência usualmente são a base para registrar um novo medicamento genérico. A formulação sendo testada será dita um equivalente farmacêutico da formulação de referência se não houver diferença estatisticamente relevante entre elas (pelo ponto de vista farmacocinético). Esses estudos costumam ser feitos com voluntários sadios. Como os perfis farmacocinético e farmacodinâmico da droga de referência já são conhecidos, esses estudos apresentam risco menor do que os estudos iniciais de biodisponibilidade realizados para o medicamento de referência.

Avaliação Biodisponibilidade/Bioequivalência

A ação terapêutica de um fármaco depende da existência de uma concentração efetiva deste no seu local de ação, durante um período de tempo desejável. Desta forma, a disponibilidade do fármaco a partir da forma farmacêutica assume um papel crítico na eficácia clínica de um medicamento, tornando-se por isso necessário caracterizar adequadamente o desempenho da formulação que o contém como

medição adicional de eficácia. Uma vez que a concentração de um fármaco no local de ação se encontra em equilíbrio com a concentração do mesmo na corrente sanguínea, para a maioria dos fármacos a determinação das suas concentrações ao longo do tempo no sangue ou urina tornam-se medidas indiretas mas preditivas da concentração do mesmo fármaco no seu local de ação.

A **biodisponibilidade** é um termo farmacocinético que descreve a velocidade e o grau com que uma substância ativa ou a sua forma molecular terapeuticamente ativa é absorvida a partir de um medicamento e se torna disponível no local de ação. A avaliação da biodisponibilidade é realizada com base em parâmetros farmacocinéticos calculados a partir dos perfis de concentração plasmática do fármaco ao longo do tempo.

Os estudos de biodisponibilidade revelam-se assim de grande utilidade na área da Biogalénica e Farmacocinética, uma vez que permitem não só avaliar a qualidade biogalénica dos medicamentos como também avaliar interações entre fármacos e determinar a influência de vários fatores fisiológicos e patológicos (idade, alimentação, doença, em particular insuficiências renal e hepática, etc.) no modo como o fármaco é absorvido pelo organismo.

Um estudo de **bioequivalência** tem por objetivo comparar as biodisponibilidades de dois medicamentos considerados equivalentes farmacêuticos ou alternativas farmacêuticas e que tenham sido administrados na mesma dose molar. Entende-se por equivalentes farmacêuticos os medicamentos que contêm a mesma substância ativa, na mesma dose e na mesma forma farmacêutica.

Se nestas condições as biodisponibilidades de dois medicamentos forem consideradas similares, os seus efeitos, no que respeita à eficácia e segurança dos mesmos serão essencialmente os mesmos.

Em resumo, a avaliação da bioequivalência é um método indireto de avaliar a eficácia e a segurança de qualquer medicamento contendo a mesma substância ativa que o medicamento original, cuja ação seja dependente da entrada na circulação sistêmica.

5- MEDICAMENTO SIMILAR

Medicamento similar é o medicamento autorizado a ser produzido após prazo da patente de fabricação do medicamento de referência ou inovador ter vencido, com o mesmo princípio ativo, concentração, forma farmacêutica, via de administração (injetável, oral, tópico etc.), posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil ou órgão de federal responsável pela vigilância sanitária. Medicamentos similares são representados através de sua própria marca comercial, diferente dos medicamentos genéricos que são representados pelo princípio ativo. No Brasil esta classe de medicamentos é líder de mercado com 65% do total das vendas.

Segundo a Anvisa um similar é: *aquele medicamento que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta a mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, preventiva ou diagnóstica, do medicamento de referência registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas ao tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículos, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca*

Seu registro só é liberado e publicado pela Anvisa mediante a apresentação dos testes de equivalência farmacêutica e de biodisponibilidade relativa exigidos pelo Ministério da Saúde no cumprimento da Resolução RDC nº 72, de 7 de abril de 2004. No entanto, não é realizado o teste de bioequivalência. Este teste de bioequivalência garante a intercambialidade dos genéricos e devido a isto os medicamentos similares não são intercambiáveis.

A partir da RDC 58 de 2014, a ANVISA estabeleceu os procedimentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. Medicamentos similares podem ser intercambiáveis com seu medicamento de referência, ou seja, o similar pode ser oferecido pelo farmacêutico como uma opção ao medicamento de referência prescrito pelo médico. Apenas os medicamentos com

intercambialidade aprovada e comprovada pela ANVISA poderão ser oferecidos na intercambialidade.

A ANVISA mantém uma lista com os medicamentos intercambiáveis mais recente e atualizada, disponível para consulta no site oficial www.anvisa.gov.br

Diferença entre medicamento de referência, similar e genérico

Conheça as diferenças entre os medicamentos de referência, os similares e os genéricos, na hora de comprá-los.

Medicamentos de referência:

Os medicamentos de referência, também conhecidos como “de marca”, são remédios que possuem eficácia terapêutica, segurança e qualidade comprovadas cientificamente no momento do registro, junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Laboratórios farmacêuticos investem anos em pesquisas para desenvolver os medicamentos de referência. Geralmente são medicamentos com novos princípios ativos ou que são novidades no tratamento de doenças. A eficácia e a segurança precisam ser comprovadas.

Em 2003 foi estabelecido um acordo entre a Política Nacional de Medicamentos do Ministério da Saúde e a Lei de criação da ANVISA para redefinir as regras para o registro de medicamentos no Brasil e sua renovação.

Entre as principais regras estão:

1. Reconhecimento de três categorias fundamentais para o registro de medicamentos: homeopáticos, fitoterápicos e alopáticos.

- Homeopáticos: são remédios cujos princípios tratam o doente com substâncias em doses pequenas que causam os mesmos sintomas da doença e, dessa forma, estimulando o próprio organismo a se recuperar da doença.
- Fitoterápicos: são medicamentos obtidos a partir de partes de plantas (raízes, cascas, folhas, sementes), ou plantas inteiras.
- Alopáticos: são os medicamentos mais receitados pelos profissionais da saúde. Com os alopáticos, uma substância química age diretamente sobre o organismo,

provocando um efeito sobre a doença ou o sintoma que se quer combater. Esse tipo de remédio pode ser industrializado ou manipulado de acordo com a necessidade de cada paciente.

2. Verificação da qualidade, segurança e eficácia terapêutica dos remédios dentro das três categorias, por meio de comprovação laboratorial ou de estudos clínicos.

3. Controle da matéria-prima.

Os medicamentos de referência estão aprovados nas três regras e por isso o consumidor pode adquiri-los com segurança.

A inclusão de um produto farmacêutico na Lista de Medicamentos de Referência qualifica-o como parâmetro de qualidade, eficácia e segurança para o registro de medicamentos similares e genéricos no país.

Para selecionar os medicamentos que entrarão na Lista de Medicamentos de Referência, existe a Comissão de Medicamentos de Referência, grupo de trabalho criado pela ANVISA. A comissão avalia as indicações propostas pelas empresas que têm interesse em entrar na lista, mantendo-a atualizada, com dados sobre comercialização e registro.

Medicamentos similares:

Os medicamentos similares são identificados pela marca ou nome comercial e possuem a mesma molécula (princípio ativo), na mesma forma farmacêutica e via de administração dos medicamentos de referência. Também são aprovados nos testes de qualidade da ANVISA, em comparação ao medicamento de referência.

A diferença entre os remédios similares e os de referência está relacionada a alguns aspectos como: prazo de validade do medicamento, embalagem, rotulagem, no tamanho e forma do produto.

De acordo com a regulamentação da ANVISA, os medicamentos similares não podem ser substituídos pelos de referência quando prescritos pelo médico.

Medicamentos genéricos:

Os genéricos são medicamentos que apresentam o mesmo princípio ativo que um medicamento de referência.

Na embalagem do remédio genérico há uma tarja amarela, contendo a letra “G”, e aparece escrito “Medicamento Genérico”. Como esse tipo de medicamento não tem marca, o consumidor tem acesso apenas ao princípio ativo do medicamento.

Os genéricos geralmente são produzidos após a expiração ou renúncia da proteção da patente ou de outros direitos de exclusividade e a aprovação da comercialização é feita pela ANVISA.

Esses medicamentos também são aprovados nos testes de qualidade da ANVISA, em comparação ao medicamento de referência.

Os medicamentos genéricos podem substituir os medicamentos de referência, quando prescritos pelo médico, e em geral apresentam-se com custo mais acessível.

6- BIOENSAIO

Bioensaio ou **ensaio biológico** é um tipo de experimento científico que investiga os efeitos de uma substância em um órgão isolado ou em um organismo vivo. É essencial no desenvolvimento de novas drogas e monitoramento de poluentes no meio ambiente.

Pode ser quantitativo ou qualitativo.

- *Bioensaios qualitativos*: usados para avaliar os efeitos físicos de uma substância que não pode ser quantificada, tais como em um desenvolvimento anormal ou deformidade.
- *Bioensaios quantitativos*: envolve estimativa da concentração ou potência de uma substância pela medida da resposta biológica que ela produz. Geralmente há o uso de bioestatística.

APLICAÇÃO DE BIOENSAIOS EM PRODUTOS NATURAIS

O aumento do número de testes com receptores, enzimas e entendimento de mecanismos que envolvem as mais diversas patologias, propiciaram o desenvolvimento de bioensaios eficazes e de rápida execução.

A forma de investigação e pesquisa de novos compostos biologicamente ativos alterou significativamente nas últimas décadas em função dos avanços tecnológicos. Neste contexto, a avaliação biológica dinamizou significativamente a área de produtos naturais.

O aumento do número de testes com receptores, enzimas e entendimento de mecanismos que envolvem as mais diversas patologias, propiciaram o desenvolvimento de bioensaios eficazes e de rápida execução. A modernização dos ensaios permitiu a utilização de enzimas, receptores, DNA, entre outros alvos, para avaliação de grandes quantidades de amostras em curtos intervalos de tempo.

Os bioensaios podem ser utilizados para monitorar atividades biológicas provenientes de produtos naturais de origem vegetal ou animal ou mesmo de produtos de síntese orgânica.

No caso dos produtos naturais observa-se que os vegetais são responsáveis por uma produção de uma variedade de substâncias, dentre as quais uma ou algumas são responsáveis pela atividade biológica. Então se faz necessário dispor de testes eficazes e de rápida execução como os bioensaios para localizar a atividade, seja no extrato da planta ou em uma de suas numerosas frações obtidas nas diferentes etapas de separação e purificação.

Dentre os bioensaios mais utilizados em estudos de biomonitoramento, utiliza-se de ensaios simples como o teste de toxicidade frente a *Artemia salina*, testes para detectar atividade antioxidante, teste de inibição da enzima acetilcolinesterase, testes antimicrobianos, teste alelopático, entre outros.

O teste de toxicidade frente a *Artemia salina* surgiu como um substituto, mais barato e simples, para os ensaios citotóxicos com células¹. Este teste detecta também um amplo espectro de atividades biológicas, pois parte-se do princípio que extratos ou substâncias que são tóxicos a pequenos organismos como *A. salina*, podem ser potencialmente ativos. Para o teste de toxicidade frente a *Artemia salina* as amostras são diluídas em diferentes concentrações (100 – 1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) e colocadas na presença das larvas deste microcrustáceo. A mortalidade das mesmas é observada após 24 horas de exposição. As análises são feitas em triplicata e o resultado é expresso, como a dose necessária para matar 50% das larvas DL_{50} , obtido através do gráfico da % de animais sobreviventes em função do logaritmo da dose testada, com um intervalo de confiança de 95% .

A atividade antioxidante utilizando o cromóforo radical livre DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) é um exemplo de um teste antioxidante e detecta substâncias com capacidade de reagir com radicais livres, que são espécies responsáveis por um grande número de doenças como câncer, doenças do coração, inflamações, assim como pelo processo de envelhecimento². O teste do DPPH é baseado na capacidade do radical livre estável, 1,1-difenil-2-picrilidrazil, reagir com compostos

doadores de H^+ , o que pode interromper as reações oxidativas em cadeia. O DPPH pode reagir com compostos fenólicos, bem como com ácidos aromáticos contendo apenas um grupamento, mas não reage com flavonóides³. Outros métodos como aqueles baseados na redução do Fe^{+3} , que determinam o poder redutor frequentemente são utilizados para avaliação da atividade antioxidante. Tais métodos avaliam a capacidade de compostos fenólicos reduzirem o Fe^{+3} , com conseqüente formação de um complexo colorido com Fe^{+2} ⁴.

Outros testes podem ser usados para avaliar atividade antioxidante em extratos e frações vegetais como a determinação do conteúdo de flavonóides e determinação da atividade antioxidante total usando o ion molibddato.

Algumas pesquisas apontam fármacos provenientes de produtos naturais como sendo possíveis inibidores da acetilcolinesterase e eficazes no tratamento do mal de Alzheimer, como a galantamina, um alcalóide isolado de plantas da família Amarilidaceae (*Galanthus woronowi*). Este alcaloide é um inibidor competitivo da acetilcolinesterase, possui longa atuação e é bastante seletiva. Foi recentemente aprovada pelo FDA para tratamento de pacientes com Alzheimer⁵. O ensaio para a detecção de compostos que inibam a atividade da enzima acetilcolinesterase se fundamenta na medida da produção de tiocolina, quando o substrato acetiltiocolina é hidrolisado pela enzima acetilcolinesterase (AChE). Esta reação é acompanhada pelo aparecimento de uma coloração amarela medida a 405 nm devido anion 5-tio-2-nitrobenzoato obtido da reação do reagente de Elman (ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzóico) com a tiocolina.

A alelopatia é um fenômeno que ocorre na natureza com liberação de substâncias químicas pelas plantas no meio ambiente que provocam efeitos estimulatórios ou inibitórios na germinação, crescimento e desenvolvimento de outras plantas. Neste sentido, aleloquímicos são agentes que exercem um efeito direto ou indireto (estimulante ou inibitório) sobre outras plantas. Pelo estudo dos processos de alelopatia vê-se que os aleloquímicos, originados do metabolismo secundário, que são liberados no ambiente possuem ação estimulatória em baixa concentração e inibitória com o aumento da concentração. A descoberta de aleloquímicos que tenham atividade inibitória sobre outras plantas pode ser de grande importância na

agricultura para o controle de plantas daninhas. Um bioensaio útil para estabelecer o potencial alelopático de um composto ou extrato de planta é o teste de germinação de sementes e de crescimento radicular e de hipocótilo.

Ainda que o estudo da atividade antibacteriana de óleos essenciais e plantas tenha sido reconhecido empiricamente durante vários séculos, os microorganismos que causam danos à saúde humana estão se tornando cada vez mais resistentes, o que incentiva novas pesquisas. Assim, é de suma importância, desenvolver testes antibacterianos com certas bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, consideradas patógenos causadores de infecção hospitalar, que se tornaram progressivamente resistentes a um número cada vez maior de antibióticos. A atividade antibacteriana pode ser avaliada através da determinação da concentração inibitória mínima (CIM). O extrato bruto das folhas e caules e frações serão testados frente a microorganismos padrões, conforme recomendado pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Staphylococcus aureus* – ATCC – 6538 (coco Gram positivo), *Escherichia coli* – ATCC – 25922 (bacilo Gram negativo) e *Pseudomonas aeruginosa* (bacilo Gram negativo). O teste é acompanhado de controle negativo (DMSO + bactéria em estudo e BHI) e controle de inibição (BHI + bactéria em estudo + gentamicina). As microplacas são incubadas aerobicamente a 35°C por 24 horas. O crescimento bacteriano é verificado pela adição de um revelador, composto pela solução metanólica a 5% de cloridrato de trifeniltetrazólio, onde na presença de crescimento bacteriano será observada uma coloração avermelhada.

A CIM será definida como a última concentração do extrato ou fração capaz de inibir a presença de crescimento bacteriano. Quanto maior a diluição obtida como concentração inibitória mínima (CIM), menor a concentração do extrato necessária para inibir o crescimento bacteriano, que significa também, a melhor atividade antibacteriana do extrato, fração ou composto isolado.

Deste modo, é possível observar a importância da utilização de bioensaios em produtos naturais, seja nas primeiras etapas de seleção de compostos com atividades biológicas, como a citotoxicidade, ou mesmo em estágios posteriores na

avaliação de possíveis compostos, extratos e frações que possam contribuir na formulação de novos fármacos.

O Papel dos Bioensaios Ecotoxicológico e Indicadores Histológicos na Avaliação da Qualidade Ambiental

Segundo ODUM (1983) e MELETTI (1997), os ecossistemas naturais exibem notável resistência ou elasticidade a perturbações periódicas ou agudas, porque estão naturalmente adaptadas a elas, como é o caso dos pulsos, mas no caso de uma perturbação crônica, com elevadas cargas de produtos sintéticos tóxicos diários, os efeitos podem ser pronunciados e prolongados uma vez que os organismos não possuem um período evolutivo de adaptação. A menos que os resíduos tóxicos sejam reduzidos ou isolados de alguma forma dos sistemas globais de manutenção de vida, estes, ameaçarão diretamente a saúde e constituirão um fator limitante para a humanidade.

Atualmente, tem sido identificado um número aproximado de quatro milhões de produtos químicos sintéticos. Mais de 60.000 destes produtos são usados diariamente na forma de combustível, solventes industriais, drogas, pesticidas, fertilizantes etc. Além disso, a cada ano são acrescentados em torno de 500 a 1000 novos produtos (DIKSHITH,1988; KRISTENSEN, 1994).

Diante deste quadro, tem ocorrido um aumento significativo do número de parâmetros necessários para a avaliação da qualidade da água. Hoje, são aproximadamente 130 e acredita-se que em 2020, tal número atinja cerca de 200, o que não assegurará que se disporá de uma água tão segura como aquela disponível em 1925, caracterizada por uma quantidade irrisória de parâmetros (HESPANHOL, 1999).

Entre os parâmetros de qualidade de água que se tornaram clássicos e de uso generalizado em todo o mundo, podem ser citados os números mais prováveis de coliformes, a demanda bioquímica de oxigênio e, de uso mais recente e em fase de generalização, os bioensaios para a determinação de toxicidade potencial, cujo uso, entretanto ainda não foi oficializado no Brasil (BRANCO, 1999)

Os testes de toxicidade devem ser considerados como uma análise indispensável no controle da poluição hídrica, pois fundamentam-se na utilização dos organismos vivos que são diretamente afetados pelos desequilíbrios que eventualmente ocorrem nos ecossistemas aquáticos onde vivem, uma vez que as análises químicas apenas identificam e quantificam as substâncias presentes na água ou sedimento, mas não detectam os efeitos sobre a bióta (HOFFMAN, 1995; ZAGATTO, 1999).

Além dos testes, os biomarcadores celulares são ferramentas importantes, pois muitas vezes a exposição prolongada dos organismos a agentes tóxicos não provocam diretamente a morte, mas afeta a estrutura e função de alguns órgãos vitais como brânquias, gônadas, rins, fígado, dentre outros, comprometendo a viabilidade do indivíduo. Por isso, as mudanças morfológicas devem ser avaliadas a nível microscópico de tecidos e células, podendo os resultados serem extrapolados para o ambiente em questão (POLEKSIC & MITOROVIC-TUTUNDZIC, 1994; MUNOZ et al, 1994; SÁ, 1998 e AU et al, 1999).

Diante do exposto, torna-se claro o papel da ecotoxicologia, juntamente com os parâmetros limnológicos clássicos na avaliação e monitoramento dos sistemas naturais, de modo a auxiliar na redução dos impactos ou até mesmo recuperar áreas degradadas.

7- FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA GOTA E ANTIARTRÍTICOS

A gota é uma doença com diferentes formas clínicas, sendo causada por depósitos de cristais de urato de sódio monoidratado no espaço extracelular de diversos sistemas e órgãos. Tipicamente, surge como uma artrite episódica aguda, no entanto, pode manifestar-se como artrite crônica, atingindo várias articulações.

A presença de tofos gotosos, a litíase renal e, menos frequentemente, a nefropatia intersticial crônica devido à deposição de cristais de ácido úrico na medula renal são outras manifestações da gota. A gota afeta na sua maioria homens, ocorrendo com maior frequência a partir dos 40 anos. Alguns dos fatores predisponentes para o surgimento das crises são a obesidade, insuficiência renal, uso de alguns medicamentos (ex.: diuréticos e ciclosporina), consumo excessivo de alimentos ricos em purinas (ex.: carne e mariscos) e a ingestão de bebidas alcoólicas, especialmente cerveja. Por outro lado, existem crises de gota em pacientes com uricemia normal, ainda que possam resultar de hiperuricemia intermitente.

O objetivo desta revisão é sistematizar o tratamento da gota aguda, a profilaxia das crises e a prevenção da progressão da doença. Estratégia de Busca Revisão narrativa com pesquisa de artigos nas bases de dados: PubMed, National Guidelines Clearinghouse e The Cochrane Library. Foram pesquisadas normas de orientação clínica, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos originais. Utilizaram-se os descritores gout and therapeutic.

Foram selecionados artigos publicados entre 1 janeiro de 2011 e 31 dezembro de 2016, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Foram obtidos um total de 1073 artigos, tendo sido excluídos 1024 por não se adequarem ao objetivo desta revisão por meio da análise do título, do resumo ou por se encontrarem repetidos. Após leitura integral dos 49 artigos selecionados, foram incluídos 14 artigos nesta revisão.

Recomendações

O tratamento da gota deve ser individualizado de acordo com a gravidade, duração da crise, articulações afetadas, contraindicações e experiência prévia do paciente com o tratamento.

Tratamento da Crise de Gota

O tratamento da crise de gota ou gota aguda deve ser iniciado o mais precocemente possível. Os fármacos de primeira linha são os anti-inflamatórios não esteroides (AINE), a colchicina e os corticoides.

O tratamento em monoterapia está recomendado na dor leve a moderada (dor ≤ 6 em 10 na escala visual analógica), oligoarticular ou envolvimento de 1 ou 2 grandes articulações (definidas como tornozelo, joelho, punho, cotovelo, quadril e ombro).³ A terapia combinada está recomendada quando a dor é intensa (dor >6 em 10 na escala visual analógica), especialmente quando o envolvimento é poliarticular (≥ 4 pequenas articulações) ou com envolvimento de mais uma ou duas grandes articulações.

As seguintes opções de tratamento combinado são recomendadas: colchicina e AINE, corticoides orais e colchicina ou corticoides intra-articulares e qualquer uma das outras classes.

O uso de corticoides sistêmicos e AINE não é recomendado pelo sinergismo da toxicidade gastrointestinal.

Após o diagnóstico de uma crise aguda de gota, são recomendadas medidas gerais analgésicas de repouso do membro e aplicação de gelo local (com proteção da pele durante 20 minutos, três vezes por dia).

Nenhuma destas medidas substitui o tratamento farmacológico analgésico e carecem de maior evidência para provar a sua eficácia. O tratamento hipouricemiante não deve ser iniciado durante a crise aguda.

No entanto, se o paciente estiver a tomá-lo deve continuar sem interrupção.

Anti-inflamatórios não esteroides O naproxeno, a indometacina e o sundilac foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) no tratamento de uma crise de

gota. No entanto, outros AINE poderão ser eficazes na gota aguda, sendo a literatura escassa em ensaios comparativos entre AINE e em relação a outros fármacos de primeira linha. Os inibidores seletivos da COX-2 (Coxibs) têm eficácia semelhante aos AINE clássicos sendo uma opção quando existe contra-indicação ou intolerância gastrointestinal.⁶ Exemplos de Coxibs usados na gota presentes na literatura são o etorocoxib, lumiracoxib ou celecoxib.

O ácido acetilsalicílico (AAS) não é uma opção porque altera a uricemia e prolonga a intensidade da crise gotosa. No entanto, o AAS em baixa dose usado na profilaxia cardiovascular não necessita de ser descontinuado.

O uso de AINE intramuscular ou de aplicação tópica não está recomendado.

É recomendado o uso de AINE em doses máximas no tratamento da gota aguda até a resolução da crise, por exemplo, a toma oral de naproxeno 500mg duas vezes dia, indometacina 50mg três vezes dia ou celecoxib 800mg seguido de 400mg duas vezes dia. Após dois dias com ausência de sintomas, deve ser reduzida progressivamente a dose em dois-três dias. Os AINE devem ser evitados na insuficiência renal. Deve ser ponderada a associação do AINE a um inibidor da bomba de prótons ou misoprostol se existem antecedentes de úlcera péptica, hemorragia digestiva, em pacientes idosos e quando é esperado um tratamento prolongado, isto é, maior gravidade da doença e atraso no início da ingestão de analgésicos

Colchicina

A colchicina é um tratamento de primeira linha na crise gotosa, sendo a dose de carga recomendada de 1mg seguida de 0,5mg uma hora depois. Após 12 horas, a dose de manutenção é de 0,5mg três vezes por dia até resolução da crise de gota.³ Outros esquemas terapêuticos de maior dosagem estão descritos, no entanto, de eficácia comparável e com efeitos adversos mais frequentes. O tratamento com colchicina deve ser iniciado até 12-36 horas após os primeiros sintomas e se o paciente fez colchicina nos últimos 14 dias deve ser considerado um tratamento alternativo. A colchicina apresenta efeitos adversos frequentes, dose-dependentes,

como vômitos, diarreia, cólicas e, mais raramente, hepatite, supressão medular, neuropatia (reversível) e insuficiência cardíaca.

Deve preferir-se apenas a via oral, uma vez que estão descritos casos de morte associados à administração endovenosa de colchicina. A depuração de colchicina é reduzida na Doença Renal pelo que dose de colchicina deve ser reduzida para metade se a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) for menor que 50mL/min³ e descontinuada se a TFG for menor que 30L/min.

Deve ser evitado o uso de colchicina com a ingestão concomitante de inibidores da CYP3A4 e da glicoproteína-P, sendo as principais interações farmacológicas a claritromicina, eritromicina, ciclosporina e dissulfiram.

Corticoides Os corticoides são uma opção terapêutica como, por exemplo, o uso oral de prednisolona 30 - 35mg/dia (ou outro corticoide equivalente) durante 5 dias.² Um esquema alternativo com dose de carga durante 2-5 dias, seguida de uma redução de dose durante 7-10 dias pode ser considerada para evitar efeito rebote.

Quando a crise de gota afeta apenas uma ou duas articulações, uma infiltração intra-articular com corticoide pode ser eficaz, no entanto, deve ser excluída a hipótese de artrite séptica.

O uso de corticoides intramusculares e endovenosos pode ser considerado quando o paciente não permite a via oral (por exemplo, 20mg duas vezes/dia de metilprednisolona por via endovenosa até resolução da crise e redução progressiva da dose durante uma semana; ou 40-60mg de acetono de triamcinolona intramuscular, em dose única ou com repetição da dose em intervalos de 48 horas até resolução da crise).

Novos Tratamentos Nos pacientes com crises frequentes ou com contraindicações aos fármacos anteriores os inibidores da IL-1 (riloncept, anakinra e canakinumab) são uma opção de segunda linha de tratamento da gota aguda.^{2,3,11} A presença de comorbilidade infecciosa é uma contraindicação ao seu uso.

Tratamento farmacológico hipouricemiante Além das medidas gerais não farmacológicas descritas anteriormente, o tratamento hipouricemiante é

recomendado na presença de tofos gotosos, crises de gota frequentes (duas ou mais crises de gota por ano), na presença de litíase urinária e na doença renal crônica de estágio 2 a 5.¹

O início do tratamento hipoureicemiante após resolução de uma crise de gota deve ser considerado nos pacientes com menos de 40 anos, níveis de ácido úrico superior a 8mg/dL (480µmol/L) e/ou na presença de comorbidades (insuficiência renal, hipertensão arterial, doença coronária ou insuficiência cardíaca).

A decisão do início do tratamento hipoureicemiante deve envolver o paciente.² Considerar a descontinuação da prescrição de fármacos hiperuricemiantes como a niacina, tiazidas, diuréticos de alça, ciclosporina e tacrolimus.

Alopurinol

O tratamento hipouricemiante de primeira linha é o alopurinol, um inibidor da xantina oxidase.

A dose inicial é de 100mg/dia com aumentos progressivos de 100mg a cada 2-5 semanas.^{1,2} A dose deve ser ajustada ao mínimo necessário para manter o objetivo terapêutico, sem suspender o fármaco por completo de modo a evitar recidivas.

A dose mais comumente usada, de 300mg/dia, é ineficaz em 30-50% dos pacientes.² Em casos refratários o alopurinol pode ser usado com segurança na dose de 600-800mg/dia.^{1,2,4} Na insuficiência renal é necessário o ajuste da dose do alopurinol.^{2,4} Se a TFG for menor que 30ml/min deve ser usada uma dose máxima de 100 a 200mg/dia e se a TFG for menor que 10ml/min não devem ser ultrapassados os 100mg/dia.

Com o uso de alopurinol ocorrem efeitos adversos frequentes (>1%) como exantema, náuseas, diarreia, aumento das transaminases e fosfatase alcalina séricas.

Febuxostate e Uricosúricos

O febuxostate é também um inibidor da xantina oxidase, mas com um maior custo associado ao tratamento.

A dose inicial é de 40mg que deve ser ajustada de modo a atingir o alvo terapêutico de uricemia. A dose máxima diária aprovada pela FDA é de 80mg, no entanto, a European Medicines Agency (EMA) aprovou uma dose máxima de 120mg/dia.

Tem metabolização hepática pelo que não requer ajuste à função renal.

Os uricosúricos são recomendados em monoterapia ou associados ao alopurinol.

A benzebromarona (50-200mg/dia) é mais eficaz do que probenecid (1 a 2g/dia).

O uso destes fármacos aumenta a excreção de ácido úrico, pelo que a cristalização nas vias urinárias e litíase renal é um efeito adverso comum. Para minimizar este risco, a dose deve ser aumentada gradualmente ao longo de 2-6 semanas, a ingestão de água deve ser sempre superior a 2L/dia e preferencialmente alcalinizada com bicarbonato de sódio.

Outros Fármacos

Alguns fármacos, como o losartan, antagonistas dos canais de cálcio, fenofibrato e as estatinas têm efeitos hipouricemiantes e, sempre que haja uma indicação primária para o seu uso, devem ser considerados, tendo em conta o seu benefício na gota.^{1,4} A vitamina C tem um efeito modesto na redução da uricemia, tendo sido demonstrado que na dose de 500mg/dia reduz a uricemia em 0,5mg/dl ao fim de 2 meses.

Medidas Gerais

Os pacientes com gota devem ser informados acerca da patofisiologia da doença, manifestações clínicas, comorbidades associadas, tratamentos disponíveis e princípios de controle da crise de gota e hiperuricemia.

Aos pacientes deve ser recomendada a redução de peso e o exercício físico regular deve ser incentivado, no entanto, as lesões traumáticas das articulações afetadas devem ser evitadas.

A redução do consumo de gorduras também é aconselhado, no entanto, tem um efeito modesto na redução da uricemia.

O ácido úrico é um produto do metabolismo das purinas e, deste modo, alimentos com estes compostos devem ser consumidos com precaução. Os alimentos ricos em purinas incluem carnes e vísceras (como por exemplo carne de carneiro, vitela, bacon, fígado, rins, pâncreas e timo) e peixes (como camarão, caranguejo, lagosta e mexilhões).^{2,4,10,12} O paciente deve evitar refrigerantes, bebidas açucaradas, doces e sal de mesa, bem como laranja ou sumo de laranja se for medicado concomitante com colchicina.

O leite e derivados magros ou desnatados são aconselhados. As pessoas com gota devem ainda evitar o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, especialmente cerveja e licorés, uma vez que o álcool aumenta a uricemia e precipita as crises de gota.^{2,4,12} É importante também uma boa hidratação, com pelo menos 2L/dia de água.^{4,12} Estas medidas carecem de maior evidência para provar a sua eficácia.

Nas crises agudas de gota a colchicina, os AINE e os corticoides são fármacos de primeira linha, não havendo evidência disponível que demonstre qual é a melhor opção terapêutica. Na gota crônica são usados tratamentos hipouricemiantes, sendo o mais comum o alopurinol. Nos casos de intolerância ou ineficácia são opção o febuxostate e os uricosúricos em monoterapia ou em terapia combinada. O alvo terapêutico da uricemia é um valor menor que 6mg/dL (360 μ mol/L) que deve ser mantido ao longo da vida, no entanto, um valor inferior poderá ser necessário para o controle da doença.

A profilaxia das crises gotosas com colchicina ou AINE (em alternativa corticoide) é recomendada desde o início do tratamento hipouricemiante até, pelo menos, 6 meses. A abordagem correta da gota deve fazer parte das competências de um médico especialista em Atenção Primária à Saúde de modo a prestar cuidados adequados à comunidade.

8- MEDICAMENTOS CONTROLADOS

O QUE SÃO MEDICAMENTOS CONTROLADOS?

Medicamentos são todos aqueles produtos farmacêuticos elaborados com o objetivo de curar, prevenir ou ter fins de diagnóstico. O uso deles é muito comum no Brasil, fazendo do nosso país um dos campeões mundiais em vendas de fármacos dos mais diversos segmentos. Isso não quer dizer, contudo, que as pessoas saibam ao certo o que estão comprando e quais os benefícios e riscos que aquelas substâncias podem trazer para quem faz uso delas.

Os medicamentos controlados são um tipo que desperta a curiosidade e que deveriam ser melhor explicados para a população, seja por seus potenciais de tratamento, ou por seus efeitos colaterais e possíveis problemas no uso. Quer descobrir mais a respeito desses remédios? Leia o texto a seguir:

Por que classificar medicamentos?

Como os remédios têm uma infinidade de ações e possibilidades de atuação, há uma real necessidade de classificá-los conforme suas indicações, seus efeitos colaterais, interações e suas reações metabólicas em nosso corpo. Isso serve para auxiliar os pacientes, familiares e a população em geral sobre o risco de cada substância, além de também ajudar na didática do uso.

Dentre os principais fármacos, encontramos os medicamentos controlados, que, como o nome já diz, precisam de um controle especial, desde a época da fabricação, passando sua prescrição, venda, seu uso e posterior descarte.

O que são medicamentos controlados?

Os medicamentos controlados são aqueles fármacos sujeitos a controle especial. Eles são compostos por substâncias com ação no sistema nervoso central. Com ação intensa e potente, a maioria deles pode causar grande alívio e ser de grande utilidade para os humanos. Porém, também são capazes de causar muitos

problemas, como dependência física e psíquica. Alguns são inclusive teratogênicos, ou seja, pode causar má formação fetal e danos irreversíveis ao futuro bebê.

Para adquiri-los é necessário obter receita médica especial correspondente, que sempre será retida na farmácia após a venda. É essencial, obviamente, seguir à risca as recomendações médicas.

Quais são os principais medicamentos controlados?

Existem diversos tipos, como os anabolizantes, que são feitos para substituir a testosterona (hormônio masculino), mas que também são muito usados por praticantes de musculação e lutadores para aumentar massa muscular e outras valências físicas. Estão na lista também os ansiolíticos, que inibem a ansiedade; os anorexígenos, que diminuem a fome; os anticonvulsivantes, usados no tratamento da epilepsia e crises convulsivas; os antidepressivos, que aumentam o fluxo de neurotransmissores no sistema nervoso central; os antiparkinsonianos, que são usados no tratamento do mal de Parkinson; os antirretrovirais, indicados em casos de DSTs e AIDS; os entorpecentes, indicados para aliviar dores e ajudar a regular o sono; os imunossupressores, que são potentes medicamentos que suprimem reações imunológicas desreguladas, como no lúpus, hanseníase e ulcerações severas; além dos psicotrópicos, que alteram o psiquismo; e os retinóicos, indicados em acne severa.

Como você pode observar, são inúmeros estes medicamentos e a necessidade de controle dessas substâncias provém de seus efeitos potencialmente fortes e perigosos (especialmente quando não são usados da maneira indicada e sem acompanhamento médico).

Toda essa potência acaba tornando o uso destes medicamentos arriscado, e, por isso, é tão importante limitar o uso apenas a quem realmente precisa. Afinal de contas, com saúde não de brinca, não é mesmo?

9- FUNCIONAMENTOS DOS MEDICAMENTOS

Medicamentos são produtos especiais elaborados com a finalidade de diagnosticar, prevenir, curar doenças ou aliviar seus sintomas, sendo produzidos com rigoroso controle técnico para atender às especificações determinadas pela Anvisa. O efeito do medicamento se deve a uma ou mais substâncias ativas com propriedades terapêuticas reconhecidas cientificamente, que fazem parte da composição do produto, denominadas fármacos, drogas ou princípios ativos. Os medicamentos seguem a normas rígidas para poderem ser utilizados, desde a sua pesquisa e desenvolvimento, até a sua produção e comercialização.

PARA QUE SERVEM OS MEDICAMENTOS?

Alívio dos sintomas

- Diminuem ou eliminam sintomas (dor, febre, inflamação, tosse, coriza, vômitos, náuseas, ansiedade, insônia, etc), mas não atuam nas causas. Ao aliviar os sintomas, o medicamento pode mascarar a doença, dando a falsa impressão de que o problema foi solucionado. Por isso, antes de usá-lo, é importante consultar o médico e o farmacêutico.

Cura das doenças

- Eliminam as causas de determinada enfermidade, como infecções e infestações. Tem-se como exemplos: antibióticos, antihelmínticos (medicamentos contra vermes), antiprotozoários (medicamentos contra malária, giardíase e amebíase);
- Corrigem a função corporal deficiente: suplementos hormonais, vitamínicos, minerais e enzimáticos, etc. Prevenção de doenças •

Auxiliam o organismo a se proteger de determinadas doenças. Alguns exemplos são: soros, vacinas, antissépticos, complementos vitamínicos, minerais e enzimáticos, profiláticos da cárie, etc. Diagnóstico

- Auxiliam na detecção de determinadas doenças, além de avaliar o funcionamento de órgãos. Neste grupo estão os contrastes radiológicos.

Ao utilizar um medicamento é importante ter CONHECIMENTO para quê ele é indicado.

DROGAS LÍCITAS

Para que o funcionamento do metabolismo do corpo humano ocorra naturalmente apenas são necessários alimentos diversificados e água pura. As demais substâncias só devem ser utilizadas em dosagens controladas por um profissional e para aliviar algum tipo de incômodo causado por doença.

O consumo de qualquer medicamento em uma dosagem acima da que o metabolismo humano suporta é prejudicial à saúde. Além do cigarro e do álcool, alguns medicamentos são freqüentemente utilizados de maneira abusiva, causando problemas de saúde e até mesmo dependência. São eles:

- anabolizantes (bombas): medicamentos com alta dose de hormônios concentrados, utilizados com o objetivo de aumentar a massa muscular. Pode causar alterações no metabolismo do corpo e até impotência sexual.
- descongestionantes nasais: remédios utilizados apenas com o fim de desobstruir o nariz, aparentemente não oferecem nenhum risco, mas podem causar dependência e crises de abstinência caso não sejam utilizados.
- benzodiazepínicos: são medicamentos tranquilizantes, utilizados para induzir ao sono ou para reduzir a ansiedade, nervosismo, etc.
- xaropes: medicamentos utilizados para controlar a tosse ou dificuldade de respiração, mas que podem conter substâncias semelhantes às do ópio, causando dependência.
- anorexígenos: medicamentos utilizados para reduzir o apetite, controlando, assim, o peso.

No Brasil, atualmente, enfrenta-se um sério problema denominado por alguns pesquisadores tráfico de drogas lícitas. Trata-se do grande consumo de remédios

anorexígenos. Apesar de só ser permitida a compra dos mesmos sob prescrição médica e de apenas alguns laboratórios terem a licença para produzi-los, muitos farmacêuticos e médicos têm o costume de comercializar estes medicamentos sem tomarem qualquer cuidado com a situação da pessoa que fará uso dos mesmos. Como existe uma grande procura, há também uma grande facilidade de encontrá-los. O problema maior é que muitas vezes os remédios vêm compostos por substâncias prejudiciais à saúde, mas tal fato não é lembrado por muitos profissionais que, irresponsavelmente, distribuem os medicamentos.

Pelo fato de cada organismo humano ser diferente, os medicamentos agem de maneiras diferentes, podendo ser mais ou menos eficazes para o tratamento proposto, ou até mesmo sendo prejudiciais à saúde do indivíduo ao invés de ser benéfico. Efeitos colaterais ou reações alérgicas podem ser um indicativo da ação do remédio no organismo do indivíduo. Este pode ser mais ou menos demorado, de acordo com o funcionamento dos órgãos responsáveis pela absorção do medicamento.

Como os medicamentos causam reações químicas, podemos perceber uma variação das mesmas devido às substâncias que o medicamento pode encontrar no corpo. Ao ingerirmos determinada substância o nosso metabolismo interrompe a produção da mesma, já que a quantidade existente no corpo é suficiente. Com o tempo, caso a substância continue sendo ingerida, o corpo para de produzi-la, e caso ela deixe de ser introduzida no sistema metabólico, o corpo não voltará imediatamente a produzi-la. É nesse intervalo de tempo que acontecem as crises de abstinência, tão comuns para quem está deixando de consumir determinada droga.

10-SUBDIVISÕES DA FARMACOLOGIA

A **farmacologia** (do grego: φάρμακον, *fármakon* ("droga"), e λογία, derivado de - λόγος *lógos* ("palavra", "discurso"), sintetizado em "ciência") é a área da Farmácia que estuda como as substâncias químicas interagem com os sistemas biológicos. Como ciência nasceu em meados do século XIX. Se essas substâncias tem propriedades medicinais, elas são referidas como "substâncias farmacêuticas". O campo abrange a composição de medicamentos, propriedades, interações, toxicologia e efeitos desejáveis que podem ser usados no tratamento de doenças.

Esta ciência engloba o conhecimento da história, origem, propriedades físicas e químicas, associações, efeitos bioquímicos e fisiológicos, mecanismos de absorção, biotransformação e excreção dos fármacos para seu uso terapêutico ou não.

A história da farmacologia é bem antiga e podemos dividir em 3 eras: a natural, sintética e biotecnológica

Era natural

- 4.500 A.E.C.: na Mesopotâmia utilizava-se da fermentação para produção de etanol, em Nagpur há registros escritos de 250 plantas medicinais como a papoula e a mandrágora.
- 1.550 A.E.C.: Um dos primeiros registros históricos que menciona o uso de fármacos é um texto da farmácia egípcia, conhecido como o Papiro de Edwin Smith, datado de 1500 A.E.C. Existe também o Papiro de Ebers de 1550 A.E.C. que relata a forma de preparo e uso cerca de 700 remédios.^[2] extraídos de plantas como romã, babosa, cebola, alho, coentro, etc
- 77 E.C. Dioscórides (considerado o fundador da farmacognosia) escreveu "Sobre Material Médico" ou "De Materia Medica" com 944 preparações de 657 de plantas
- 131-200 E.C. Cláudio Galeno ou Galeno de Pérgamo escreve "De succedanus" ou "drogas paralelas"

- Séc. XV Paracelso considerado por muitos como um reformador do medicamento, fundador da Bioquímica e da Toxicologia e autor da frase “A dose faz o veneno” Signatura doctrinae
- Séc. XV-XVII: iniciam as Grandes Navegações onde novas espécies vegetais são introduzidas à Europa (café, cacau, Ipecacuanha, etc).
- Iluminismo: Desenvolvimento do pensamento científico e conhecimento fisiológico, elementos fundamentais para a Farmacologia.

Era sintética

- 1804: Friedrich Sertürner isola a Morfina.
- 1817: Carl Linnaeus isola a Estriquinina (Pesticida, muito usado para matar Ratos).
- 1820: Pierre-Joseph Pelletier e Joseph Bienaimé Caventou Isolam o Quinino Tratamento de malária.
- 1828: Johann Buchner isola a Salicilina usada no tratamento de dores e febre.
- 1847: Rudolf Buchheim Funda o primeiro instituto de Farmacologia
- 1897: Felix Hoffmann sintetiza a Aspirina a partir do ácido salicílico.
- 1932: Josef Klarer e Fritz Mietzsch sintetizam o Prontosil precursor dos antibióticos

Era Biotecnológica

- 1978: Genentech produz insulina humana a partir de E. Coli com DNA recombinante
- 1981: Genentech produz hormônio de crescimento (GH) com DNA recombinante
- 1990: Primeira tentativa de terapia gênica
- Luxturna (Voretigene neparvovec) Primeira terapia gênica aprovada pela FDA para tratamento de Amaurose congênita de Leber (US\$ 850.000) doença degenerativa e hereditária onde provoca alterações na atividade elétrica da retina diminuindo a visão.

Antes do uso medicinal os fármacos eram considerados "artigos de festa" como o Óleo doce de Vitriolo (éter etílico – séc. XVI) e Óxido Nitroso (Humphrey Davy – 1799)

Destino dos fármacos no organismo

Para que um fármaco aja no organismo ele precisará se ligar a um receptor específico, como dito na famosa frase "Corpora non agunt nisi fixata" (Um fármaco não agirá, a menos que esteja ligado) [Paul Ehrlich], com algumas exceções: Diuréticos e purgativos osmóticos, antiácidos e agentes quelantes de metais pesados.

Qualquer substância que atue no organismo vivo pode ser absorvida por este, distribuída pelos diferentes órgãos, sistemas ou espaços corporais, modificada por processos químicos e finalmente eliminada. A farmacologia estuda estes processos e a interação dos fármacos com o homem e com os animais: absorção, distribuição, metabolismo/autotransformação e exceção.

- **Absorção** - Para chegar na circulação sanguínea o fármaco deve passar por alguma barreira dada pela via de administração, que pode ser: cutânea, subcutânea, respiratória, oral, retal, muscular. Ou pode ser inoculada diretamente na circulação pela via intravenosa, sendo que neste caso não ocorre absorção, pois não atravessa nenhuma barreira, caindo diretamente na circulação. A absorção (nos casos que existe barreira) do fármaco, é como já foi citado anteriormente, fundamental para seu efeito no organismo.

A maioria dos fármacos é absorvida no intestino, e poucos fármacos no estômago, os fármacos são melhor absorvidos quando estiverem em sua forma não ionizada, então os fármacos que são ácidos fracos serão absorvidos melhor no estômago que tem pH ácido, Exemplo(Ácido Acetil Salicílico), já os fármacos que são bases fracas, serão absorvidos principalmente no intestino, sendo que esse tem um pH mais básico que o do estômago. Os fármacos na forma de comprimido, passam por diversas fases de quebra, até ficarem na forma de pó e assim serem solubilizados e absorvidos, já os fármacos em soluções, não necessitam sofrer todo esse processo, pois já estão na forma solúvel, e podem ser rapidamente absorvidos. A seguir uma ordem de tempo de absorção, para várias formas farmacêuticas: Comprimido>Cápsula>Suspensão>Solução.

- **Distribuição** - Uma vez na corrente sanguínea o fármaco, por suas características de tamanho e peso molecular, carga elétrica, pH, solubilidade, capacidade de união a proteínas se distribui pelos distintos compartimentos corporais.
- **Metabolismo** ou **Biotransformação** - Muitos fármacos são transformados no organismo por ação enzimática. Essa transformação pode consistir em degradação (oxidação, redução, hidrólise), ou em síntese de novas substâncias como parte de uma nova molécula (conjugação). O resultado do metabolismo pode ser a inativação completa ou parcial dos efeitos do fármaco ou pode ativar a droga como nas "pródrogas" p.ex: sulfas. Ainda mudanças nos efeitos farmacológicos dependendo da substância metabolizada. Alguns fatores alteram a velocidade da biotransformação, tais como, inibição enzimática, indução enzimática, tolerância farmacológica, idade, patologias, diferenças de idade, sexo, espécie e o uso de outras drogas concomitantemente.
- **Excreção** - Finalmente, o fármaco é eliminado do organismo por meio de algum órgão excretor. Os principais são rins e fígado p.ex: através da bile, mas também são importantes a pele, as glândulas salivares e lacrimais, ocorre também a excreção pelas fezes.

Os fármacos geralmente tem uma lipofilia moderada, caso contrário eles não conseguiriam penetrar através da membrana das células com facilidade, e a via de excreção mais usada pelo organismo é a via renal, através da urina, então geralmente os fármacos como são mais apolares tendem a passar pelo processo de metabolização, que os torna mais polares e passíveis de serem eliminados pela urina, mas aí o que está sendo eliminado do organismo são os metabólitos do fármaco, já não é mais o fármaco. Já os fármacos que são polares são eliminados pela urina sem passar pela metabolização, e então o que está sendo eliminado agora é o fármaco mesmo e não seus metabólitos.

Vias de administração de um fármaco em humanos

- **Oral**: Simples, segura e barata, geralmente os fármacos são absorvidos no intestino delgado por difusão (efeito sistêmico). A absorção por essa via pode ser

afetada por: Conteúdo do trato gastro intestinal (TGI) pode retardar a absorção, Motilidade gastrointestinal (diarreia), Fluxo sanguíneo esplâncnico (propranolol), Tamanho da partícula e formulação, Fatores físico-químicos (pH, interações medicamentosas), efeito de primeira passagem (um fármaco pode sofrer metabolização por ação de enzimas intestinais e (principalmente) hepáticas ao ser absorvido pelo intestino antes de chegar a circulação sistêmica. 90% nitroglicerina (vasodilatador) é degradada, uma via alternativa deve ser usada (normalmente sublingual)

- **Sublingual**: Absorção rápida e diretamente para a circulação sistêmica. Indicação: fármacos instáveis em pH ácido ou que são rapidamente metabolizados pelo fígado. Poucos medicamentos são absorvidos corretamente por essa via (Ex.: nitroglicerina).
- **Retal**: Absorção rápida. Indicação: impossibilidade de utilizar a via oral devido a náuseas, impossibilidade de deglutir ou restrições alimentares pré- e pós-operatórias. Ex.: acetaminofeno (febre), diazepam (convulsões) e laxantes (constipação)
- **Aplicações em superfícies epiteliais**
 - **Cutânea**:
 - **Tópica**: ação local com pouca absorção do fármaco. Ex.: Cetoconazol (infecções fúngicas)
 - **Transdérmica**: ação sistêmica de efeitos prolongados, são necessariamente lipossolúveis e relativamente caros. Ex.: contraceptivo hormonal, Nicotina
 - **Ocular**: através de colírios, possui ação local sem efeitos colaterais sistêmicos. Ex.: Dorzolamida
 - **Nasal**: Spray nasais, possui efeito sistêmico de absorção rápida. Ex.: Calcitonina (osteoporose), Fluticasona (rinite alérgica)
- **Inalação**: De absorção rápida, ajuste fácil, possui ação sistêmica (usado para aplicação de anestésicos voláteis e gasosos (ex.: óxido nitroso (N₂O)) e ação local (minimizar efeitos colaterais sistêmicos (ex.: Salbutamol (broncodilatador))).
- **Injeção**

- **Subcutânea**: Aplicação do fármaco logo abaixo da pele, medicamentos que seria degradados na via oral, possui rápida absorção (que depende da perfusão local, (ex.: Insulina))
- **Intramuscular**: Aplicação do fármaco no músculo, de rápida absorção e ação prolongada. A Absorção depende da perfusão local. Preferível à via subcutânea quando maior volume de fármaco é necessário (ex.: Penicilina)
- **Intravenosa**: Via mais rápida e confiável, o fármaco entra diretamente na circulação sistêmica, a velocidade depende diretamente da forma de administração (dose única ou infusão contínua).
- **Intratecal**: Aplicação do fármaco no espaço subaracnóide, esta via é específica para o sistema nervoso central: Anestesia regional, Analgesia e Terapia antibiótica

Vias mais comuns para aplicação de fármacos em animais experimentais:

- Oral (gavagem)
- Oral (consumo voluntário)
- Subcutânea
- Intramuscular
- Intreperitoneal
- Intravenosa

Vejamos alguns conceitos para fixar:

- **Fármaco** – Uma substância química de estrutura conhecida, que não seja um nutriente ou um ingrediente essencial da dieta, que, quando administrado a um organismo vivo, produz um efeito biológico^[3]. A substância só considerada fármaco quando administrada como tal e não ser liberada por mecanismos fisiológicos, ex: insulina e tiroxina, Um fármaco não cria funções fisiológicas, apenas as modifica.
- **Medicamento** – “Toda a substância ou composição com propriedades curativas ou preventivas das doenças ou dos seus sintomas, do Homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as funções orgânicas.” (Dec.- lei 72/91 de 8 Fevereiro) ou "preparação

química, que geralmente, mas não necessariamente, contém uma ou mais drogas, administrado com a intenção de produzir um efeito terapêutico.”^[3]

- **Remédio:** todo e qualquer tipo de cuidado utilizado para curar ou aliviar doenças, sintomas, desconfortos e mal-estar.
- **Drogas:** qualquer substância que modifica a função fisiológica com o sem intensão benéfica.
- **Substância tóxica** – Toda a substância capaz de causar danos, de tal ordem intensos, que a vida pode ser posta em risco – Morte ou sequelas persistentes. p.ex: cianeto, organofosforados.
- **Formas farmacêuticas** – preparação farmacêutica, com o princípio ativo com outras substâncias, excipientes e coadjuvantes entre outros. p.ex: comprimidos, cápsulas, elixires, óvulos, xaropes, supositórios.
- **Excipiente** – farmacologicamente inativo – p.ex: propilenoglicol, Silicato de magnésio hidratado, sorbitol, vaselina.
- **Coadjuvante** – permite absorção mais fácil ou facilita ação.
- **Especialidade farmacêutica** – medicamentos fabricados industrialmente e introduzidos no mercado com denominações e acondicionamentos próprios – Autorização de Introdução Mercado (AIM)
- **Fórmulas magistrais** – preparados na farmácia de manipulação por farmacêutico, destinado a um paciente específico.
- **Farmacocinética clínica** - é a ciência que estuda a quantidade de medicamento (dosagem), que o doente deve tomar de cada vez e o intervalo entre uma e outra dose.

Divisões

- **Farmacologia Geral:** estuda os conceitos básicos e comuns a todos os grupos de drogas.
- **Farmacologia Especial:** estuda as drogas em grupos que apresentam ações farmacológicas semelhantes. Ex.: farmacologia das drogas autonômicas (que atuam no SNC).
- **Farmacotécnica:** estuda o preparo, a purificação e a conservação, da preparação das drogas, medicamentos e fármacos nas suas diferentes formas

farmacêuticas (comprimidos, cápsulas, supositórios, etc.), da sua conservação e análise, visando o melhor aproveitamento do seus efeitos no organismo;

- **Farmacoterapia:** união da farmacodinâmica e a farmacocinética para desenvolver uma terapia medicamentosa;
- **Imunofarmacologia:** estuda a ação dos fármacos sobre o sistema imune;
- **Farmacognosia:** diz respeito à origem, métodos de conservação, identificação e análise química dos fármacos de origem vegetal e animal;
- **Tecnologia Farmacêutica:** é o ramo da ciência aplicada que visa a obter preparações farmacêuticas dotadas de máxima atividade, doseadas com maior precisão e apresentação que lhes facilitem a conservação e a administração.^[4]
- **Farmacodinâmica:** trata das ações farmacológicas e dos mecanismos pelos quais os fármacos atuam (em resumo, ação da droga no organismo);
- **Farmacocinética:** diz respeito aos processos de absorção, distribuição, biotransformação (e interações) e excreção dos fármacos (em resumo, ação do organismo na droga);
- **Farmacogenética:** área em crescimento explosivo, que trata das questões resultantes da influência da constituição genética nas ações, na biotransformação e na excreção dos fármacos e, inversamente, das modificações que os fármacos podem produzir nos genes do organismo que os recebe.
- **Cronofarmacologia:** estudo dos fármacos em relação ao tempo. Sua aplicação se baseia nos resultados da cronobiologia
- **Toxicologia:** diz respeito às ações tóxicas não só dos fármacos usados como medicamentos, mas também de agentes químicos que podem ser causadores de intoxicações domésticas, ambientais ou industriais

REFERÊNCIAS

<https://www.significados.com.br/farmacocinetica/><Acesso em 12 de julho de 2019.>

<https://www.tuasaude.com/farmacocinetica-e-farmacodinamica/><Acesso em 12 de julho de 2019.>

https://avant.grupont.com.br/.../portais/.../Fundamentos_de_Farmacologia_demo<Acesso em 12 de julho de 2019.>

<portal.anvisa.gov.br/documents/33832/.../4c530f86-fe83-4c4a-b907-6a96b5c2d2fc><Acesso em 12 de julho de 2019>

https://pt.wikipedia.org/wiki/Farmacopeia_Brasileira<Acesso em 12 de julho de 2019>

<https://pt.wikipedia.org/wiki/Bioequival%C3%Aancia><Acesso em 12 de julho de 2019>

www.infarmed.pt/.../informacao-tematica<Acesso em 12 de julho de 2019>

https://pt.wikipedia.org/wiki/Medicamento_similar<Acesso em 12 de julho de 2019>

<https://www.pfizer.com.br/noticias/Diferenca-entre-medicamento-de-referencia-similar-e-generico><Acesso em 12 de julho de 2019>

<https://pt.wikipedia.org/wiki/Bioensaio><Acesso em 12 de julho de 2019>

<https://meuartigo.brasilecola.uol.com.br/biologia/aplicacao-bioensaios-produtos-naturais.htm><Acesso em 12 de julho de 2019>

<http://www.ufscar.br/~probio/papel.html><Acesso em 12 de julho de 2019>

docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/877105/1445-9224-1-pb<Acesso em 12 de julho de 2019>

<https://www.hipolabor.com.br/blog/2014/10/20/hipolabor-explica-o-que-sao-medicamentos-controlados/><Acesso em 12 de julho de 2019>

<portal.anvisa.gov.br/medicamentos><Acesso em 12 de julho de 2019>

<https://www.infoescola.com/drogas/drogas-licitas-medicamentos/><Acesso em 12 de julho de 2019>

<https://pt.wikipedia.org/wiki/Farmacologia><Acesso em 12 de julho de 2019>