



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CAMPUS DIADEMA



Fernanda Domingues Lustoza

**A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA FARMACÊUTICA
MEDICINAL NA FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO
CLÍNICO: UM ESTUDO SISTEMÁTICO UTILIZANDO
MEDIDAS DE APRENDIZAGEM**

Diadema

2021

Fernanda Domingues Lustoza

A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA FARMACÊUTICA
MEDICINAL NA FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO
CLÍNICO: UM ESTUDO SISTEMÁTICO UTILIZANDO
MEDIDAS DE APRENDIZAGEM

Dissertação apresentada, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Orientador: Prof. Dr. João Paulo dos Santos Fernandes.

DIADEMA

2021

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

Lustoza, Fernanda Domingues

A importância da Química Farmacêutica Medicinal na formação do farmacêutico clínico: um estudo sistemático utilizando medidas de aprendizagem / Fernanda Domingues Lustoza. -- Diadema, 2021. 124 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2021.

Orientador: João Paulo dos Santos Fernandes

1. Química farmacêutica medicinal. 2. Ganho de aprendizagem. 3. Educação em ciências farmacêuticas. 4. Farmacologia clínica. 5. Estudos de casos. I. Título.

*“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o
que ensina. O saber se aprende com mestres e
livros. A sabedoria, com o corriqueiro, com a vida e
com os humildes. O que importa na vida não é o
ponto de partida, mas a caminhada. Caminhando e
semeando, sempre se terá o que colher.”*

(Cora Coralina)

AGRADECIMENTOS

À Espiritualidade e ao meu anjo da guarda pela inspiração e resiliência durante todo esse processo e por permitirem que eu tenha chegado até aqui.

Ao meu marido, Leandro, que “segurou a barra” desde o início e que me desafiou diversas vezes, sendo o meu grande incentivador.

Aos meus pais, Cristina e José Carlos, por terem se dedicado tanto à minha educação e por sempre me lembrar de que podemos perder tudo, exceto o conhecimento adquirido.

À minha irmã, Maria Eduarda, pelo apoio e por vibrar a cada pequena conquista como se fosse um Nobel.

Ao meu orientador, Prof. Dr. João Paulo Fernandes, pelo convite, pela confiança, pelo suporte, pelo conhecimento e principalmente por acreditar em mim para que esse projeto fosse possível.

À equipe do Grupo de Síntese de Moléculas Bioativas (SiMBio), no Laboratório de Insumos Naturais e Sintéticos (LINS) da Unifesp Diadema, em especial à Marina Varela, Michelle Fidelis, Gustavo Ariel (GA) e Cecília Aranha que, apesar do limitado contato presencial, sempre estiveram disponíveis quando precisei.

À Fresenius Kabi Brasil, em especial à Cintia Garcia, André Jochen e Cristiane Carvalho que possibilitaram que este projeto se desenvolvesse em conjunto com a minha carreira profissional.

E a todas as pessoas que não foram citadas, mas que fizeram parte desse momento de alguma forma.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

Após a publicação das Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) do Curso de Graduação em Farmácia através da Resolução CNE/CES nº 6 de 2017 o perfil do egresso do curso de Farmácia foi ampliado, devendo este apresentar formação em prol do cuidado à saúde do indivíduo, da família e da comunidade. O estudo da Química Farmacêutica deve contribuir não somente para o conhecimento das técnicas de planejamento e descoberta de fármacos, mas também na determinação da influência da estrutura química de uma molécula em sua atividade biológica. O objetivo deste trabalho foi avaliar se o conhecimento da estrutura química, utilizando uma metodologia baseada em problemas contribui na formação de futuros farmacêuticos para atuar no âmbito da farmácia clínica e cuidado farmacêutico, utilizando para tal, medidas de aprendizagem. O estudo foi feito com graduandos dos cursos de farmácia em quatro instituições de ensino superior (IES) da Grande São Paulo (IES de A a D), através da aplicação de questionários pré e pós-exposição de conteúdo previamente elaborado com conhecimentos específicos de Química Farmacêutica, utilizando casos clínicos reais selecionados da literatura. Ao final, foi verificado que as informações visuais relacionadas a conteúdos químico-medicinais contribuíram positivamente no desempenho dos alunos avaliados. O cálculo das medidas de aprendizagem demonstrou que em todas as IES os ganhos de Cohen, Hake e Dellwo foram superiores aos alunos onde os aspectos químico-farmacêuticos foram apresentados (Grupo I) em comparação com os alunos que tiveram apenas informações relacionadas aos aspectos farmacológicos (Grupo II).

Palavras-chave: química farmacêutica medicinal, ganho de aprendizagem, educação em ciências farmacêuticas, farmacologia clínica, estudos de casos.

ABSTRACT

After the publication of Resolution CNE / CES nº 6 of 2017, the profile of the graduate of the Pharmacy course was expanded, which must present training for the health care of the individual, the family and the community. The study of Pharmaceutical Chemistry should contribute not only to the knowledge of the techniques of planning and discovery of drugs, but also determining the influence of the chemical structure of a molecule on its biological activity. The objective of this work was to evaluate if knowledge of the chemical structure, using an problem-based teaching methodology contributes to training of future pharmacists to work within the scope of clinical pharmacy and pharmaceutical care, using learning measures for this purpose. The study was carried out with undergraduate pharmacy students from four higher education institutions (HEIs) in Greater São Paulo (HEIs from A to D), through the application of pre- and post-exposure questionnaires of previously prepared content with specific knowledge of Chemistry Pharmacist, using real clinical cases selected from the literature. At the end, it was found that visual information related to chemical-medicinal contents contributed positively to the performance of the evaluated students. The calculation of the learning measures demonstrated that in all HEIs the gains of Cohen, Hake and Dellwo were superior to the students where the chemical-pharmaceutical aspects were presented (Group I) compared to the students who had only information related to the pharmacological aspects (Group II).

Keywords: medicinal pharmaceutical chemistry, learning gain, education in pharmaceutical sciences, clinical pharmacology, case studies.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Notas atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I e Grupo II que responderam o questionário referente ao caso clínico 1. EPM: erro padrão da média; N1: nota pré-teste; N2: nota pós-teste.	52
Tabela 2: Notas N2P atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I e Grupo II que responderam o questionário referente ao caso clínico 1. EPM: erro padrão da média; N2P: nota pós-teste ponderada.	54
Tabela 3: Notas atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I e Grupo II que responderam o questionário referente ao caso clínico 2. EPM: erro padrão da média; N1: nota pré-teste; N2: nota pós-teste.	56
Tabela 4: Notas N2P dos alunos com pesos atribuídos às questões. EPM: erro padrão da média; N2P: nota pós-teste ponderada.	58
Tabela 5: Notas atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I e Grupo II que responderam o questionário referente ao caso clínico 3. EPM: erro padrão da média; N1: nota pré-teste; N2: nota pós-teste.	60
Tabela 6: Notas N2P com pesos atribuídos às questões referentes ao Caso 3. EPM: erro padrão da média; N2P: nota pós-teste ponderada.....	62
Tabela 7: Número de alunos inseridos nos Grupos I e II que responderam aos casos clínicos de 1 a 3 em cada IES visitada. Os números entre parênteses representam a porcentagem desses alunos em relação ao total.....	65
Tabela 8: Dados obtidos referentes ao caso 3 aplicado aos alunos da IES C. EPM: erro padrão da média; N1: nota pré-teste; N2: nota pós-teste.....	68
Tabela 9: Notas N2P dos alunos da IES C com pesos atribuídos às questões. EPM: erro padrão da média; N2P: nota pós-teste ponderada.....	70
Tabela 10: Dados obtidos referentes ao caso 3 aplicado aos alunos da IES D. EPM: erro padrão da média; N1: nota pré-teste; N2: nota pós-teste.....	73
Tabela 11: Notas N2P dos alunos da IES D com pesos atribuídos às questões. EPM: erro padrão da média; N2P: nota pós-teste ponderada.	76
Tabela 12: Ganhos de aprendizagem para os todos os alunos dos Grupos I e II.	78
Tabela 13: Ganhos de aprendizagem para os casos clínicos de 1 a 3.....	79
Tabela 14: Ganhos de aprendizagem para as IESs avaliadas.	80

Tabela 15: Valores de Ganho de Hake e Ganho de Hake médio apresentados pelas IES avaliadas.	82
Tabela 16: Valores para Ganho de Dellwo (g), ganhos médios (G) e perdas médias (γL) das IES avaliadas.	84

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma para inclusão de alunos no estudo.	24
Figura 2: Fluxograma das atividades realizadas em quatro IES participantes que responderam casos clínicos diferentes.	25
Figura 3: Principais etapas na biossíntese do colesterol em humanos.	32
Figura 4: Estruturas moleculares de estatinas e sua classificação como lipofílicas ou hidrofílicas. O valor do coeficiente de distribuição (LogD) no pH fisiológico (7,4) é apresentado abaixo de cada fármaco.	35
Figura 5: Estruturas moleculares de fármacos anti-histamínicos classificados como de primeira geração. Os átomos destacados em vermelho são bioisómeros que podem aumentar ou reduzir a similaridade com a atropina.	39
Figura 6: Estruturas moleculares de moléculas consideradas promíscuas.	40
Figura 7: Estruturas moleculares de fármacos anti-histamínicos classificados como de segunda geração. Os grupos destacados em vermelho aumentam a hidrofiliabilidade dessas moléculas ou a afinidade pela glicoproteína P como substrato.	41
Figura 8: Estrutura molecular da tubocurarina.	43
Figura 9: Estruturas moleculares de bloqueadores neuromusculares. Os nitrogênios marcados representam os farmacóforos desses fármacos.	44
Figura 10: Estruturas moleculares de antibióticos da classe dos aminoglicosídeos. Os nitrogênios marcados em vermelho são ionizáveis em pH fisiológico e proporcionam similaridade com os bloqueadores neuromusculares apresentados na Figura 9.	46
Figura 11: Gráfico das notas brutas (N1 e N2) atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I (apresentados a conteúdos químico-medicinais) e Grupo II (apresentados a conteúdos farmacológicos) (valor da nota média \pm erro padrão da média). ****p < 0,0001.	49

Figura 12: Gráfico das notas médias pós-teste ponderadas (N _{2P}) atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I (apresentados a conteúdos químico-medicinais) e Grupo II (apresentados a conteúdos farmacológicos) (valor médio ± erro padrão da média). **p = 0,0042.....	51
Figura 13: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 1. Grupo I (círculos, n = 19); Grupo II (quadrados, n = 16). Os pontos vazios são as notas N1, enquanto os pontos cheios são as notas N2.	53
Figura 14: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 2. Os círculos representam as notas N _{2P} do Grupo I (n = 19), enquanto os quadrados representam as notas N _{2P} do Grupo II (n = 16).....	55
Figura 15: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 3. Grupo I (círculos, n = 22); Grupo II (quadrados, n = 27). Os pontos vazios são as notas N1, enquanto os pontos cheios são as notas N2.	57
Figura 16: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 4. Os círculos são as notas N _{2P} do Grupo I (n = 22), enquanto os quadrados são as notas N _{2P} do Grupo II (n = 27).....	59
Figura 17: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 5. Grupo I (círculos, n = 31); Grupo II (quadrados, n = 23). Os pontos vazios são as notas N1, enquanto os pontos cheios são as notas N2.	61
Figura 18: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 6. Os círculos são as notas N _{2P} do Grupo I (n = 31), enquanto os quadrados são as notas N _{2P} do Grupo II (n = 23).....	63
Figura 19: Gráfico de barras da média das notas N2 (± erro padrão da média) atribuídas aos Grupos I e II em relação aos casos clínicos apresentados.....	64

Figura 20: Gráfico de barras da média das notas N_{2P} (\pm erro padrão da média) atribuídas aos Grupos I e II em relação aos casos clínicos apresentados	65
Figura 21: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 8. Grupo I (círculos, $n = 7$); Grupo II (quadrados, $n = 7$). Os pontos vazios são as notas N_1 , enquanto os pontos cheios são as notas N_2	69
Figura 22: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 9. Os círculos são as notas N_{2P} do Grupo I ($n = 31$), enquanto os quadrados são as notas N_{2P} do Grupo II ($n = 23$).....	70
Figura 23: Notas médias brutas obtidas nas avaliações N_1 e N_2 atribuídas ao Grupo I em cada IES. Os círculos são as notas N_1 média enquanto os quadrados são as notas N_2 média. As barras verticais internas representam os valores do erro padrão da média (EPM). Os valores indicados nas linhas são a diferença absoluta observada entre N_2 e N_1	72
Figura 24: Notas médias brutas obtidas nas avaliações N_1 e N_2 atribuídas ao Grupo II em cada IES. Os círculos são as notas N_1 média enquanto os quadrados são as notas N_2 média. As barras verticais internas representam os valores do erro padrão da média (EPM). Os valores indicados nas linhas são a diferença absoluta observada entre N_2 e N_1	72
Figura 25: Representação gráfica dos dados da Tabela 10. Grupo I (círculos, $n = 26$); Grupo II (quadrados, $n = 18$). Os pontos vazios são as notas N_1 , enquanto os pontos cheios são as notas N_2	74
Figura 26: Representação gráfica dos dados da Tabela 11. Os círculos são as notas N_{2P} do Grupo I ($n = 31$), enquanto os quadrados são as notas N_{2P} do Grupo II ($n = 23$).....	77
Figura 27: Notas médias N_2 e N_{2P} de ambos os Grupos da Instituição D. As barras verticais internas representam os valores do erro padrão da média (EPM). Os valores	

indicados nas linhas representam os valores absolutos das diferenças observadas nas
médias do Grupo I e Grupo II..... 78

LISTA DE ABREVIACÕES

A1	Avaliação preliminar
A2	Avaliação posterior
IES	Instituição de Ensino Superior
N1	Nota atribuída à avaliação preliminar (A1)
N2	Nota atribuída à avaliação posterior (A2)
N2 _p	Notas N2 com atribuição de pesos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	4
2.1. Histórico.....	4
2.2. Teorias de Aprendizagem	9
2.2.1. <i>Comportamentalista</i>	10
2.2.2. <i>Humanista</i>	11
2.2.3. <i>Cognitivista</i>	12
2.2.4. <i>Metodologias Ativas</i>	13
2.3. Medidas de aprendizagem	16
2.3.1. <i>Ganho de Cohen</i>	16
2.3.2. <i>Ganho de Hake</i>	18
2.3.3. <i>Ganho de Dellwo</i>	21
3. OBJETIVOS.....	23
4. MATERIAL E MÉTODOS	24
4.1. Amostragem e Critérios de Seleção.....	24
4.2. Desenho do estudo	25
4.3. Seleção de casos clínicos relevantes	27
4.4. Preparação do material didático.....	30
4.5. Local do estudo	46
4.6. Análise dos dados	47
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1. Avaliação quanto aos Grupos I e II.....	49
5.2. Avaliação quanto aos casos clínicos	51
5.2.1. <i>Caso 1: Rbdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses</i>	51
5.2.2. <i>Caso 2: Excitação com o uso de difenidramina em adulto</i>	55
5.2.3. <i>Caso 3: Potenciação de longa duração de uma única dose de rocurônio com amicacina</i>	59
5.2.4. <i>Comparação entre os casos clínicos</i>	63
5.3. Avaliação quanto às IES estudadas	65
5.4. Medidas de aprendizagem	78
6. CONCLUSÃO	85
7. REFERÊNCIAS	86

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Desde a sua criação em 1832, o curso de farmácia no Brasil tem passado por diversas transformações, ora impulsionadas por eventos externos, ora por questões internas (CONSELHO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, 1969). Em 2017, através da Resolução CNE/CES nº 6 publicada pelo Ministério da Educação (MEC), ampliou a formação do farmacêutico para atuar nos diferentes níveis de complexidade do sistema de saúde, por meio de ações de prevenção de doenças, de promoção, proteção e recuperação da saúde, bem como em trabalho de pesquisa e desenvolvimento de serviços e de produtos para a saúde (CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO, 2017).

Dentre as disciplinas obrigatórias para conclusão do curso de graduação em farmácia, a química farmacêutica (ou química medicinal, ou química farmacêutica medicinal) demonstra a influência que a estrutura química de uma molécula tem em sua atividade biológica e desenvolve habilidades críticas necessárias para a prestação de cuidados voltados ao paciente (DAS et al., 2018; ZAVOD; KNITTEL, 2008). No entanto, tradicionalmente a química farmacêutica é lecionada como uma disciplina de desenvolvimento de fármacos, que engloba a descoberta, o desenvolvimento, a identificação e a interpretação do mecanismo de ação dos compostos ativos ao nível molecular (FARUK KHAN; DEIMLING; PHILIP, 2011).

Em 2013, a Resolução nº 586 do Conselho Federal de Farmácia permitiu que farmacêuticos inscritos nos Conselhos Regionais de Farmácia tenham autonomia de realizar a prescrição farmacêutica com base nas necessidades de saúde do paciente, nas melhores evidências científicas, em princípios éticos e em conformidade com as políticas de saúde vigentes (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013). Dessa forma, o ensino da química farmacêutica pode, e **deve**, contribuir com conhecimentos

específicos durante decisões farmacoterapêuticas, principalmente com o entendimento das relações de estrutura-atividades dos medicamentos envolvidos, a fim de atingir um alto nível da prática clínico-farmacêutica (FERNANDES, 2018).

Tradicionalmente o processo de ensino-aprendizagem, incluindo dos profissionais de saúde, se baseia na reprodução do conhecimento em que o professor assume o papel de transmitir o conteúdo, e cabe aos alunos reter o mesmo (MITRE et al., 2008). As metodologias ativas, como a aprendizagem baseada em problemas, oferece ao aluno um papel central em sua aprendizagem, promovendo uma aproximação com a realidade profissional e exigindo seu comprometimento, ao passo que o professor se torna um mediador do aprendizado; um facilitador que modela o raciocínio, mas que não fornece respostas diretas às perguntas (CYRINO; TORALLES-PEREIRA, 2004; SOBRAL; CAMPOS, 2012).

Para medir o desenvolvimento dos alunos e avaliar a efetividade de um curso são utilizados estudos longitudinais através da realização de duas ou mais observações. Geralmente são comparadas as aprendizagens de metodologias tradicionais com as aprendizagens de metodologias ativas (ARICO et al., 2018). Diferentes medidas de aprendizagem têm sido empregadas para estimar o impacto das metodologias de aprendizagem. O ganho normalizado e a avaliação do tamanho do efeito são alguns dos métodos comumente utilizados e que buscam compreender como o desempenho de um aluno em uma avaliação está associado a fatores como o conhecimento prévio deste aluno, motivação na realização do teste, além das habilidades dos alunos avaliados (SETIAWAN, 2020).

Neste trabalho pretendeu-se avaliar, com uma metodologia baseada em problemas, como o conhecimento da estrutura química proporcionado pela química-farmacêutica pode contribuir na tomada de decisão clínica pretendida na

farmacoterapia. Para isso, medidas estatísticas e de ganhos de aprendizagem utilizadas na literatura (ganhos de Cohen, Hake e Dellwo) foram aplicadas e comparadas como forma de avaliação dessas informações.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Histórico

A história da Farmácia se confunde com a história da Medicina, pois desde a Pré-História, o homem busca gerenciar as doenças utilizando plantas que pudessem tratar os doentes. Milhares de anos depois, esse conhecimento médico foi descrito como substâncias farmacologicamente ativas (SONNEDECKER, 1986).

Claudio Galeno marca o desenvolvimento de pensamentos médico-farmacêuticos. Foi responsável por descrever em livros centenas de medicamentos fitoterápicos, minerais e animais. Nos seus livros "*De Antidotis I e II*" descrevia como preparações deveriam ser desenvolvidas, armazenadas e administradas. Assim, o galenismo inspirou e influenciou a ciência médica e farmacêutica do século XVII e do século seguinte (KARABEROPOULOS; KARAMANOU; ANDROUTSOS, 2012; ZUNIC; SKRBO; DOBRACA, 2017). Além disso, a terapia galênica defendia a existência de quatro elementos (o fogo, o ar, a terra e a água) relativos a quatro fluídos. Assim, o estado de doença seria resultado do desequilíbrio entre eles e, portanto, a terapêutica consistiria em reforçar a qualidade contrária para assim, o equilíbrio ser reestabelecido (SCHMIDT, 2019).

No século XVI com Philipus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, automeado como Paracelso, teve-se a ascensão do paracelsianismo cujas características eram a noção da existência de agentes específicos atuando sobre cada órgão, a capacidade do corpo para curar a si mesmo e o dever médico de respeitá-la, o macrocosmo refletido no microcosmo, a ênfase na química, entre outros (CRONE, 2004; SCHMIDT, 2019). Devido seu foco na química, é atribuído a ele o mérito de ter reinventado a utilização do ópio na Europa Ocidental e, através de seus seguidores,

popularizar a farmacopeia química-medicinal. Assim, há quem o considera como “pai da química-medicinal” (MULTHAUF, 1954).

A Revolução Científica dos séculos seguintes impulsionou os trabalhos de Lavoisier e promoveu consideráveis alterações em como o profissional se via e era visto. Assim, em 1777 é criada a "*Collège de pharmacie*" na França e os membros então passaram a ser oficialmente farmacêuticos, e dessa forma, foram sendo estabelecidas associações pelo mundo inteiro (SIMON, 2005). Em 1841 a Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha designava diversas funções, como desenvolvimento de educação e treinamento profissional. Contudo, não eram fornecidos títulos. Apenas em 1852 ficou definido que o título de farmacêutico seria atribuído apenas àqueles que passassem nos exames (DEREK, STEWART; DONALD, 2018). Com o intuito de aperfeiçoar a comunicação entre os profissionais e normatizar a educação e a aprendizagem, em 1852 na Faculdade de Farmácia da Filadélfia, nove homens foram responsáveis por fundar a *American Pharmaceutical Association*. Em dez anos, o número de membros aumentou de 9 para 501 e a associação passou a ter atenção e reconhecimento nacional (ALPERS, 1912).

Nos Estados Unidos, o ensino de farmácia no início do século XX seguia o guia criado pela *Association of Colleges of Pharmacy* (AACP). Publicado em 1927, o currículo farmacêutico era focado às necessidades do farmacêutico no ambiente de varejo e não incluía disciplinas relacionadas ao tratamento de doenças. Com a criação do *Accreditation Council for Pharmaceutical Education* (ACPE) em 1932, foram estabelecidas as primeiras normas americanas para programas de ensino em farmácia, onde foi adotado um padrão de graduação de quatro anos (URICK; MEGGS, 2019).

Contudo, após a Segunda Guerra Mundial, o Conselho Americano de Educação recomendou que um programa de graduação de seis anos fosse instituído, a fim de

elevar o nível do profissional formado. Contudo, a recomendação não foi bem recebida e as escolas se comprometeram a fornecer um programa de cinco anos, o Bacharelado em Ciências Farmacêuticas (*Bachelor of Science in Pharmacy* - B.S.Pharm.). Com o início do desenvolvimento da Farmácia Clínica em conjunto com o advento de novos métodos de liberação de fármacos em hospitais de ensino, a partir da década de 1950 foram sendo estabelecidos programas de *Doctor of Pharmacy Degree* (PharmD). Assim, a dispensação de medicamentos se tornou uma atividade bem estabelecida e condizente. Em meados da década de 80 foram sendo criados programas de residência, com pesquisa baseada na prática farmacêutica e serviço de atendimento farmacêutico aos pacientes (DEREK, STEWART; DONALD, 2018; URICK; MEGGS, 2019). Segundo a ACCP, o farmacêutico clínico deve ser responsável pela prática do uso racional de medicamentos através do conhecimento obtido em programas de residência, pós-graduação e educação contínua. Além disso, através desses programas é possível que o profissional desenvolva as competências que serão necessárias em seu dia-a-dia, como: identificar, coletar, analisar, interpretar o histórico do paciente, desenvolver um plano terapêutico e educar os pacientes através de comunicação efetiva (BURKE et al., 2008).

No Brasil, o curso de Farmácia foi criado com a Lei de 3 de outubro de 1832 veiculado às escolas de medicina do Rio de Janeiro e da Bahia. O curso tinha duração de quatro anos, podendo o último ano ser exercido junto à prática em botica ("estágio"). Os primeiros seis farmacêuticos brasileiros se formaram em 1837 pela Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, hoje, conhecida como Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Em 1839 foi fundada a primeira instituição independente de ensino de farmácia, Escola de Farmácia de Ouro Preto, por dois dos formandos de 1837, Manoel José Cabral e Calixto José de Arieira (HADDAD, 2006).

Ao longo do tempo, o ensino do curso de farmácia no Brasil sofreu alterações impulsionadas principalmente com as mudanças advindas com a Segunda Guerra Mundial. Se antes o farmacêutico era responsável por manipulações de produtos naturais em boticas a fim de promover o tratamento da população, agora o farmacêutico se volta à produção industrial e requer mais qualificações.

Em 1969 o Parecer 287/69 do Conselho Federal de Educação definiu o currículo mínimo do curso, onde este passou a apresentar três ciclos: ciclo pré-profissional (comum às diversas modalidades de farmacêutico); primeiro ciclo profissional (ainda único, levando à formação do "farmacêutico" e o habilitando ao acesso do próximo ciclo) e segundo ciclo profissional (diversificado, conduzindo a disciplinas próprias à formação do "farmacêutico industrial" e do "farmacêutico bioquímico", este com duas opções: Tecnologia em alimentos e Análises clínicas e toxicológicas.) (CONSELHO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, 1969).

Em 2002, foram aprovadas, através da RESOLUÇÃO CNE/CES nº 2, as novas Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) do Curso de Graduação em Farmácia, instituindo que o Farmacêutico deve ter formação generalista para atuar em todos os níveis de atenção à saúde. Dessa forma, o profissional formado deve ter a capacidade de exercer atividades referentes aos fármacos e aos medicamentos, às análises clínicas e toxicológicas e ao controle, produção e análise de alimentos (CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO, 2002).

O perfil do ingressante em Farmácia foi ampliado em 2017, através da RESOLUÇÃO CNE/CES nº 6, devendo este apresentar formação centrada nos fármacos, nos medicamentos e na assistência farmacêutica, de forma integrada com formação em análises clínicas e toxicológicas, em cosméticos e em alimentos, em prol

do cuidado à saúde do indivíduo, da família e da comunidade (CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO, 2017).

O ensino da Química Farmacêutica surge da necessidade da integração das bases de outras disciplinas, como a Farmacologia e a Química, e passa a ser uma das disciplinas obrigatórias exclusivas do curso de Farmácia. Em outros países, como os Estados Unidos, o ensino da Química Farmacêutica passou a ser formalizado como disciplina há cerca de 80 anos (FARUK KHAN; DEIMLING; PHILIP, 2011).

Definida pela *International Union for Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) como uma disciplina baseada na química, mas que também abrange conhecimentos das ciências biológicas, médicas e farmacêuticas; a Química Farmacêutica está relacionada com a invenção, descoberta, delineamento, identificação e preparação de compostos biologicamente ativos, assim como o estudo do seu metabolismo, a interpretação de seu mecanismo de ação em nível molecular e a construção de relação estrutura-atividade (WERMUTH et al., 1998).

Dessa forma, a Química Farmacêutica é o ramo das Ciências Farmacêuticas que se dedica na determinação da influência da estrutura química de uma molécula em sua atividade biológica. Sendo assim, é necessário entender não apenas o mecanismo de ação, mas compreender também as propriedades físico-químicas da molécula e relacioná-las com seu mecanismo de ação (ZAVOD; KNITTEL, 2008).

Sendo assim, a Química Farmacêutica como disciplina proporciona informações técnicas que permitem o desenvolvimento de fármacos para aumento em sua eficácia e minimização dos efeitos colaterais. Além disso, ao compreender questões relacionadas à farmacodinâmica e a farmacocinética, a Química Farmacêutica oferece também ao profissional um papel central na sua atuação como farmacêutico (FARUK KHAN; DEIMLING; PHILIP, 2011).

Com a RESOLUÇÃO CNE/CES nº 6 fica claro que o farmacêutico deve atuar em prol do cuidado à saúde e, com isso, deve trazer em sua essência o cuidado clínico (CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO, 2017). Os farmacêuticos são, na maioria das vezes, o profissional de saúde mais próximo da população. Com isso, esses profissionais devem ter, cada vez mais, uma formação diretamente voltada ao cuidado do paciente.

De acordo com as DCN desenvolvidas pelo Ministério da Educação (MEC) do curso de graduação em Farmácia, espera-se que o perfil do formando seja *“farmacêutico com formação generalista, humanista, crítica e reflexiva, para atuar em todos os níveis de atenção à saúde, com base no rigor científico e intelectual”*. Em outras palavras, a formação do farmacêutico no Brasil começa a se alinhar ao perfil visto em outros países. O profissional deve ainda se pautar nos princípios éticos e na compreensão da realidade social, cultural e econômica do seu meio, dirigindo sua atuação para a transformação da realidade em benefício da sociedade (CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO, 2001). Dessa forma, visto que a área da farmácia é dinâmica e está em constante transformação, o ensino nos cursos de graduação tende a acompanhar tal dinamismo.

2.2. Teorias de Aprendizagem

O conceito de aprendizagem está associado ao pressuposto de que todo conhecimento provém da experiência. É um processo que ocorre durante toda a vida do indivíduo, portanto, o indivíduo desde o momento que nasce até o momento anterior à sua morte está em processo de aprendizagem (OLIVEIRA; SANTOS; SCACCHETTI, 2016).

As teorias de aprendizagem representam o ponto de vista de seus autores e tentam explicar através de variáveis, o que é aprendizagem, como e porque funciona. Dentre as teorias de aprendizagem, podemos citar a comportamentalista, a humanista e a cognitivista (SILVA; GOMES, 2017).

2.2.1. Comportamentalista

A teoria comportamentalista ou behaviorismo teve como fundador John B. Watson e supõe que o comportamento está relacionado com as respostas que podem ser observadas e relacionadas com estímulos e consequências (WATSON, 1914).

Fundamentada nos trabalhos de Ivan Pavlov (DENNY-BROWN, 1928), o behaviorismo acredita no condicionamento clássico, onde um estímulo incondicionado, se associado repetidas vezes a um estímulo neutro, faz com que este se torne um estímulo condicionado. Assim, este condicionamento é considerado como uma aprendizagem de sinal, visto que o estímulo condicionado sinaliza a ocorrência da resposta incondicionada (MOREIRA, 1942).

Brutus F. Skinner elaborou a “teoria do reforço”, onde o reforço é o que encoraja a ocorrência de comportamentos apropriados e, ao mesmo tempo, respostas não desejadas são desencorajadas (SKINNER, 1953). Portanto, refere-se ao ensino tradicional, onde as notas das avaliações e elogios são entendidas como reforço positivo e as aulas são ministradas em uma “ordem natural” numa progressão lenta (COUTINHO, 2006).

Dessa forma, o behaviorismo possui uma perspectiva que fornece grande relevância à repetição, pois se acredita que só assim adquire-se um bom desempenho. Consequentemente, a criatividade não é bem vista. Além disso, o fato do ensino ser

gerido em ordem linear permite que o aluno tenha aprendizagens parciais e seja incapaz de dar sentido às aprendizagens como um todo (RODRIGUES, 2006).

2.2.2. *Humanista*

Carl Ransom Rogers é tido como o teórico da concepção humanista e defende que para o processo de aprendizagem é necessário liberdade, mas que esta não deve ser confundida com uma liberdade ilimitada, que permite aos alunos realizarem o que querem, mas sim, que o aluno deve ter autonomia na busca pelo conhecimento (DINIZ; BARBOSA, 2018; WATSON, 2008). Dessa forma, o professor deve ser visto como um facilitador da aprendizagem, promovendo que o seu aluno entre em contato com os próprios interesses, objetivos e expectativas, incentivando-o a ser um agente da sua própria aprendizagem. Refere-se, portanto, às escolas abertas, onde o aluno tem ampla liberdade de escolha, incluindo sobre quais disciplinas pretende cursar (LIMA; BARBOSA; PEIXOTO, 2018).

No Brasil, com Paulo Freire, a teoria humanista foi defendida por uma educação que fosse permeada de sentidos, sentimentos, emoções, que estivesse envolvida com a busca e esperança. Ou seja, a educação precisa ser prazerosa e o professor, deve exercer o ensinar de forma crítica e original, não mecânica (SUESS; LEITE, 2017). Este tipo de aprendizagem implica em deixar os alunos sempre motivados para que eles sejam sempre autônomos na busca do aprendizado. Portanto, é discutido se seria gerada economia de tempo por parte dos professores, visto que os alunos teriam mais autoconfiança, ou se iria requerer um quadro de professores maior, visto a falta de maturidade dos alunos em formação (LIMA; BARBOSA; PEIXOTO, 2018).

2.2.3. *Cognitivista*

Jean Piaget e Lev Vygotsky foram os responsáveis por propagar a teoria cognitivista, que está fortemente relacionada às variáveis e estímulos externos. Assim, o aprendizado estaria relacionado com a organização das informações e interação dos conteúdos à estrutura cognitiva do aluno e o professor, seria um professor ativo, instigando o grau cognitivo do aluno (PIAGET, 1936; VYGOTSKY, 1978).

Dessa forma, o papel do professor é incentivar o aluno a buscar pelo próprio conhecimento e fomentar um diálogo, dando oportunidade para construção de uma interação com o aluno. Portanto, o aluno possui também um papel ativo, que levará em consideração seu conhecimento prévio, sua cultura e suas origens, sentindo desejo de buscar por si, o aprendizado (NETO; MELO, 2018; NUNES; SILVEIRA, 2015).

Para isso, são utilizadas ferramentas que estabeleçam a relação sujeito/objeto e, conseqüentemente, aquisição de conhecimento. Dentre elas, é possível citar esquemas (estruturas cognitivas pelas quais o aluno organiza o meio), assimilação (processo pelo qual o aluno capta e organiza o ambiente, ampliando assim, os esquemas), acomodação (se refere a capacidade de modificação da estrutura mental antiga para conseguir dominar o novo objeto de conhecimento) e equilíbrio (processo da passagem de uma situação de menor equilíbrio para uma de maior equilíbrio) (OLIVEIRA et al., 2016).

Portanto, cabe ao professor nesse caso, recorrer a metodologias ativas a fim de envolver o aluno como protagonista de sua aprendizagem, desenvolvendo senso crítico, bem como competências para relacionar esses conhecimentos ao mundo real (ROCHA; LEMOS, 2014).

2.2.4. Metodologias Ativas

As metodologias ativas são processos interativos de conhecimento, análise, estudos, pesquisas e decisões individuais ou coletivas, com a finalidade de encontrar soluções para um problema. Dessa forma, as metodologias ativas aproveitam a problematização como estratégia de ensino/aprendizagem, com o objetivo de alcançar e motivar o aluno, pois diante do problema ele se detém, examina, reflete, relaciona a sua história e passa a ressignificar suas descobertas (BERBEL, 2011). Dentre as metodologias ativas podemos citar a aprendizagem baseada em problemas, instrução por pares e estudo de caso.

- Aprendizagem baseada em problemas (*problem-based learning*)

A aprendizagem baseada em problemas (ABP) foi definida por diversos autores. Lambros e Lambros descreveram como sendo um método de ensino que se baseia na utilização de problemas como ponto de partida na aquisição de novos conhecimentos (LAMBROS; LAMBROS, 2004). Segundo Leite e Esteves, a ABP é fundamental no ensino em ciências, pois permite ao aluno não só aprender a resolver problemas, mas sobretudo, aprender ciências resolvendo problemas e, assim, desenvolver competências de diversas naturezas (LEITE; ESTEVES, 2005). Em uma metodologia de APB, os alunos são convidados a resolver um problema não completamente estruturado, a fim de simular uma situação que poderia ocorrer fora da sala de aula. Dessa forma, durante o processo os alunos desenvolvem o conhecimento do conteúdo e habilidades de resolução de problemas. Assim é estimulado o raciocínio lógico e as informações relevantes são armazenadas de forma que sejam rapidamente recuperadas diante da situação-problema, o que auxilia na memória de longo prazo (ATWA; AL RABIA, 2014).

Esse tipo de metodologia é centrada no aluno e autodirigida, visto que os alunos assumem a responsabilidade individual. Além disso, os próprios alunos são responsáveis por monitorar e criar estratégias para estimular a própria aprendizagem, uma vez que o conhecimento é construído pelo problema e aplicado para o problema. Os professores são facilitadores que apoiam e modelam os processos de raciocínio e sondam o conhecimento dos alunos, mas nunca inserem conteúdo ou fornecem respostas diretas às perguntas (ROCHA; LEMOS, 2014).

A ABP é uma das metodologias ativas mais empregadas no ensino das ciências de saúde, pois promove aprendizagem independente e a resolução de problemas e redução do tempo em sala de aula. Além disso, os alunos não correm o risco de receber informações desatualizadas nem ficam presos a outros materiais preparados pelo professor. Os alunos adquirem habilidade de realizar buscas em literatura e trabalhar com informações conflitantes que deverão ser discutidas em grupo. Assim, percebem que pode haver mais de uma resposta para uma pergunta e desenvolvem o hábito do pensamento crítico (DONNER; BICKLEY, 1993).

- Instrução por pares (*Peer Instruction*)

Criada na década de 90 em Harvard por Eric Mazur, a instrução por pares (IP) visa a interação e colaboração entre os conteúdos estudados pelos alunos e expostos pelo professor. Além disso, busca-se a transferência de informação, ou seja, deseja-se que o aluno busque informações primárias direto da fonte, por meio da leitura, para que depois, em um encontro presencial na sala de aula, o assunto seja discutido entre todos (MESSAGE et al., 2017; TOLEDO; LAGE, 2013).

Sendo assim, em sala de aula são apresentados conceitos e realizada uma rápida explanação sobre o assunto. Em seguida, é fornecida uma questão de múltipla escolha sobre o tema apresentado e os alunos escolhem a alternativa que consideram a correta.

O professor então avalia as respostas e, caso o percentual de acertos seja inferior a 30%, é realizada uma nova explicação sobre o conteúdo. Caso o percentual de acertos fique entre 30% e 70%, é solicitado que, em grupos, os alunos discutam sobre o conteúdo para que assim, os próprios alunos convençam seus colegas a responder a mesma questão. Caso o percentual seja superior a 70%, o professor segue para a próxima questão (FERREIRA; MOREIRA, 2017).

Em uma abordagem por IP, a discussão entre os alunos é fundamental, pois se acredita que os próprios alunos ensinam os conteúdos entre si de forma mais eficiente que o professor, já que conhecem as dificuldades que encontraram para aprender. Essa metodologia prevê a utilização de ferramentas para que a questão de múltipla escolha seja respondida, como *clickers* (mecanismos eletrônicos portáteis) ou *flashcards* (cartões que são levantados pelos alunos para indicar a alternativa escolhida). Outras ferramentas como Google Forms® e Survey Monkey® também podem ser utilizadas. O principal para essa metodologia é a interatividade e a dinâmica criadas (MESSAGE et al., 2017; ROCHA; LEMOS, 2014).

- Estudo de caso (*Case Study*)

Estudos de casos descrevem uma situação real, assim como todo contexto ambiental e outras informações relevantes para o processo de tomada de decisão. Assim, o aluno se torna capaz de conhecer as realidades profissionais e coloca em prática os ensinamentos adquiridos em sala de aula (VALDEVINO et al., 2017).

Um bom caso deve abordar um assunto relevante que seja interessante, atual, que apresente fatos claros, precisos, abrangentes e que contenha todos os dados necessários para que os alunos possam tomar decisões. É importante também que possibilite a reflexão de situações usuais, do "mundo real", para que assim, o aluno se sinta motivado e interessado pelo assunto (PAZINATO; BRAIBANTE, 2014).

Durante este processo de aprendizado, o aluno se prepara individualmente, através da leitura do caso e buscando informações nas referências apresentadas. Em sala de aula, em grupos, são debatidas as informações e as reflexões são comparadas. Cabe ao professor conduzir as discussões, bem como realizar questionamentos críticos a fim de avaliar as ideias apresentadas (ROCHA; LEMOS, 2014).

2.3. Medidas de aprendizagem

A necessidade de avaliar mudanças no âmbito educacional vem sendo estimulada há pelo menos 40 anos, quando pesquisadores da área perceberam que essas mudanças precisavam ser investigadas. Assim, foram sendo construídos modelos para avaliar essas mudanças até que foram estabelecidos os dados longitudinais. Usualmente são utilizadas duas observações para fornecer informações sobre mudanças ao longo do tempo. Dessa forma, estudos longitudinais são comumente utilizados para mensurar o crescimento relacionado ao ensino e aprendizagem (GOTTMAN, 1995; SINGER; WILLETT, 2003).

O relato de pontuações de ganho é comumente utilizado para fornecer dados normativos ou de controle e serve para avaliar a eficácia das inovações. Portanto, cabe aos pesquisadores realizar a narrativa dos ganhos e efeitos da maneira mais precisa e informativa possível (NISSEN et al., 2018).

2.3.1. Ganho de Cohen

Em 1988, Jacob Cohen descreveu a métrica **d** como uma medida do tamanho de efeito, ou seja, como uma magnitude do efeito que é estudado. Dessa forma, quanto maior o tamanho de efeito, mais forte é a relação entre as duas variáveis estudadas (COHEN, 1988).

Portanto, d é descrito como a diferença entre duas médias ($\bar{X}_A - \bar{X}_B$) dividida pelo desvio padrão agrupado (s), ou seja, das duas condições avaliadas. Essa divisão pelo desvio padrão é o que permite comparar os tamanhos de efeitos entre os experimentos.

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s} \quad (1)$$

Onde:

$$s = \sqrt{\frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \quad (1.a)$$

Dado que:

\bar{X}_1 = média das notas no pós-teste

\bar{X}_2 = média das notas no pré-teste

n_1 = tamanho da amostra no pós-teste

n_2 = tamanho da amostra no pré-teste

s_1 = desvio padrão da média no pós-teste

s_2 = desvio padrão da média no pré-teste

Cohen definiu que o tamanho de efeito seria classificado em “pequeno” ($d \leq 0,2$), “médio” ($d = 0,5$) e “grande” ($d \geq 0,8$). Essa classificação está associada à distância entre as curvas das duas populações analisadas.

Quando o tamanho de efeito é classificado como “pequeno” pode-se inferir que o estudo não foi realizado com um controle experimental ou de medição, ou ambos. Com um $d \leq 0,2$, populações normalmente distribuídas, de tamanho e variabilidade iguais, possuem apenas 14,8% de sua área que não se sobrepõe.

Ao ser classificado como “médio”, com $d = 0,5$, segundo Cohen, um estudo é grande o suficiente para ser percebido a olho nu, ou seja, já é possível perceber a

diferença entre as populações estudadas e 33% da área coberta pelas duas populações iguais e de tamanho igual não está sobreposta.

Quando um estudo apresenta um tamanho de efeito “grande”, ou seja, $d \geq 0,8$, as duas populações são tão distintas que quase metade (47,4%) de suas áreas não se sobrepõe. Assim, a probabilidade de superioridade, ou seja, a probabilidade de se obter resultados favoráveis em um grupo de tratamento em comparação ao grupo controle, por exemplo, é maior que nas demais classificações. Dessa forma, Cohen difundiu entre os “não-estatísticos” uma forma de avaliar o tamanho de efeito.

No estudo de Nissen et al é preferido o uso de **d** ao invés de **g**, pois segundo os autores, o Ganho de Hake (**g**) é dependente do conhecimento prévio dos estudantes, ou seja, mostra-se relevante nas notas pré-teste. Enquanto que o Ganho de Cohen (**d**) contabiliza a nota bruta dos estudantes e evita um viés relacionado às notas de pré-teste (NISSEN et al., 2018).

Dentre as limitações do Ganho de Cohen, pode-se destacar o viés positivo, estimando para mais o referido parâmetro, e quanto menor o tamanho da amostra, maior o tamanho deste efeito na população estudada. Adicionalmente, o **d** de Cohen se baseia em suposições de normalidade das populações avaliadas (GRISSOM; KIM, 2012).

2.3.2. *Ganho de Hake*

Em 1998 Richard Hake propôs a medida das diferenças entre as notas dos alunos como uma variável dependente para estudos de métodos educacionais no ensino da Física (COLETTA; PHILLIPS, 2005). Seu estudo levou em consideração achados anteriores que sugeriam que os alunos nos cursos introdutórios de física, mesmo quando tinham aulas ministradas por professores talentosos e renomados, possuíam pouca compreensão conceitual da mecânica newtoniana (HAKE, 1998).

Para isso, Hake se propôs avaliar a diferença de ganho entre cursos que praticavam uma metodologia tradicional, definida por ele como “aqueles que fazem pouco ou nenhum uso de métodos interativos, baseando-se principalmente em aulas para alunos passivos e provas tradicionais” (HAKE, 1998); e cursos que praticavam aprendizagem interativa, definida também por ele como “aqueles capazes de promover o entendimento conceitual através de uma aprendizagem participativa entre os alunos, com atividades quase sempre práticas e que produzissem *feedback* imediato por meio de discussões entre alunos e professores” (HAKE, 1998).

Dessa forma, em seu estudo Hake demonstrou que em quatorze cursos tradicionais, envolvendo ao todo mais de dois mil indivíduos, o ganho normalizado de aprendizado (medida conhecida como Ganho de Hake) foi menor do que em quarenta e oito cursos de aprendizagem ativa, com quase quatro mil e quinhentos alunos. Segundo ele, essa comparação implica em dizer que os métodos de ensino aplicados na aprendizagem interativa melhoraram a capacidade de resolução de problemas pelos alunos e, portanto, as estratégias utilizadas nessa aprendizagem podem aumentar a eficácia do curso ministrado quando comparada a aprendizagem através de métodos tradicionais.

O cálculo proposto por Hake para avaliar o ganho de aprendizado dos alunos considera:

$$G = \frac{(\% \text{ de acertos no pós - teste}) - (\% \text{ de acertos no pré - teste})}{100\% - (\% \text{ de acertos no pré - teste})} \quad (2)$$

Essa equação mostra a alteração máxima que pode ocorrer nas notas dos alunos e foi utilizada para definir cursos com altos ganhos ($G > 0,7$), médios ganhos ($0,7 > G > 0,3$) e baixos ganhos ($G < 0,3$).

O Ganho de Hake permite comparar populações de alunos com diferentes níveis de conhecimento. No entanto, caso os estudantes possuam conhecimento significativo sobre determinado assunto, terão notas melhores no pré-teste e serão incapazes de mostrar a mudança real ou o percentual de mudança no pós-teste (DEWAR; BENNETT; FISHER, 2018).

Stewart e Stewart demonstraram como os resultados do pré-teste e do pós-teste podem ser substancialmente afetados pela adivinhação ("chute"). No experimento realizado por eles, os alunos foram convidados a participar de dois métodos de pontuação para cada questão apresentada. Na primeira opção de pontuação, caso o aluno escolhesse "Tenho certeza", 1,0 ponto era atribuído para cada pergunta respondida corretamente, mas 0,25 pontos eram subtraídos se a pergunta fosse respondida incorretamente. Na segunda opção, caso fosse escolhido "Acho que sim", 0,5 pontos eram fornecidos para uma resposta correta, mas nenhuma penalidade era aplicada caso a resposta fosse incorreta. A maioria dos alunos não respondeu em um padrão, ou seja, selecionando apenas uma das opções para todas as questões elaboradas, mas sim, pareceram tomar decisões pergunta a pergunta, sobre qual a melhor opção a ser selecionada. Regressões lineares foram propostas e ao final do estudo, foi verificado que mesmo que o aluno registre uma pontuação através da adivinhação, ele ainda possui algum conhecimento para obtê-la.

Dessa forma, segundo os autores, a relevância desse efeito diminui à medida que a pontuação no pré-teste ou pós-teste aumenta e, portanto, o ganho normalizado é praticamente inalterado pelo efeito da adivinhação e pode ser usado com segurança (STEWART; STEWART, 2010). Contudo, no estudo é mencionado que a nota do pós-teste foi utilizada como parte do exame final dos alunos e não fica evidente se os alunos

foram ou não previamente informados das regras de pontuação aplicadas, este fato poderia contribuir como viés positivo ao resultado apresentado.

2.3.3. *Ganho de Dellwo*

David Dellwo em 2010 considerou que o ganho normalizado de Hake não incorpora a retenção de conhecimento (e, portanto, perdas) durante o período de aprendizagem (DELLWO, 2010). Sendo assim, caso um aluno responda as 40 primeiras perguntas em um pré-teste corretamente e as últimas 60 incorretamente, e depois reverta esse padrão no pós-teste, o ganho normalizado ($G = 0,33$) não ilustra que os ganhos conceituais são acompanhados por perdas consideráveis.

Dessa forma, foram propostas duas métricas alternativas a fim de mensurar a mudança conceitual que ocorre durante um período aprendizagem. Essas métricas tratam de ganho e retenção. Dellwo define que o ganho normalizado (G) mede a probabilidade de que um erro no pré-teste ser corrigido do pós-teste, enquanto que perda (L) é definida como a probabilidade de uma resposta correta no pré-teste ser alterada para uma resposta incorreta no pós-teste (DELLWO, 2010). Assim, a mudança normalizada (g) é descrita como:

$$g = G - \gamma L \quad (3)$$

Onde:

$$G = \frac{\left\{ \begin{array}{l} \text{Número de questões respondidas corretamente pelos alunos no pós-teste} \\ \text{e respondidas incorretamente no pré-teste} \end{array} \right\}}{\left\{ \begin{array}{l} \text{Número de questões respondidas pelos alunos} \\ \text{incorretamente no pré-teste} \end{array} \right\}} \quad (3.a)$$

$$L = \frac{\left\{ \begin{array}{l} \text{Número de questões respondidas incorretamente pelos alunos no pós-teste} \\ \text{e respondidas corretamente no pré-teste} \end{array} \right\}}{\left\{ \begin{array}{l} \text{Número de questões respondidas pelos alunos} \\ \text{corretamente no pré-teste} \end{array} \right\}} \quad (3.b)$$

γ é um fator de renormalização que depende do desempenho no pré-teste. Trata-se de um parâmetro não negativo, definido como:

$$\gamma = \frac{\theta_{pré}}{1 - \theta_{pré}} \quad (3.c)$$

$$\theta_{pré} = \frac{\text{Número de questões respondidas corretamente pelos alunos no pré-teste}}{N M}$$

Onde:

N = número de estudantes que realizaram o teste

M = número de perguntas do teste

Dessa forma, a equação de Dellwo propõe que o ganho seja a diferença entre dois índices não negativos, o ganho normalizado (G) e a perda normalizada (L). Segundo Dellwo, o curso com maior valor de ganho normalizado (G) e o menor valor de perda normalizada (γL), é um curso mais eficaz. Após as equações propostas por Hake e por Dellwo serem utilizadas para medir a eficácia dos cursos, o estudo de Dellwo concluiu que o uso de estratégias de aprendizagem ativa pode promover a aquisição e a retenção de conhecimento muito além do obtido na prática tradicional (DELLWO, 2010).

3. OBJETIVOS

Considerando os fatores expostos anteriormente, e em face à problemática definida, o presente trabalho objetiva avaliar por meio uma metodologia de aprendizagem baseada em problemas, a contribuição do conhecimento de Química Farmacêutica Medicinal na formação dos farmacêuticos para atuar como profissional de saúde, especialmente no âmbito da farmácia clínica. Para tal, foram utilizados métodos estatísticos e de medidas de aprendizagem, a fim de mensurar a contribuição que as estruturas químicas trazem para o entendimento das decisões terapêuticas envolvidas.

Especificamente, os objetivos do trabalho foram:

- a) Selecionar na literatura casos clínicos publicados (*case reports*) que contenham aspectos relevantes para a discussão do conhecimento químico-farmacêutico;
- b) Elaborar com base nos casos clínicos selecionados e utilizando livros e revisões bibliográficas, aulas expositivas de farmacologia, com e sem informações da estrutura química dos fármacos;
- c) Ministras as aulas a estudantes do curso de farmácia de diversas instituições de ensino superior (IES) da Grande São Paulo;
- d) Preparar e aplicar avaliações de aprendizado utilizando os casos clínicos selecionados;
- e) Verificar estatisticamente as diferenças entre os grupos estudados;
- f) Calcular os ganhos de Cohen, Hake e Dellwo entre os grupos avaliados.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Amostragem e Critérios de Seleção

Os participantes do estudo foram selecionados em quatro diferentes instituições de ensino superior (IES) da região metropolitana do Estado de São Paulo, que estavam matriculados no curso de Farmácia e que estavam cursando o 3º ou 4º ano do curso ou semestres equivalentes. Foram incluídos alunos que estivessem cursando ao menos um semestre da disciplina “farmacologia” ou outra de conteúdo equivalente, que ao serem apresentados às informações relevantes dos casos clínicos selecionados, fossem capazes de compreender o conteúdo ministrado para a resolução dos mesmos. Foram excluídos alunos que já tenham cursado (aprovados ou reprovados) a disciplina “química farmacêutica” ou equivalente, pois poderiam ter conhecimento relevante para dar viés à análise dos casos sob a ótica da química farmacêutica medicinal.

Essas informações foram obtidas através de um questionário conforme mostrado no fluxograma abaixo:

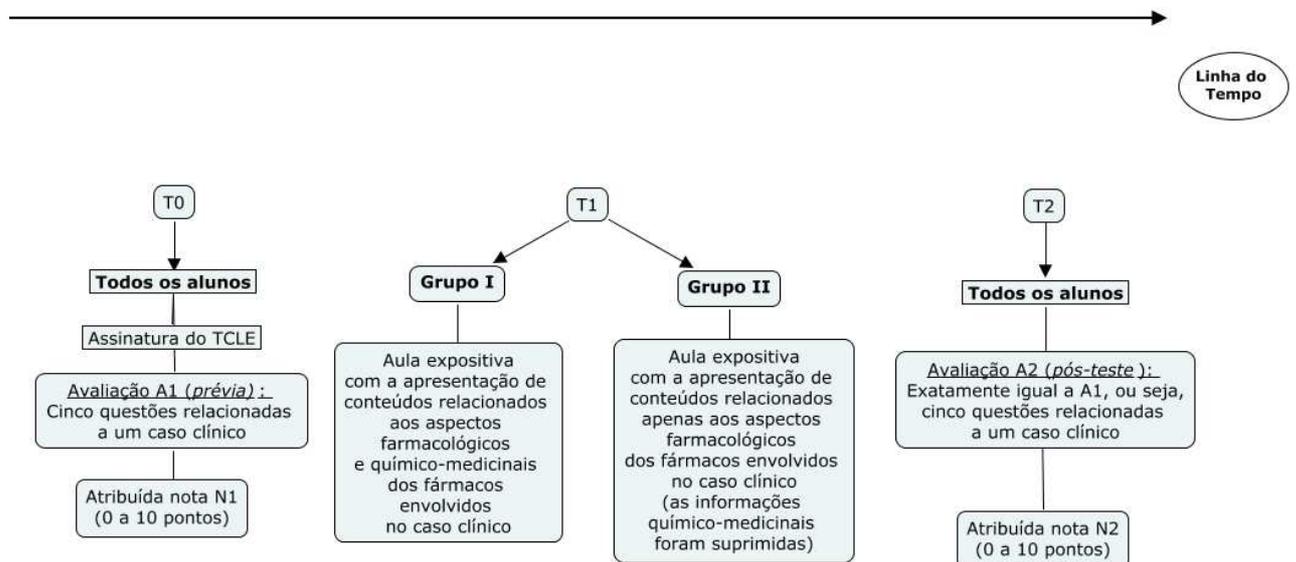
Figura 1: Fluxograma para inclusão de alunos no estudo.



4.2. Desenho do estudo

Os alunos selecionados foram divididos em dois grupos (Grupo I e Grupo II). Os grupos foram constituídos por alunos da mesma IES, porém de turnos diferentes (matutino/integral ou noturno) ou, quando não havia dois turnos na mesma instituição, a sala foi dividida em dois grupos com aproximadamente o mesmo número de indivíduos. A escolha dos grupos e turnos foi aleatória, ou seja, não foi fixado que determinado turno seria um grupo (por exemplo, o turno matutino seria o Grupo I). Os indivíduos dos dois grupos foram submetidos, em tempos distintos (T0 e T2) a avaliações e aulas expositivas (T1) pelo mesmo examinador treinado conforme mostrado na Figura 2. Para atribuir as notas das avaliações foi utilizado gabarito disponível nos Apêndices de A a C e com as notas N1 e N2 atribuídas aos grupos, foram calculados os ganhos de Cohen, Hake e Dellwo, conforme equações 1 a 3.

Figura 2: Fluxograma das atividades realizadas em quatro IES participantes que responderam casos clínicos diferentes.



Quatro IES participaram do estudo (nomeadas aleatoriamente IES A a D). A IES A respondeu o caso clínico 1, a IES B respondeu o caso clínico 2 e as IES C e D

responderam o caso clínico 3. A escolha das IES e dos casos clínicos foi realizada de forma aleatória.

Em um tempo T0, houve uma avaliação A1 de múltipla escolha com 5 questões relacionadas ao caso clínico exposto. Esta avaliação representou a medida do conhecimento *prévio* dos estudantes acerca do conteúdo exposto, com objetivo de normalizar os dados de ganho de aprendizado. A esta A1 foi atribuída uma nota N1 (de 0 a 10 pontos) conforme gabarito (Apêndices de A a C).

Posteriormente, em um tempo T1, após aproximadamente 7 a 10 dias, foi oferecida aos alunos uma aula expositiva pelo mesmo examinador treinado contendo informações relevantes aos casos clínicos anteriormente apresentados na avaliação. Para o Grupo I, a apresentação incluiu conteúdos relacionados aos aspectos farmacológicos e químico-medicinais dos fármacos envolvidos no caso. Para o Grupo II, foram fornecidas informações semelhantes pertinentes aos aspectos farmacológicos, porém as informações específicas de conteúdo químico-medicinal foram suprimidas.

Finalmente, em um tempo T2, imediatamente após o tempo T1, os mesmos alunos de ambos os grupos foram novamente submetidos à avaliação A2, exatamente igual à A1 e de múltipla escolha com 5 questões. O resultado desta avaliação A2 é considerado como o resultado *posterior* ao estudo dos materiais fornecidos. À avaliação A2 foi também atribuída uma nova nota N2 (de 0 a 10 pontos) conforme gabarito (Apêndices de A a C).

Com as notas N1 e N2 atribuídas aos grupos, foram calculados os ganhos de Cohen, Hake e Dellwo, conforme equações 1 a 3.

4.3. Seleção de casos clínicos relevantes

Foram selecionados três casos clínicos da literatura em que o conhecimento químico-medicinal era suficientemente relevante para facilitar a resolução do problema apresentado no caso. Esses casos foram selecionados da base de dados PubMed, com o auxílio de um químico medicinal experiente. Foram considerados somente artigos classificados como “relatos de caso” (*case reports*), sem restrição de data. Os artigos foram adaptados a fim de eliminar possíveis dúvidas aos alunos, entretanto essa adaptação não comprometeu o entendimento e/ou o desfecho do caso. A escolha de serem abordados três casos clínicos teve como objetivo oferecer aos estudantes aplicabilidade e perspectiva de como os conteúdos abordados em sala de aula podem ser encontrados na prática clínica. Cada IES participante respondeu um caso clínico diferente, com exceção das IES C e D que responderam o mesmo caso clínico.

Primeiro relato: Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses - adaptado de (GAMA et al., 2005)

“Paciente M.R.A., 71 anos, sexo feminino, foi admitida no pronto-socorro com quadro de fadiga e mal-estar. Durante a anamnese foi referida queda do mesmo nível há 10 dias, sem trauma, mas piorando uma dor muscular já existente há alguns dias em região de coxas e quadril. Apresentou piora progressiva do quadro, com dificuldade de deambulação e, além disso, relatou urina de coloração amarronzada.

Apresentava um índice de massa corpórea de 29,7 Kg/m², portanto acima do peso. Estava em uso de ácido acetilsalicílico 100 mg/dia, atenolol 50 mg/dia, anlodipino 10 mg/d e sinvastatina 80 mg/dia. A estatina foi usada por 2 anos na dose 20 mg/dia e havia sido aumentada há 6 meses para 40 mg/dia, pois o LDL permanecia com valores entre 190 e 220 mg/dL. Como o LDL permanecia alto, entre 150 e 170 mg/dL e a

paciente tinha aterosclerose difusa, a sinvastatina foi novamente aumentada de 40 para 80 mg há cerca de 40 dias.

Os exames realizados na admissão identificaram: ureia: 406 mg/dL (valor de referência: 15 a 45 mg/dL); creatinina: 8,98 mg/dL (valor de referência: 0,5 a 1,1 mg/dL); CPK: 13.000 U/L (valor de referência: 22 a 199 U/L); AST: 372 U/L (valor de referência: até 31 U/L), ALT: 38 U/L (valor de referência: até 31 U/L); exame de urina POSITIVO para mioglobina.”

Segundo relato: Excitação com o uso de difenidramina em adulto - adaptado de (CHENG; DWYER; AMSDEN, 1997)

“Paciente de 46 anos, sexo feminino, diagnosticada com câncer de mama com metástase pulmonar iniciou seu primeiro ciclo com paclitaxel. Como pré-medicação foram administrados: 50 mg de ranitidina em infusão intravenosa durante 10 minutos, 50 mg de difenidramina lentamente in bolus (administração diretamente na veia), 10 mg de dexametasona lentamente in bolus e 20 mg de ondansetrona em infusão intravenosa durante 20 minutos.

Cerca de 10 minutos após iniciar com as pré-medicações, foi observado que a paciente estava agitada, porém sem relatos de tremores ou confusão. Dessa forma, todas as pré-medicações e a quimioterapia foram administradas.

A paciente relatou que estava se sentindo bem antes de receber as pré-medicações. Porém, após recebê-las, sentiu-se como se não pudesse permanecer sentada, sentindo-se melhor ao ficar de pé e deambular (caminhar). Ela relatou ainda que durante todo o período de infusão da quimioterapia (3h) ela andou pelo quarto e no corredor. Ainda segundo seu relato, a agitação começou a diminuir com o fim da quimioterapia e ao chegar a sua casa, conseguiu adormecer e acordou sem agitação.

No mês seguinte, antes do segundo ciclo de quimioterapia, a paciente recebeu as mesmas pré-medicações, com exceção da difenidramina que foi substituída por 50 mg de hidroxizina via intramuscular. Não foram observados sinais de agitação e a paciente não sentiu necessidade em ficar de pé e deambular.”

Terceiro relato: Potenciação de longa duração de uma única dose de rocurônio com amicacina: Relato de caso - adaptado de (GILLIARD et al., 2006)

“Paciente de 62 anos, sexo feminino, submetida a uma cirurgia de artrodese lombar. A cirurgia ocorreu sob anestesia geral induzida com 200 mg de propofol, 25 µg de sufentanila, 45 mg de cetamina, 40 mg de rocurônio e foi mantida com desflurano. Como profilaxia antimicrobiana, foram administrados 2 g de cefazolina. Após 140 minutos, não havia resíduos de bloqueio neuromuscular (BNM) e dez minutos depois, pode ser feita a retirada da ventilação mecânica com segurança.

Após um mês a paciente foi submetida a uma nova cirurgia devido uma infecção no local da cicatriz, recebendo assim, 10 dias de amoxicilina-clavulanato antes da cirurgia. O novo procedimento ocorreu sob anestesia geral induzida pelos mesmos fármacos utilizados anteriormente, inclusive com os 40 mg de rocurônio e mantida com propofol e sufentanila. Após a recuperação anestésica, a paciente recebeu amicacina, paracetamol e tramadol, e o bloqueio neuromuscular muscular reapareceu por completo. O bloqueio só foi revertido após 4h com o uso de neostigmina e glicopirrolato. Só assim a paciente pode ter a ventilação mecânica retirada com segurança.”

4.4.Preparação do material didático

Para cada caso clínico foi elaborado um material didático expositivo, na forma de slides e apresentado presencialmente pelo mesmo examinador treinado. Para tal, foram utilizados livros e artigos comumente utilizados durante o curso de graduação. O conteúdo abordado nas aulas é exposto abaixo e os materiais elaborados se encontram nos Apêndices D a I.

Primeiro material: Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses – adaptado de (GAMA et al., 2005)

A aterosclerose é um processo inflamatório que consiste no depósito irregular de gorduras que se acumulam nas artérias de grande e médio porte, levando a um fluxo sanguíneo reduzido ou bloqueado (ROBERTS, 1995). Estima-se que em 2015 a aterosclerose causou quase 18 milhões de mortes no mundo inteiro, tornando-se a principal causa de morte em âmbito mundial, pois é capaz de acometer diversos órgãos (OPAS/OMS BRASIL, 2017). Existem alguns fatores de riscos que são modificáveis para a doença ateromatosa, ou seja, fatores que podem contribuir para a ocorrência da aterosclerose. Dentre eles, podemos ressaltar principalmente a elevação do colesterol presente nas lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoproteins – LDL*) e a redução de lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoproteins– HDL*), visto que a LDL é constituída basicamente de colesterol, enquanto a HDL está relacionada no transporte reverso do colesterol (dos tecidos para o fígado) (LIMA; COUTO, 2006).

A formação da placa de ateroma se inicia com um processo inflamatório na íntima dos vasos sanguíneos a partir de uma disfunção endotelial. A partir de uma lesão vascular, que geralmente acontece em regiões do vaso em que existem distúrbios de fluxo sanguíneo, ocorre adesão de células inflamatórias e, eventualmente, o LDL

circulante é internalizado (TABAS, 2010). Nesse ambiente inflamatório, tem-se a oxidação do colesterol da LDL, o qual é imunogênico., Já a partícula de HDL é antioxidante e participa do transporte reverso de colesterol. Portanto, considera-se que o LDL é o “mal-colesterol” e o HDL o “bom-colesterol” (LIMA; COUTO, 2006).

Os macrófagos fagocitam o LDL oxidado e se transformam em células espumosas, denominadas assim devido seu aspecto histológico, em virtude do acúmulo de lipídeos em seu citoplasma (TABAS, 2010). Dessa forma, células espumosas, plaquetas, macrófagos e células endoteliais promovem a proliferação de musculatura lisa e deposição de componentes do tecido conjuntivo (ROSS, 1999). Todos esses elementos compõe a placa de ateroma, que pode promover a obstrução do fluxo sanguíneo na artéria ou ainda, romper o endotélio e ficar exposta. Inicia-se assim, um processo de coagulação, com o acúmulo de células endoteliais e plaquetas, que pode se desprender e gerar um coágulo (NASCIMENTO et al., 2013).

Após a ingestão de lipídeos e colesterol, visto que por serem substâncias lipofílicas e não poderem circular na corrente sanguínea livremente, são formados complexos de lipoproteicos chamados de lipoproteínas (BERSOT, 2012).

São quatro classes principais de lipoproteínas que diferem principalmente quanto ao tamanho e proporção relativa dos lipídeos no núcleo. Dessa forma, a partir de uma dieta lipídica geram-se imediatamente os quilomícrons, que é uma lipoproteína transitória e constituída principalmente de triglicerídeos. Já o LDL é uma lipoproteína permanente, que carrega principalmente colesterol e, conforme explicado anteriormente, é imunogênica, passível de oxidação e diretamente associada à formação da placa de ateroma. Então, por isso, o colesterol está tão associado à placa de ateroma. E é por isso também, que quando a produção de colesterol ou a ingestão de colesterol é diminuída, diminui-se também a LDL (LUO; YANG; SONG, 2020).

reguladora desta via, ou seja, age na etapa limitante da síntese endógena do colesterol (KUMARI, 2018).¹

As estatinas são inibidoras competitivas da síntese de colesterol hepático, pois agem na enzima HMG-CoA redutase que limita a via do mevalonato. Conseqüentemente, promovem a diminuição da síntese hepática do colesterol (BRAUTBAR; BALLANTYNE, 2011). Em resposta a essa inibição, há o aumento na expressão de receptores de LDL, resultando em um aumento na captação de LDL circulante do plasma para os hepatócitos. Assim, a produção hepática do colesterol é alimentada, promovendo a redução da concentração de LDL no plasma à medida que este é removido da circulação em direção ao fígado (ALDRED, 2009).

As estatinas são classificadas basicamente em dois grupos. As estatinas do tipo I são compostos de origem natural, que foram inicialmente isoladas de cultura de fungos ou semissintéticas (SILVA; OLIVEIRA; SOLER, 2016). Ao Grupo I foi informado que o farmacóforo é mimético ao intermediário (mevalonato) e, por parecer com o intermediário, se liga à enzima como se fosse o intermediário endógeno, realizando as mesmas interações. No entanto, ao invés de ter a coenzima A, a molécula apresenta toda sua estrutura restante. Além disso, também foi informado que todas as estatinas do tipo I possuem em comum um grupo éster que realiza interação com a enzima alvo. Porém, como esse éster é rapidamente hidrolisado, isso faz com que a meia-vida das estatinas do tipo I seja curta, o que se torna uma desvantagem terapêutica porque, para aumentar sua eficácia, isso obriga que a administração dessas estatinas seja realizada à noite, quando a síntese do colesterol é maior (FONSECA, 2005). Por fim, o Grupo I foi informado que as estatinas do tipo II são compostos sintéticos e, por isso, possuem estruturas mais diversificadas. São consideradas inibidores de ação prolongada, pois o

¹ Neste caso, foram apresentadas as estruturas das substâncias envolvidas na biossíntese do colesterol ao Grupo I, enquanto que o Grupo II foi exposto apenas a um esquema ilustrativo com as etapas envolvidas.

grupo flúor-fenil realiza a mesma interação que o grupo éster, porém como não sofre hidrólise, as estatinas do tipo II permanecem mais tempo no organismo e, com isso, apresentam tempo de meia vida maior (HARROLD, 2013).²

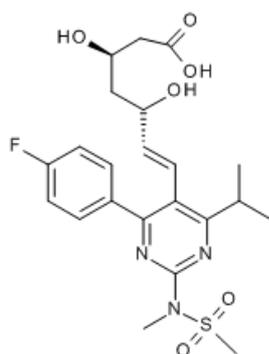
Aos dois grupos foi dada continuidade à explicação em relação à rabdomiólise. A rabdomiólise é caracterizada por uma destruição muscular em massa que ocasiona a liberação de mioglobina. Conseqüentemente, é causada uma sobrecarga renal que pode evoluir para insuficiência renal. Se não tratada rapidamente, o desfecho normalmente é óbito. Mecanicamente, a toxicidade das estatinas é decorrente dos efeitos que a inibição da enzima HMG-CoA redutase na via do mevalonato promove fora do fígado, por exemplo, no tecido muscular (HUPPES, 2019).

A via do mevalonato é uma importante via metabólica que desempenha um papel fundamental em muitos processos celulares. Portanto, ao realizarem a inibição desta via, as estatinas interferem também na síntese de ubiquinona, substância envolvida na cadeia respiratória celular (WARD; WATTS; ECKEL, 2019). Como o tecido muscular possui metabolismo muito ativo, acaba tendo uma sensibilidade maior aos efeitos da inibição da enzima HMG-CoA redutase, pois através da redução no conteúdo de colesterol nas membranas celulares, a musculatura esquelética se torna mais instável, alterando a excitabilidade dos canais iônicos, além dos efeitos mitocondriais relacionados com a cadeia respiratória celular (MAGALHÃES, 2005).

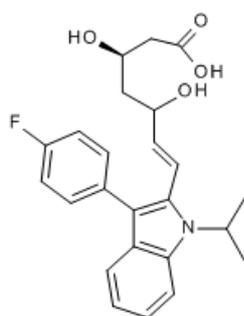
²Os alunos do Grupo II foram informados que as estatinas do tipo I possuem uma meia-vida curta, o que é uma desvantagem, pois faz com que essas estatinas tenham que ser tomadas à noite, quando a síntese do colesterol é maior. Enquanto que as estatinas do tipo II são compostos sintéticos e, com isso, seu tempo de meia-vida é maior.

Figura 4: Estruturas moleculares de estatinas e sua classificação como lipofílicas ou hidrofílicas. O valor do coeficiente de distribuição (LogD) no pH fisiológico (7,4) é apresentado abaixo de cada fármaco.

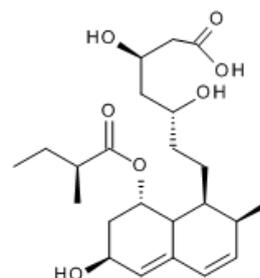
Estatinas Hidrofílicas



Rosuvastatina
LogD_{7,4} = -1,24

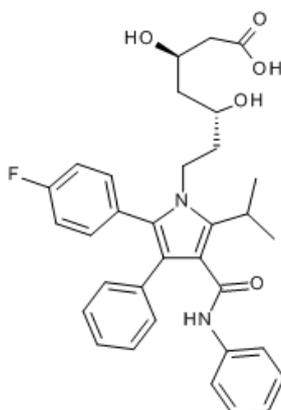


Fluvastatina
LogD_{7,4} = -1,27

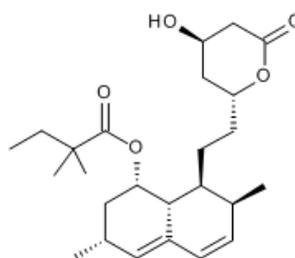


Pravastatina
LogD_{7,4} = -1,38

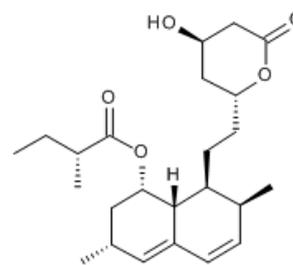
Estatinas Lipofílicas



Atorvastatina
LogD_{7,4} = 2,43



Simvastatina
LogD_{7,4} = 4,46



Lovastatina
LogD_{7,4} = 3,90

As estatinas do tipo I foram as primeiras a surgir, descobertas e produzidas por fungos pelo processo de fermentação. Devido a isso, são moléculas quimicamente mais complexas, e que não permitiam grandes modificações estruturais para otimizar suas propriedades farmacológicas. Por exemplo, o grupo éster butirato é rapidamente

hidrolisado, levando a meia-vida plasmática curta, o que obriga que essas estatinas sejam utilizadas à noite para aumentar sua eficácia no bloqueio da síntese de colesterol. Com o surgimento de estatinas sintéticas (tipo II), análogos modificados foram possíveis, levando ao surgimento de estatinas de meia-vida mais longa. Além disso, modificações para alterar a lipofilicidade desses fármacos ficaram mais fáceis (ENDO, 2010).

O conhecimento acerca da lipofilicidade das moléculas auxilia no entendimento da hepato-seletividade das estatinas (FONG, 2014). Em geral, estatinas são moléculas lipofílicas, e a maior lipofilicidade aumenta sua distribuição pelos tecidos, aumentando assim, a chance de causar efeitos extra-hepáticos como a rabdomiólise. Dessa forma, moléculas mais hidrofílicas tem menor tendência à alta distribuição pelos tecidos, concentrando-se no sangue e conseqüentemente aumentando a hepatoseletividade e reduzindo a toxicidade muscular. O anel lactonizado aumenta a lipofilicidade em relação aos análogos hidrolisados, levando a valores de logD mais altos. Por outro lado, a introdução de grupos mais hidrofílicos como sulfonamida e hidroxila, e o menor número de carbonos reduzem a lipofilicidade, reduzindo o valor do logD e a toxicidade muscular. (WHITE, 2002).³ Em suma, para evitar a ocorrência de miosite e o risco de rabdomiólise, deve-se priorizar a escolha de estatinas mais hidrofílicas.

³ Essa informação foi fornecida apenas aos alunos do Grupo I, enquanto que aos alunos do Grupo II limitou-se a informar que as estatinas do tipo I são mais lipofílicas, enquanto que as estatinas do tipo II são mais hidrofílicas. Em ambos os grupos foi ressaltado que as estatinas mais hidrofílicas tem menos chance de ir para outros tecidos, enquanto que as estatinas lipofílicas podem ir para outros tecidos e causar rabdomiólise.

Segundo material: Excitação com o uso de difenidramina em adulto – adaptado de (CHENG; DWYER; AMSDEN, 1997)

A histamina é uma substância endógena, armazenada nos mastócitos que é liberada durante reações inflamatórias ou alérgicas. Seus efeitos atuam sobre quatro tipos de receptores nas células-alvo: H1, estando envolvido diretamente nas reações alérgicas e no sistema nervoso central (SNC), sendo responsável pelo controle da fome, sono e cognição; H2, presente nas células gástricas parietais, envolvido na secreção de suco gástrico e também, em menor relevância, nas reações alérgicas e no SNC; H3, localizado no sistema nervoso central e periférico e H4, expresso em células inflamatórias (PASSANI; BLANDINA, 2011; THURMOND; GELFAND; DUNFORD, 2008).

A resposta alérgica ocorre inicialmente com a sensibilização ao alérgeno, por exemplo, o pólen. Quando ocorre a exposição a esse alérgeno, os linfócitos B produzem anticorpos IgE, que se ligam na superfície dos mastócitos, sensibilizando-os. Essa primeira exposição não produz sintomas alérgicos visíveis. Em uma segunda exposição ao alérgeno e nas exposições subsequentes, o alérgeno se liga aos anticorpos IgE dos mastócitos, estimulando a liberação massiva de histamina, resultando nos sintomas alérgicos conhecidos (hiper-reatividade respiratória, edema, prurido, vermelhidão, entre outros) (BRANCO et al., 2018).

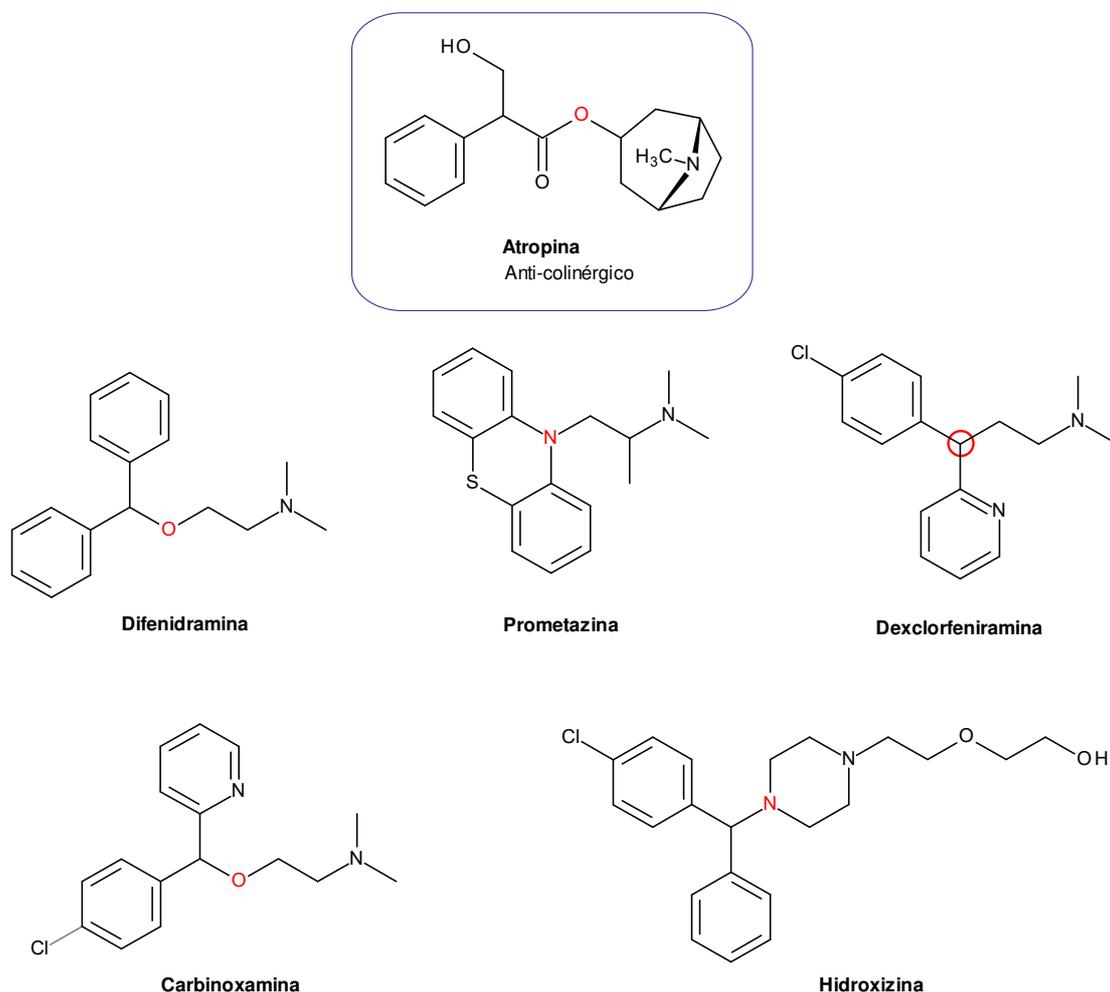
Os anti-histamínicos são moléculas que agem como agonistas inversos, ou seja, se ligam ao estado inativo do receptor H1 de histamina e deslocam o equilíbrio em direção ao estado inativo do receptor (CRIADO et al., 2010; SIMONS, 2004). Assim, bloqueiam o efeito da histamina e, com isso, os efeitos comumente conhecidos na alergia são eliminados. Essas moléculas foram sendo descobertas ao acaso e, por isso,

carregam em sua estrutura características que as tornam “promíscuas” (NELSON, 2013).

Os anti-histamínicos H1 são conhecidos como fármacos antialérgicos, e neste trabalho o termo “anti-histamínico” será utilizado para descrever apenas os bloqueadores dos receptores H1 de histamina. Esses fármacos são comumente classificados entre primeira e segunda geração. Os anti-histamínicos de primeira geração são aqueles capazes de causar sonolência, aumento da fome e diminuição da capacidade cognitiva, pois são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, devido à alta lipofilicidade que a presença dos dois grupos aromáticos oferece para a estrutura (KATZUNG; TREVOR, 2017).⁴ Além disso, são fármacos que frequentemente ocasionam efeitos anticolinérgicos como boca seca, visão turva, taquicardia e constipação, devido à similaridade estrutural com a atropina dada por heteroátomos eletronegativos na região dos anéis aromáticos (Figura 5). O átomo de oxigênio oferece maior similaridade, e conseqüentemente mais efeitos colaterais anticolinérgicos, enquanto que o átomo de carbono reduz esses efeitos devido a menor similaridade (YANAI, 2012).

⁴ Aos alunos do Grupo I foi informado que esses anti-histamínicos possuem uma estrutura semelhante com a histamina: todos eles possuem um átomo de nitrogênio e dois anéis aromáticos ligados a um átomo que pode ser carbono, nitrogênio ou oxigênio, justificando assim, os efeitos sedativos apresentados. Aos alunos do Grupo II foram fornecidos exemplos de anti-histamínicos de primeira geração, comumente utilizados na prática clínica e informado os efeitos colaterais apresentados.

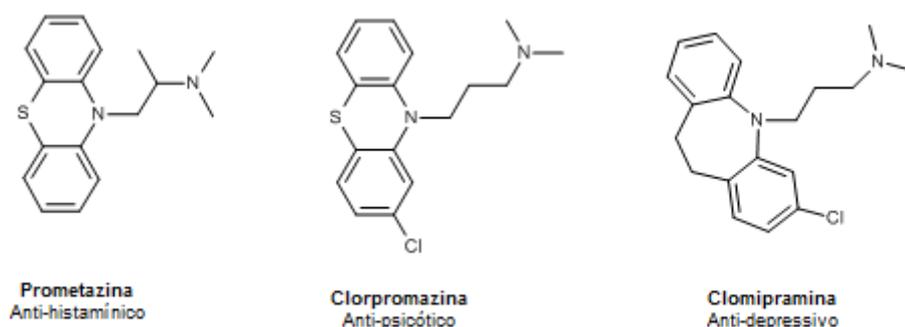
Figura 5: Estruturas moleculares de fármacos anti-histamínicos classificados como de primeira geração. Os átomos destacados em vermelho são bioisósteros que podem aumentar ou reduzir a similaridade com a atropina.



Além disso, essas moléculas são consideradas promíscuas, já que são capazes de se ligarem a receptores diferentes devido à similaridade estrutural com fármacos de classes distintas pela presença de um átomo de nitrogênio e dois anéis aromáticos, a exemplo de antipsicóticos, anticolinérgicos e antidepressivos, conforme os exemplos

mostrados na Figura 6, e dessa forma induzir reações adversas relacionadas a essas classes terapêuticas (NELSON, 2013).⁵

Figura 6: Estruturas moleculares de moléculas consideradas promíscuas.

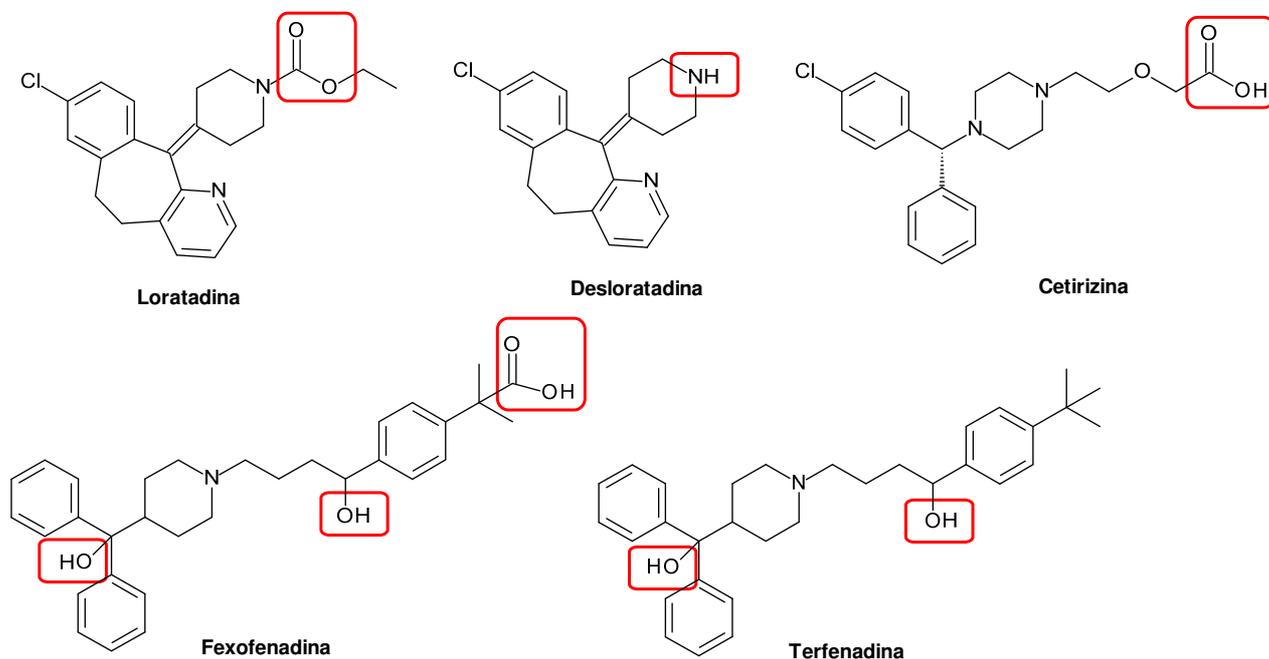


Os anti-histamínicos de segunda geração surgem a fim de resolver a questão dos efeitos colaterais apresentados pelos anti-histamínicos de primeira geração. Dessa forma, possuem como principal vantagem o fato de não atravessarem ou atravessarem menos a barreira hematoencefálica e, com isso, causarem menos efeitos relacionados à sonolência e sedação (HU; SIECK; HSU, 2015).⁶ Isso se deve à presença de um grupo ionizável em pH fisiológico na estrutura (Figura 7), que os torna mais hidrofílicos, e/ou substratos da glicoproteína P, reduzindo a passagem pela barreira hematoencefálica. Além disso, o maior volume dessas moléculas na região básica diminui a afinidade principalmente pelos receptores colinérgicos, reduzindo a promiscuidade molecular a aumentando sua seletividade.

⁵ Ao Grupo I foi informado que a promiscuidade dos anti-histamínicos de primeira geração advém da similaridade estrutural com fármacos de classes distintas devido à presença de um átomo de nitrogênio e dois anéis aromáticos. Foram fornecidos também exemplos que justificassem o exposto. O Grupo II foi apenas informado quanto à promiscuidade que os anti-histamínicos de primeira geração apresentam. Contudo, as semelhanças estruturais não foram evidenciadas.

⁶ Ao Grupo I foi informado que os anti-histamínicos de segunda geração são mais polares devido a presença de grupos ácidos em sua estrutura que são ionizáveis em pH fisiológico e também, a presença de hidroxilas que deixam a molécula mais hidrofílica. Além disso, os anti-histamínicos de segunda geração são substratos da glicoproteína P, o que limita sua entrada no SNC. Contudo, esse dado não pode ser discutido devido ao tempo escasso para a aula expositiva. Ao Grupo II foi informado que esses compostos são mais seletivos e possuem efeitos limitados no sistema nervoso central.

Figura 7: Estruturas moleculares de fármacos anti-histamínicos classificados como de segunda geração. Os grupos destacados em vermelho aumentam a hidrofiliicidade dessas moléculas ou a afinidade pela glicoproteína P como substrato.



Terceiro material: Potenciação de longa duração de uma única dose de rocurônio com ampicacina: Relato de caso – adaptado de (GILLIARD et al., 2006).

Um bloqueador neuromuscular é uma molécula que impede a contração muscular voluntária do músculo esquelético causando, portanto, paralisia (HIBBS; ZAMBON, 2012)..

A contração da musculatura esquelética depende da transmissão neuromuscular. Ou seja, um estímulo por meio de um neurônio colinérgico libera o neurotransmissor acetilcolina que, através da fenda sináptica se liga a um receptor nicotínico pós-sináptico localizado na placa motora, promovendo dessa forma a contração muscular (TOBIAS, 2011).

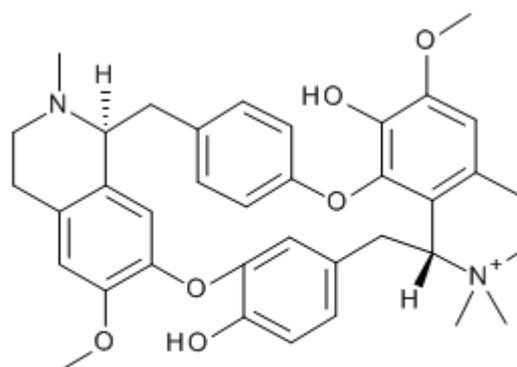
Esses fármacos agem como antagonistas competitivos na junção neuromuscular e assim, impedem a ligação da acetilcolina ao receptor nicotínico. Promovendo, portanto, a paralisia. No entanto, para que não ocorra contração muscular, é necessário que seja atingido um limiar de ação, para ser alcançado determinado grau de bloqueio (KAVALALI, 2015).

A dose de um bloqueador neuromuscular necessária para promover o bloqueio do diafragma é cerca de duas vezes a dose necessária para realizar o bloqueio do adutor do polegar. Da mesma forma que, ao ser verificada resposta esquelética no adutor do polegar, o diafragma já recuperou cerca de 50% da sua força muscular (MEISTELMAN; PLAUD; DEBAENE, 2019). Dessa forma, a profundidade do bloqueio neuromuscular é inversamente proporcional ao estímulo colinérgico: músculos que dependem mais do estímulo colinérgico serão paralisados mais rapidamente.

Conseqüentemente, o bloqueio neuromuscular se inicia pela musculatura facial, seguido dos membros, musculatura intercostal e, por último, o diafragma. O restabelecimento da função da placa motora ocorre na ordem inversa, como esperado.

O descobrimento dos bloqueadores neuromusculares ocorreu pouco depois da descoberta do continente americano, onde os exploradores e botânicos europeus ficaram interessados pelo curare, veneno utilizado nas flechas dos indígenas. Amostras de preparações nativas foram enviadas à Europa e analisadas, sendo isolada a tubocurarina. A tubocurarina chegou a ser utilizada em cirurgias para produzir relaxamento muscular, no entanto, foi substituída por fármacos sintéticos com melhores propriedades farmacológicas (KARLIN, 2002).

Figura 8: Estrutura molecular da tubocurarina.



Tubocurarina

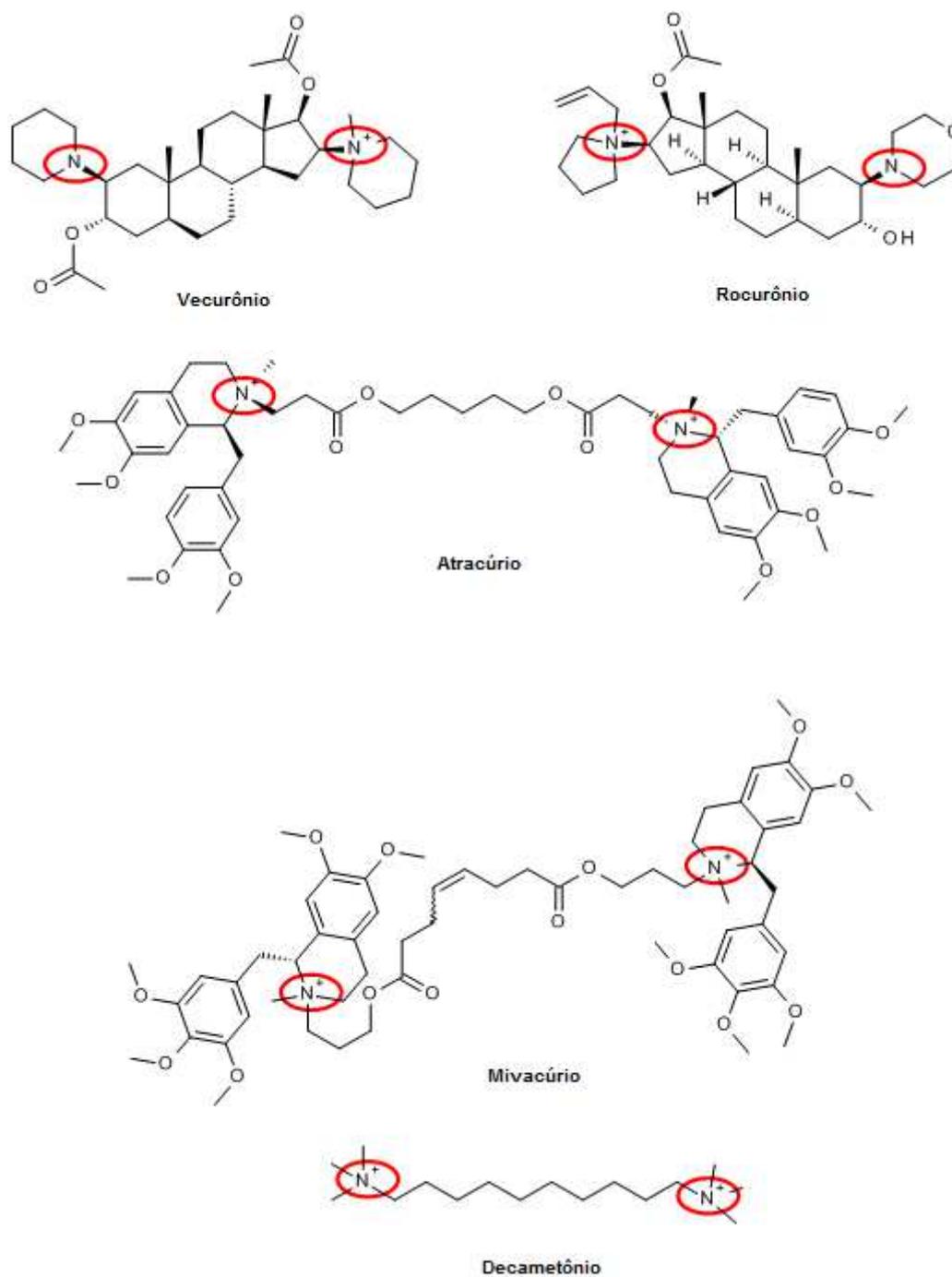
Dentre os compostos comumente utilizados, temos o atracúrio, pancurônio, rocurônio, vecurônio, mivacúrio e decametônio. A principal característica desses compostos é a presença de dois átomos de nitrogênio com carga positiva, com uma distância de aproximadamente 10 a 12 átomos (Figura 9) (SOREQ; SEIDMAN, 2001).⁷

Essa distância é relevante, pois os nitrogênios com carga positiva se ligam às subunidades α do receptor. Dessa forma, a presença de dois nitrogênios com carga positiva na mesma estrutura é fator determinante para o reconhecimento do fármaco pelo receptor nicotínico, uma vez que esse receptor possui dois sítios de interação com a acetilcolina (FIFER, 2013).⁸

⁷ Os alunos do Grupo I tiveram essa informação dita e mostrada através de recursos visuais, enquanto que aos alunos do Grupo II essa informação foi apenas falada.

⁸ O Grupo I teve informação visual da subunidade α do receptor nicotínico e sua interação com duas moléculas de acetilcolina. Ao passo que ao Grupo II foi mostrado através de recursos visuais, um esquema da acetilcolina se ligando aos sítios de interação. Contudo, a estrutura da acetilcolina não foi mostrada aos alunos.

Figura 9: Estruturas moleculares de bloqueadores neuromusculares. Os nitrogênios marcados representam os farmacóforos desses fármacos.

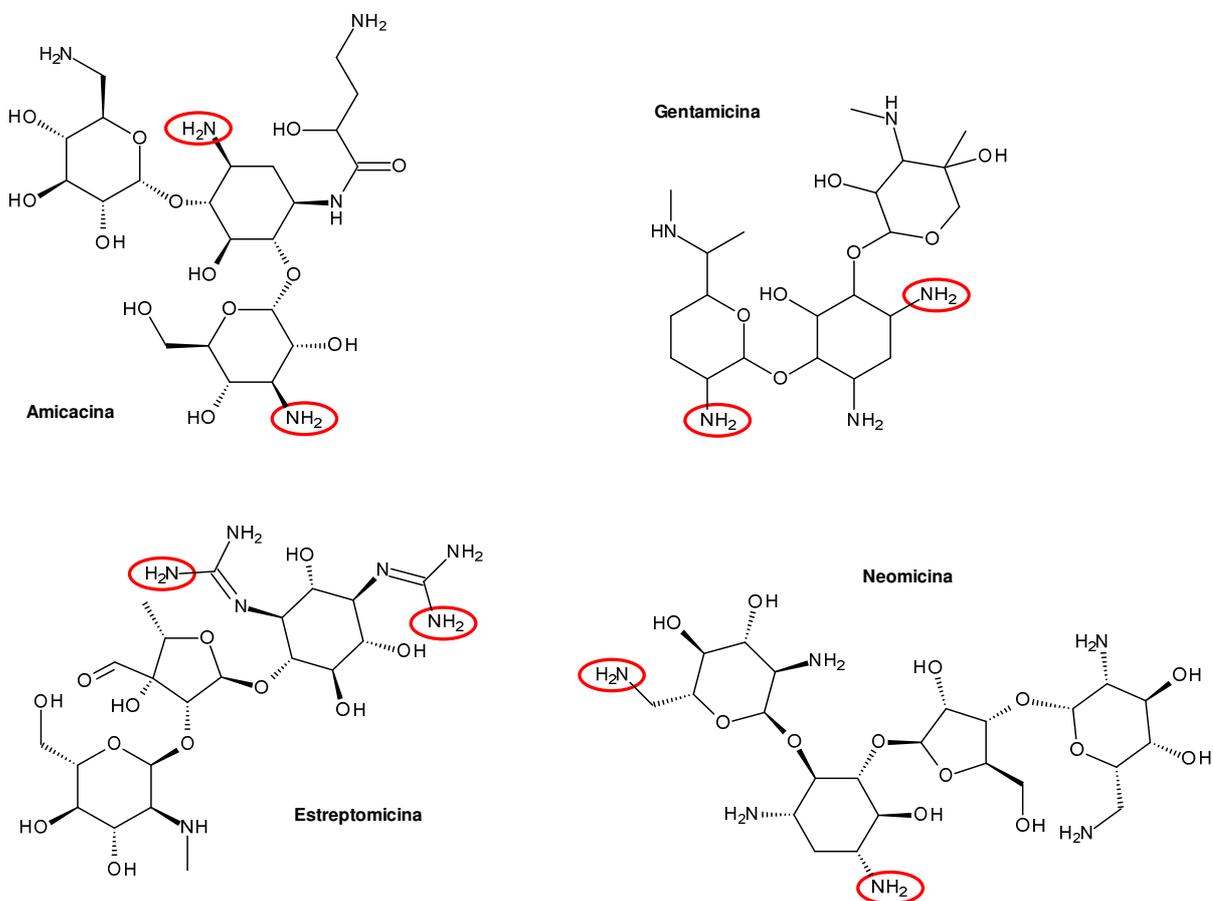


Sendo assim, fármacos com uma estrutura parecida também terão afinidade para receptores nicotínicos e, portanto, causarão certo bloqueio neuromuscular. Da mesma forma que a progressão do bloqueio se dá na ordem: musculatura facial, membros, musculatura intercostal e, por último, o diafragma; a recuperação do bloqueio se dá na ordem inversa (DONATI, 1988). Portanto, quando o paciente recupera a capacidade respiratória, ainda há bloqueio neuromuscular que atinge outros órgãos e qualquer bloqueio adicional, por menos que seja, pode levar a um aprofundamento novamente.

Assim, fármacos da classe dos aminoglicosídeos, por exemplo, apresentam em sua estrutura nitrogênios que em pH fisiológico ionizam positivamente, conferindo certa similaridade estrutural com a acetilcolina (Figura 10). Além disso, esses nitrogênios satisfazem à distância de aproximadamente 10 a 12 carbonos necessária para se ligar simultaneamente às subunidades α do receptor nicotínico, conferindo também similaridade com bloqueadores neuromusculares. Essa pequena afinidade com os receptores nicotínicos faz com que, sozinhos, esses fármacos não acarretem em bloqueio neuromuscular relevante, mas em associação com bloqueadores neuromusculares, essa interação se torna significativa e pode aprofundar o bloqueio já existente (SOKOLL; GERGIS, 1981).⁹

⁹ Através de recursos visuais foi apresentada a semelhança estrutural entre os bloqueadores neuromusculares e os aminoglicosídeos com a presença de dois nitrogênios a uma distância entre 10 a 12 carbonos aos alunos do Grupo I. Enquanto que os alunos do Grupo II tiveram essa informação apenas através de recursos verbais.

Figura 10: Estruturas moleculares de antibióticos da classe dos aminoglicosídeos. Os nitrogênios marcados em vermelho são ionizáveis em pH fisiológico e proporcionam similaridade com os bloqueadores neuromusculares apresentados na Figura 9.



4.5. Local do estudo

O estudo foi realizado em quatro IES da Grande São Paulo, com as devidas autorizações dos responsáveis pelo curso em cada uma delas. As atividades ocorreram na sala de aula onde as atividades dos alunos selecionados acontecem rotineiramente, no período entre 01/06/2019 e 11/09/2019. Este período foi determinado a fim de conciliar os compromissos do examinador treinado com as datas disponibilizadas pelos coordenadores de curso de cada IES. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UNIFESP n:1174/2018) e respeitado o Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE) assinado pelos participantes que garante a confidencialidade do estudo, as IES onde cada caso foi apresentado serão denominadas aleatoriamente como A, B, C e D.

4.6. Análise dos dados

Com base nos três casos apresentados, para cada um deles foi elaborado um questionário com cinco questões múltipla escolha para cada caso e aplicado aos alunos participantes do estudo. As questões foram preparadas utilizando o seguinte critério: a primeira questão todos os participantes teriam condições de acertar, pois estaria relacionada exclusivamente com informações básicas do caso clínico apresentado. As questões dois e três requeriam conhecimentos de conceitos relacionados à farmacologia, e, portanto os participantes de ambos os grupos também teriam condições de respondê-las na avaliação preliminar (A1). Finalmente, as questões quatro e cinco foram planejadas utilizando conteúdo relacionado à estrutura química dos fármacos envolvidos com seus respectivos nomes. Alunos de ambos os grupos teriam condições de respondê-las, entretanto a informação visual da estrutura química poderia ser utilizada, e portanto, era esperado que os alunos do Grupo I pudessem usar essa informação ao respondê-las no pós-teste (A2).

Para cada uma das questões corretamente respondidas foi atribuído 2 pontos, e portanto, o questionário tem pontuação máxima de 10 pontos.

Inicialmente as notas N1 e N2 foram avaliadas para verificar se seguem a distribuição normal (teste de normalidade de Shapiro-Wilk). Como os dados obtidos não estavam ajustados à distribuição normal, o teste *t* pareado não-paramétrico (teste de Mann-Whitney) foi utilizado.

Para determinar qual dos dois grupos de cada IES obteve maior aprendizado, as notas N2 dos Grupos I e II foram comparadas estatisticamente utilizando teste t não-pareado e não-paramétrico (teste de Mann-Whitney).

Considerando os parâmetros adotados na elaboração das questões, as notas N2 foram analisadas também de forma alternativa. Para tal, os valores das notas foram corrigidos de acordo com o seguinte critério de pesos: as duas primeiras questões tiveram peso de 0,1, a questão três teve peso 0,2 e finalmente as questões quatro e cinco tiveram peso 0,3 cada. Assim, as notas N2 com atribuição de pesos foram denominadas como N2_P. Os dados dessas notas também foram identificados como não-ajustados à distribuição normal, e, portanto, foram comparados através de teste de Mann-Whitney. As comparações entre os indivíduos de cada IES foram feitas através de análise de variâncias (ANOVA), utilizando o pós-teste de Bonferroni (quando necessário) para identificar em quais grupos as diferenças foram identificadas.

Em todos os casos, o nível de significância determinado foi de 95%, ou seja, são considerados estatisticamente significativos os valores de p menores que 0,05. Todas as análises foram realizadas no software Statistica versão 13.5.0.17 (TIBCO Software).

As notas N1 e N2 de cada grupo foram também utilizadas para calcular os ganhos de Cohen, Hake e Dellwo, conforme as fórmulas anteriormente descritas (Equações 1 a 3) e estão apresentados nas próximas seções. Os ganhos obtidos nos grupos I e II foram também comparados seguindo o mesmo fluxo de análise.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

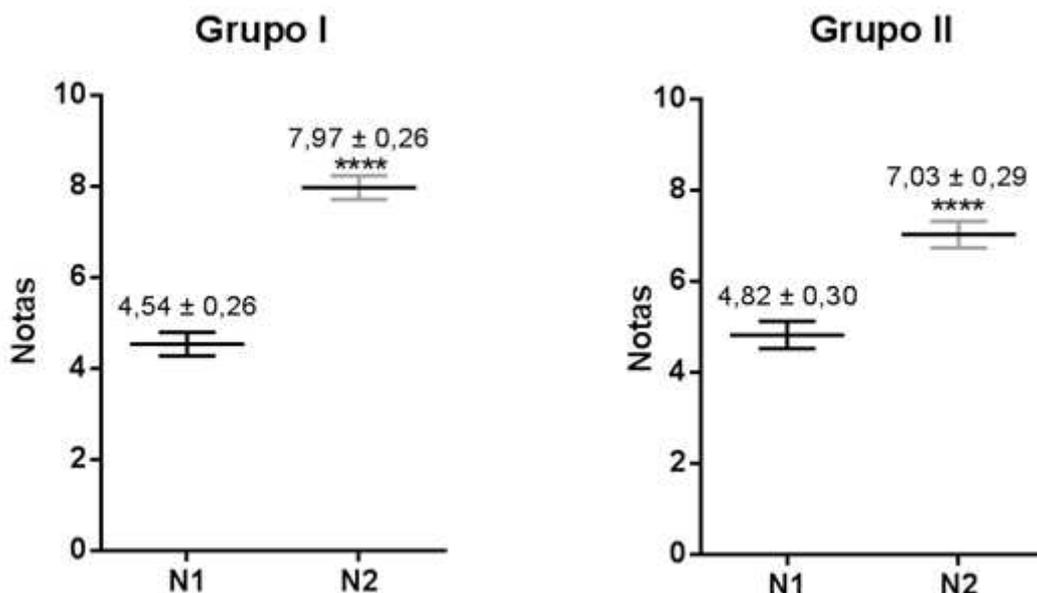
5.1. Avaliação quanto aos Grupos I e II

Inicialmente foi verificado apenas se havia diferença significativa entre as notas N1 e N2 de todos os participantes incluídos no Grupo I e do Grupo II.

Ao todo, 74 alunos foram apresentados aos aspectos farmacológicos e químico-medicinais (Grupo I) enquanto 68 alunos foram apresentados apenas aos aspectos farmacológicos (Grupo II) de cada caso clínico.

Os dados do Grupo I e do Grupo II foram avaliados através de um teste *t*-pareado não paramétrico e ambos mostraram que há diferença significativa entre as notas N1 e N2 dos participantes ($p < 0,0001$), conforme mostrado na Figura 11. Portanto, as aulas ministradas influenciaram positivamente no desempenho dos participantes de ambos os grupos.

Figura 11: Gráfico das notas brutas (N1 e N2) atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I (apresentados a conteúdos químico-medicinais) e Grupo II (apresentados a conteúdos farmacológicos) (valor da nota média \pm erro padrão da média). **** $p < 0,0001$.

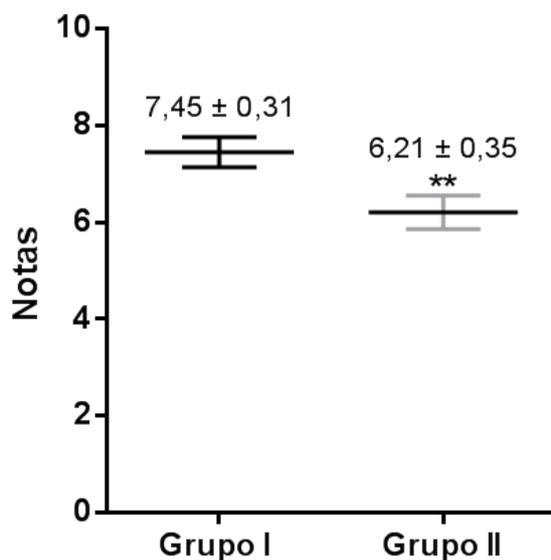


As notas N1 e N2 para cada um dos grupos foram avaliadas através de um teste *t*-não pareado e não paramétrico. Não foi identificada diferença significativa entre a nota N1 para os Grupos I e II ($p = 0,2658$). No entanto, para a nota N2 foi identificada diferença significativa entre os Grupos I e II ($p = 0,0054$).

Como pode ser notado na Figura 11, embora ambos os grupos tenham tido evolução nas notas N2 obtidas após a apresentação da aula, os valores médios das notas N2 do Grupo I foram relativamente maiores que do Grupo II. Portanto, a visualização de informações relacionadas às estruturas químicas dos fármacos envolvidos contribuiu positivamente durante a resolução das questões relacionadas aos casos clínicos, levando a um melhor desempenho dos alunos do Grupo I do que do Grupo 2.

Adicionalmente, as notas com atribuição de peso ($N2p$) para cada um dos grupos foram avaliadas e foi identificada diferença significativa entre o Grupo I e o Grupo II ($p = 0,0042$), conforme Figura 12, mostrando que de fato, os participantes incluídos no Grupo I tiveram mais acertos nas questões que apresentavam dados químico-medicinais quando comparados aos participantes incluídos no Grupo II. Vale lembrar que as informações apresentadas durante as aulas de ambos os grupos permitiriam acertar as referidas questões, no entanto a apresentação visual das estruturas químicas dos fármacos só foi feita aos alunos do Grupo I.

Figura 12: Gráfico das notas médias pós-teste ponderadas (N_{2p}) atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I (apresentados a conteúdos químico-medicinais) e Grupo II (apresentados a conteúdos farmacológicos) (valor médio \pm erro padrão da média). $**p = 0,0042$.



5.2. Avaliação quanto aos casos clínicos

5.2.1. Caso 1: Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses

Considerando o caso clínico apresentado, foram elaboradas questões presentes no Apêndice A. As respostas consideradas corretas estão destacadas no questionário apresentado no apêndice deste trabalho.

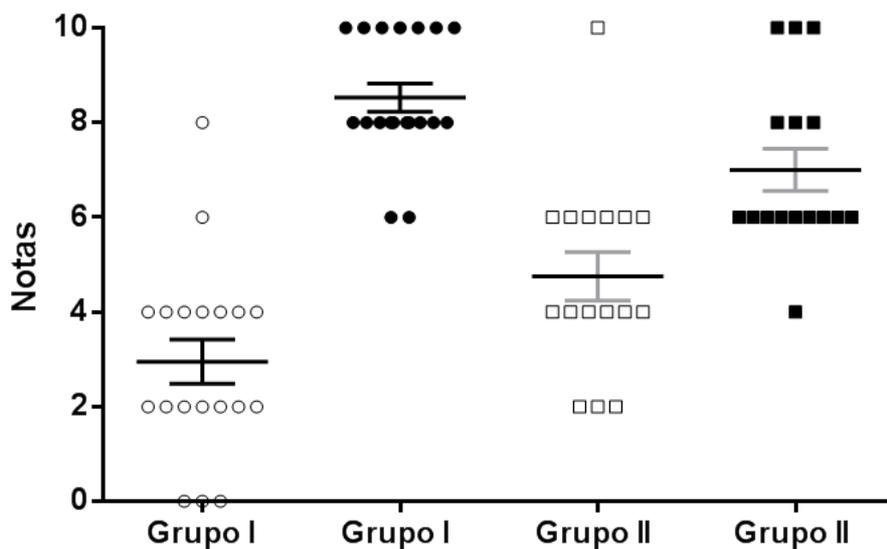
O questionário foi aplicado a 35 alunos. O Grupo I, que recebeu informações relacionadas a farmacologia e química medicinal, constituiu-se de 19 alunos, enquanto o Grupo II, que recebeu apenas informações relacionadas aos aspectos farmacológicos, por 16 alunos. Além disso, 25 alunos foram excluídos do estudo devido à participação em apenas uma das avaliações.

Para cada um dos alunos que completaram as duas avaliações (A1 e A2), foram atribuídas notas N1 e N2 conforme apresentado na Tabela 1. A Figura 13 mostra os dados apresentados na Tabela 1 através de um gráfico de dispersão de pontos.

Tabela 1: Notas atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I e Grupo II que responderam o questionário referente ao caso clínico 1. EPM: erro padrão da média; N1: nota pré-teste; N2: nota pós-teste.

Caso 1: Sinvastatina					
Grupo I (\pmEPM)			Grupo II (\pmEPM)		
Participante	N1	N2	Participante	N1	N2
J.F.	6	8	M.A.T.	10	6
I.M.G.	8	6	C.R.M.	6	6
F.M.	0	8	I.M.	2	4
K.B.S.	4	8	G.M.M.	4	10
D.L.	4	10	B.C.	2	8
L.K	2	8	S.L.T.	4	6
G.J.J.	2	8	A.L.T.S.	4	6
G.M	2	6	J.J.Q.S.	6	6
G.F.	2	8	S.R.L.	6	10
N.S.M.	4	10	P.G.S.	4	6
L.I.M.	2	8	V.G.	4	8
G.S.P.	4	10	N.B.	6	8
G.A.S.A.	0	8	K.P.B.	2	6
T.P.G.	0	10	K.S.S.	4	6
R.P.M.	2	10	G.L.S.	6	10
A.G.G.	2	10	G.P.	6	6
J.F.Q.	4	8			
L.F.A.	4	10			
G.R.	4	8			
MÉDIA	2,94	8,53	MÉDIA	4,75	7,00
	\pm	\pm		\pm	\pm
	0,47	0,29		0,51	0,45

Figura 13: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 1. Grupo I (círculos, n = 19); Grupo II (quadrados, n = 16). Os pontos vazios são as notas N1, enquanto os pontos cheios são as notas N2.



Os resultados do teste de Wilcoxon mostraram que a diferença entre as medianas das notas N1 e N2 em ambos os grupos é diferente. Tanto no Grupo I ($p < 0,0001$) quanto no Grupo II ($p = 0,0033$), as medianas possuem diferenças estatisticamente significativas para as notas N1 e N2. Portanto, pode-se inferir que as aulas ministradas influenciaram positivamente no desempenho dos alunos dos dois grupos avaliados.

Os resultados do teste de Mann-Whitney mostraram que a mediana das notas N2 para o Grupo I foi significativamente superior que a mediana das notas N2 do Grupo II ($p = 0,0025$). Além disso, a N2 média para o Grupo I ($8,53 \pm 0,29$) foi maior que a N2 média para o Grupo II ($7,00 \pm 0,45$). Portanto, pode-se inferir que o Grupo I obteve melhores resultados que o Grupo II no pós-teste.

Conforme discutido anteriormente, as notas N2 foram transformadas de acordo com os pesos atribuídos à importância de cada questão dentro do estudo, e foram denominadas N2_p. Essas notas estão dispostas na Tabela 2.

Tabela 2: Notas N2_p atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I e Grupo II que responderam o questionário referente ao caso clínico 1. EPM: erro padrão da média; N2_p: nota pós-teste ponderada.

Caso 1: Sinvastatina			
Grupo I (±EPM)		Grupo II (±EPM)	
Participante	N2_p	Participante	N2_p
J.F.	7	M.A.T.	4
I.M.G.	4	C.R.M.	4
F.M.	7	I.M.	2
K.B.S.	7	G.M.M.	10
D.L.	10	B.C.	7
L.K.	7	S.L.T.	4
G.J.J.	7	A.L.T.S.	4
G.M.	6	J.J.Q.S.	4
G.F.	7	S.R.L.	10
N.S.M.	10	P.G.S.	4
L.I.M.	7	V.G.	7
G.S.P.	10	N.B.	7
G.A.S.A.	7	K.P.B.	4
T.P.G.	10	K.S.S.	4
R.P.M.	10	G.L.S.	10
A.G.G.	10	G.P.	4
J.F.Q.	7		
L.F.A.	10		
G.R.	7		
MÉDIA	7,89 ± 0,41	MÉDIA	5,56 ± 0,64

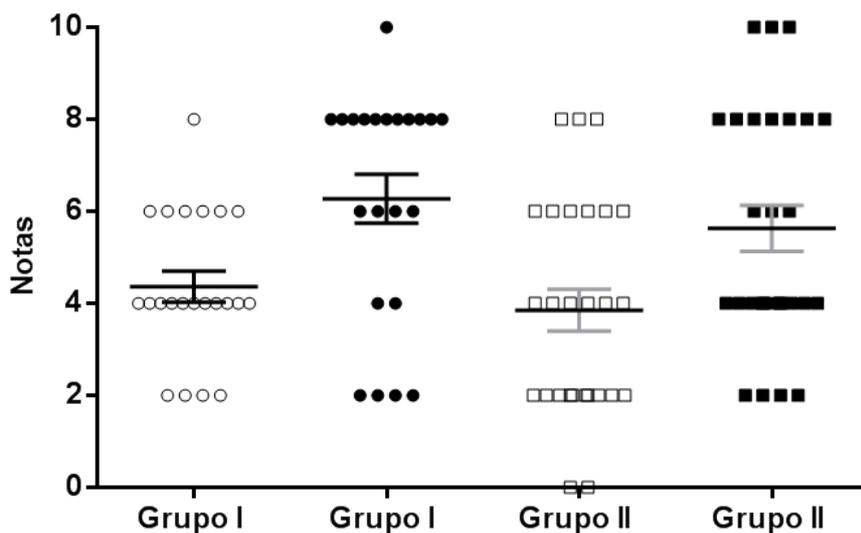
medicinais, enquanto que o Grupo II foi constituído por 27 alunos que receberam apenas informações relacionadas à farmacologia. Além disso, 20 alunos foram excluídos do estudo devido à participação em apenas uma das avaliações.

Para cada um dos alunos que completaram as duas avaliações, foram atribuídas notas N1 e N2 conforme mostrado na Tabela 3.

Tabela 3: Notas atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I e Grupo II que responderam o questionário referente ao caso clínico 2. EPM: erro padrão da média; N1: nota pré-teste; N2: nota pós-teste.

Caso 2: Difenidramina					
Grupo I (±EPM)			Grupo II (±EPM)		
Participante	N1	N2	Participante	N1	N2
B.A.M.O.	4	8	V.H.E.	2	2
D.C.F.	2	2	A.K.P.L.	6	8
S.L.S.	6	8	T.C.	8	4
L.S.F.	4	8	M.S.A.	4	6
G.D.F.O.	2	4	M.A.T.S.	6	4
R.C.B.L.	6	6	T.O.S.	6	8
T.S.C.	2	8	L.P.V.	0	8
L.V.B.P.	6	2	M.S.O.	6	10
J.C.A.	4	6	T.O.S.	2	2
D.S.S.	4	6	D.N.	4	4
G.C.O.	6	8	A.M.M.	2	4
R.A.F.	4	8	G.O.L.	2	4
A.T.M.	4	8	V.T.M.	8	8
G.B.S.	2	4	P.C.B.	6	4
H.M.R.	4	6	E.B.	6	4
B.F.F.	4	10	V.M.S.S.	4	10
A.L.D.	4	8	A.N.	2	8
N.C.A.	6	8	G.C.	4	6
C.S.A.	8	2	T.S.M.	4	10
C.C.	4	2	E.S.S.	8	6
C.T.S.C.	6	8	F.S.P.	2	4
I.S.L.	4	8	D.M.C.	2	2
			C.E.B.B.	2	4
			A.M.	4	2
			M.A.S.J.	2	8
			M.M.S.L.	0	8
			D.S.M.	2	4
MÉDIA	4,36	6,27	MÉDIA	3,85	5,63
	±	±		±	±
	0,34	0,53		0,45	0,50

Figura 15: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 3. Grupo I (círculos, n = 22); Grupo II (quadrados, n = 27). Os pontos vazios são as notas N1, enquanto os pontos cheios são as notas N2.



Os resultados do teste t pareado e não paramétrico mostraram que a diferença entre as medianas das notas N1 e N2 em ambos os grupos é diferente. Ou seja, tanto o Grupo I ($p = 0,0044$) quanto o Grupo II ($p = 0,0066$) possuem medianas diferentes para as notas N1 e N2.

Para determinar qual dos dois grupos obteve maior aprendizado, as notas N2 dos Grupos I e II foram analisadas.

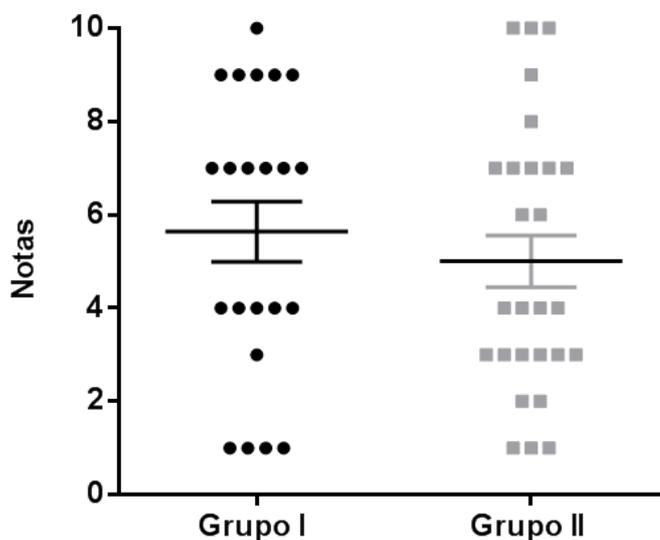
Os resultados do teste de Mann-Whitney para as notas N2 mostraram que apesar da nota N2 média para o Grupo I ($6,27 \pm 0,53$) ter sido maior que a N2 média para o Grupo II ($5,63 \pm 0,50$), as medianas das notas N2 não foram significativamente diferentes entre os Grupos ($p = 0,1948$).

Considerando que as diferenças nas medianas das notas N2 não foram significativas, a análise da pontuação ponderada $N2_p$ foi realizada.

Tabela 4: Notas N_{2P} dos alunos com pesos atribuídos às questões. EPM: erro padrão da média; N_{2P}: nota pós-teste ponderada.

Caso 2: Difenidramina			
Grupo I (±EPM)		Grupo II (±EPM)	
Participante	N_{2P}	Participante	N_{2P}
B.A.M.O.	9	V.H.E.	1
D.C.F.	1	A.K.P.L.	7
S.L.S.	7	T.C.	4
L.S.F.	7	M.S.A.	6
G.D.F.O.	3	M.A.T.S.	2
R.C.B.L.	4	T.O.S.	7
T.S.C.	7	L.P.V.	7
L.V.B.P.	1	M.S.O.	10
J.C.A.	4	T.O.S.	3
D.S.S.	4	D.N.	3
G.C.O.	9	A.M.M.	3
R.A.F.	7	G.O.L.	3
A.T.M.	7	V.T.M.	9
G.B.S.	4	P.C.B.	2
H.M.R.	4	E.B.	3
B.F.F.	10	V.M.S.S.	10
A.L.D.	9	A.N.	8
N.C.A.	9	G.C.	6
C.S.A.	1	T.S.M.	10
C.C.	1	E.S.S.	4
C.T.S.C.	9	F.S.P.	4
I.S.L.	7	D.M.C.	1
		C.E.B.B.	4
		A.M.	1
		M.A.S.J.	7
		M.M.S.L.	7
		D.S.M.	3
MÉDIA	5,63 ± 0,64	MÉDIA	5,00 ± 0,55

Figura 16: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 4. Os círculos são as notas N_{2P} do Grupo I ($n = 22$), enquanto os quadrados são as notas N_{2P} do Grupo II ($n = 27$).



Com esses novos dados, o teste de Mann-Whitney foi aplicado e os resultados mostraram novamente que não houve diferença significativa entre as notas médias N_{2P} dos Grupos I e II ($p = 0,1993$), apesar das diferenças numéricas observadas nas notas N_{2P} , que foram em média maiores para o Grupo I ($5,63 \pm 0,64$) que para o Grupo II ($5,00 \pm 0,55$).

5.2.3. Caso 3: Potenciação de longa duração de uma única dose de rocurônio com amicacina

Com base no caso apresentado, foram elaboradas as questões presentes no Apêndice C. As respostas consideradas corretas estão destacadas no questionário apresentado no apêndice deste trabalho.

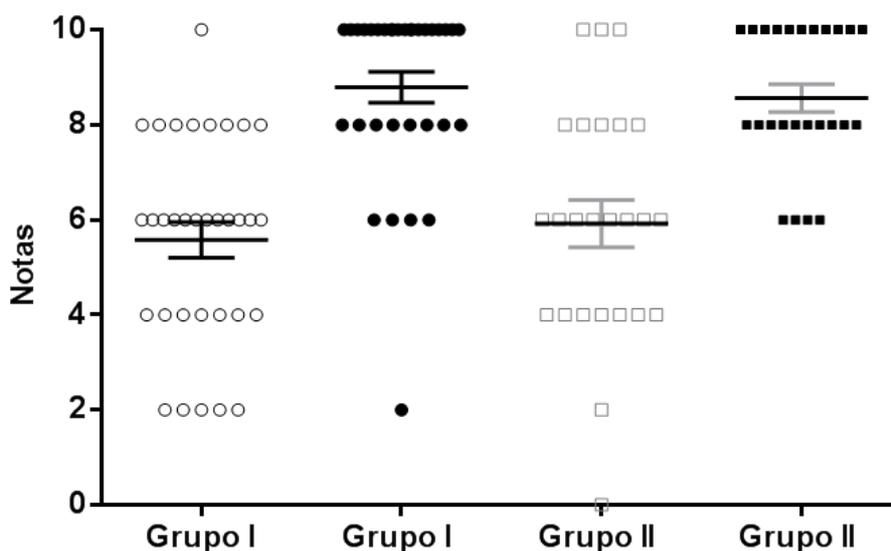
O questionário foi aplicado a 54 alunos. O Grupo I foi constituído de 31 alunos, os quais receberam informações relacionadas aos aspectos farmacológicos e químicos medicinais, enquanto que o Grupo II foi constituído por 23 alunos que receberam apenas informações relacionadas apenas à farmacologia. Além disso, 7 alunos foram excluídos do estudo devido à participação em apenas uma das avaliações.

Para cada um dos alunos que completaram as duas avaliações, foram atribuídas notas N1 e N2 conforme mostrado na Tabela 5.

Tabela 5: Notas atribuídas aos participantes incluídos no Grupo I e Grupo II que responderam o questionário referente ao caso clínico 3. EPM: erro padrão da média; N1: nota pré-teste; N2: nota pós-teste.

Caso 3: Rocurônio					
Grupo I (\pmEPM)			Grupo II (\pmEPM)		
Participante	N1	N2	Participante	N1	N2
M.B.V.	6	8	V.T.D.A.	4	6
A.P.L.	2	10	A.S.S.S.	4	6
V.P.	2	10	I.M.O.B.	0	10
R.L.M.	4	8	M.V.N.G.	6	10
M.X.	2	10	A.G.	8	8
C.S.	6	10	S.L.F.	8	10
D.R.M.	2	10	K.C.M.	4	10
V.S.T.	6	8	L.C.O.	6	8
T.F.	6	10	A.S.B.R.	4	8
J.L.O.	6	10	M.T.L.S.	4	8
L.S.	4	6	C.B.	6	8
L.C.	4	6	L.C.G.	6	8
A.G.S.	4	6	C.M.	6	10
B.B.S.	8	10	I.M.	10	10
H.C.C.	8	10	P.H.D.S.	6	6
V.H.	8	8	L.S.P.	6	8
D.C.V.R.	8	10	I.C.L.	8	10
H.V.B.	6	8	B.P.F.	2	10
A.P.S.	6	10	N.R.V.	8	6
M.N.C.	4	10	B.P.F.	8	8
B.B.S.	8	10	I.B.R.S.	4	10
R.G.C.B.	10	10	K.A.C.L.	10	10
T.M.	6	8	J.S.N.	10	10
R.E.	6	10	J.L.B.A.	6	8
E.C.L.	8	10	M.M.S.R.	4	8
S.R.R.V.V.	8	10			
G.B.	4	8			
M.B.	4	2			
V.A.F.G.	2	6			
V.J.L.	6	10			
R.C.V.R.	8	10			
M.S.G.S.	6	10			
C.S.	6	8			
MÉDIA	5,57	8,78	MÉDIA	5,92	8,56
	\pm	\pm		\pm	\pm
	0,38	0,32		0,49	0,29

Figura 17: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 5. Grupo I (círculos, n = 31); Grupo II (quadrados, n = 23). Os pontos vazios são as notas N1, enquanto os pontos cheios são as notas N2.



Os resultados do teste de Wilcoxon mostraram que as medianas das notas N1 e N2 em ambos os grupos é diferente. Tanto no Grupo I ($p < 0,0001$) quanto no Grupo II ($p < 0,0001$), as medianas possuem diferenças estatisticamente significativas para as notas N1 e N2. Portanto, pode-se inferir que as aulas ministradas influenciaram positivamente no desempenho dos alunos dos dois grupos avaliados.

Os resultados do teste de Mann-Whitney mostraram que não houve diferença significativa entre as medianas das notas N2 entre os Grupos I e II ($p = 0,3277$). Apesar disso, a N2 média para o Grupo I ($8,78 \pm 0,32$) foi ligeiramente maior que a N2 média para o Grupo II ($8,56 \pm 0,29$).

Conforme discutido anteriormente, as notas N2 foram transformadas de acordo com os pesos atribuídos à importância de cada questão dentro do estudo, e foram denominadas N2_p. Essas notas estão dispostas na Tabela 6.

Tabela 6: Notas N_{2P} com pesos atribuídos às questões referentes ao Caso 3. EPM: erro padrão da média; N_{2P}: nota pós-teste ponderada.

Caso 3: Rocurônio			
Grupo I (±EPM)		Grupo II (±EPM)	
Participante	N_{2P}	Participante	N_{2P}
M.B.V.	7	V.T.D.A.	5
A.P.L.	10	A.S.S.S.	4
V.P.	10	I.M.O.B.	10
R.L.M.	7	M.V.N.G.	10
M.X.	10	A.G.	8
C.S.	10	S.L.F.	10
D.R.M.	10	K.C.M.	10
V.S.T.	7	L.C.O.	7
T.F.	10	A.S.B.R.	7
J.L.O.	10	M.T.L.S.	7
L.S.	5	C.B.	7
L.C.	6	L.C.G.	7
A.G.S.	5	C.M.	10
B.B.S.	10	I.M.	10
H.C.C.	10	P.H.D.S.	4
V.H.	7	L.S.P.	7
D.C.V.R.	10	I.C.L.	10
H.V.B.	7	B.P.F.	10
A.P.S.	10	N.R.V.	4
M.N.C.	10	B.P.F.	7
B.B.S.	10	I.B.R.S.	10
R.G.C.B.	10	K.A.C.L.	10
T.M.	7	J.S.N.	10
R.E.	10	J.L.B.A.	7
E.C.L.	10	M.M.S.R.	7
S.R.R.V.V.	10		
G.B.	7		
M.B.	1		
V.A.F.G.	4		
V.J.L.	10		
R.C.V.R.	10		
M.S.G.S.	10		
C.S.	7		
MÉDIA	8,39	MÉDIA	7,92
	±		±
	0,40		0,43

Verificou-se que a maior diferença de notas obtidas entre os Grupos I e II foi observada com o caso clínico 1, que abordou a relação entre o uso de estatinas e a ocorrência de rabdomiólise. Como pode ser visualizado na Figura 19, a diferença entre as N2 obtidas pelo Grupo I foi cerca de 1,5 ponto a mais em relação ao Grupo II. Quando os pesos foram atribuídos às questões, uma diferença ainda maior foi observada (Figura 20).

Por outro lado, o mesmo efeito não foi observado para os casos 2 e 3. Como pode ser observado nas Figuras 19 e 20, uma diferença pequena foi identificada nas notas dos alunos dos Grupos I e II que receberam informações dos casos clínicos 2 e 3. Quando as notas ponderadas N2p foram analisadas, o mesmo efeito foi observado. Assim, os resultados obtidos parecem ser dependentes dos casos apresentados, e assim uma discussão sobre isso será realizada adiante.

Figura 19: Gráfico de barras da média das notas N2 (\pm erro padrão da média) atribuídas aos Grupos I e II em relação aos casos clínicos apresentados.

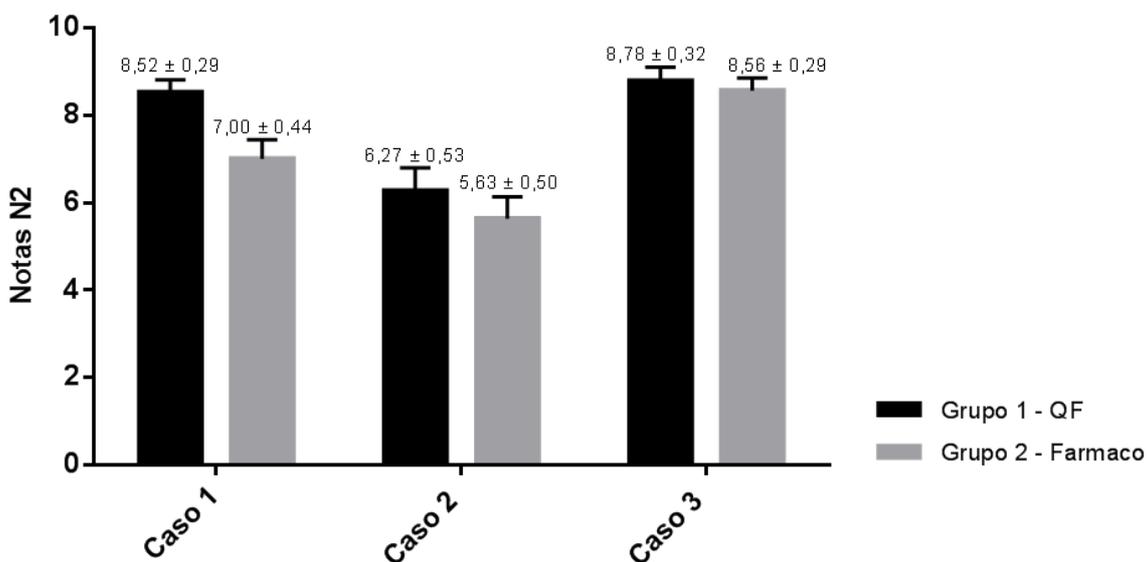
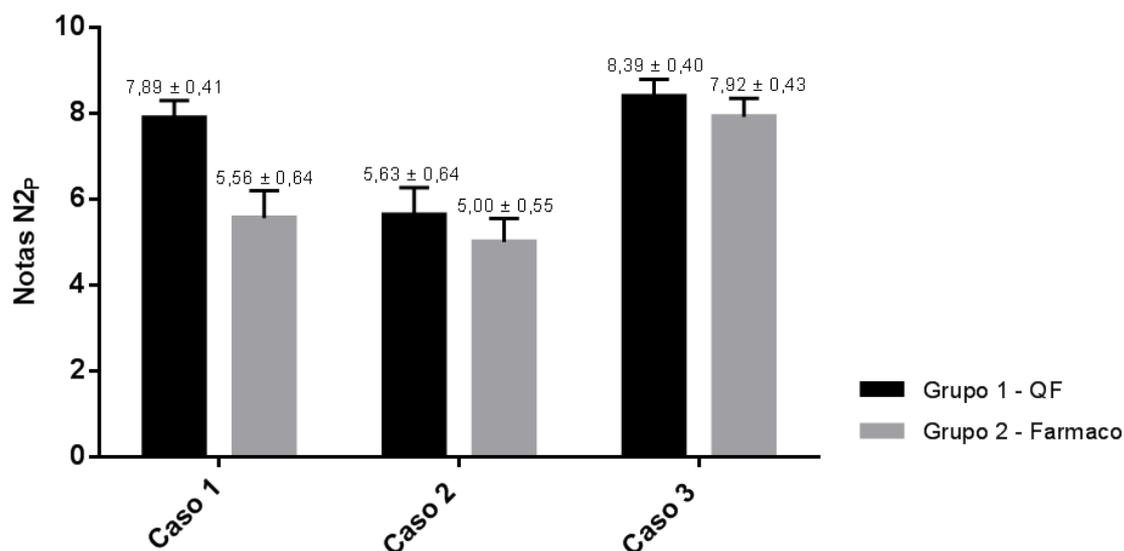


Figura 20: Gráfico de barras da média das notas N2p (\pm erro padrão da média) atribuídas aos Grupos I e II em relação aos casos clínicos apresentados



5.3. Avaliação quanto às IES estudadas

Os alunos que participaram deste trabalho eram regularmente matriculados em quatro diferentes IES, que neste trabalho foram designadas como A, B, C e D com finalidade de não influenciar na análise nem expor a instituição. Esses dados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Número de alunos inseridos nos Grupos I e II que responderam aos casos clínicos de 1 a 3 em cada IES visitada. Os números entre parênteses representam a porcentagem desses alunos em relação ao total.

IES	Caso Clínico	Grupo I	Grupo II	Participantes excluídos
A	1	19 (25,7%)	16 (23,5%)	25 (48,1%)
B	2	22 (29,8%)	27 (39,7%)	20 (38,5%)
C	3	7 (9,4%)	7 (10,3%)	3 (5,7%)
D	3	26 (35,1%)	18 (26,5%)	4 (7,7%)
Total		74 (100%)	68 (100%)	52 (100%)

Ao todo, 60 alunos da IES A responderam o questionário, porém 25 participantes foram excluídos do estudo, pois participaram apenas de uma das

avaliações, totalizando 35 alunos incluídos (Tabela 7). Esses alunos foram divididos entre Grupo I e Grupo II utilizando como critério de conveniência o período em que estavam matriculados (integral e noturno), sendo o Grupo I compreendido pelos alunos do período noturno, enquanto o Grupo II foi composto por alunos do período integral. Estes alunos receberam material referente ao caso clínico 1.

Já o grupo de alunos da IES B receberam material referente ao caso clínico 2 e foi constituído por 69 alunos. Como 20 alunos responderam apenas um dos questionários, foram excluídos do estudo, resultando em 49 participantes incluídos (Tabela 7). Esses alunos também foram divididos seguindo o critério de conveniência de turma matriculada (matutino e noturno), sendo definidos como Grupo I e Grupo II, respectivamente.

Finalmente, os alunos das IES C e D receberam material referente ao caso clínico 3. Nessas instituições existe apenas uma turma de alunos matriculados, sendo os alunos da IES C matriculados em período noturno, enquanto os alunos da IES D matriculados apenas em período integral. Assim, esses alunos foram aleatoriamente divididos em Grupo I e II, com igual número ou o mais próximo de alunos em cada grupo. Entretanto, 52 alunos foram excluídos do estudo, pois não participaram de ambos os testes ou haviam cursado química farmacêutica. Os números finais de participantes incluídos estão apresentados na Tabela 7.

As notas atribuídas aos participantes que concluíram as duas avaliações (A1 e A2) da IES A são apresentadas na Tabela 1 (página 56). Pode-se notar que os alunos do Grupo I tiveram resultados superiores no pós-teste que os participantes do Grupo II, visto que a mediana das notas N2 para o Grupo I foi significativamente superior que a mediana das notas N2 do Grupo II ($p = 0,0025$). A experiência no dia dos testes leva a crer que os alunos participaram de forma adequada, uma vez que a distribuição das

notas N1 foi semelhante para os dois grupos, houve evolução nas notas N2 para ambos os grupos e foi identificada diferença estatisticamente significativa entre as notas N1 e N2 tanto para o Grupo I ($p < 0,0001$) quanto para o Grupo II ($p = 0,0033$).

Já em relação aos alunos oriundos da IES B, nota-se também que houve diferenças estatisticamente significativas entre as notas N1 e N2 tanto o Grupo I ($p = 0,0044$) quanto o Grupo II ($p = 0,0066$). Portanto, a exemplo do observado para os alunos da IES A, pode-se novamente inferir que as aulas ministradas influenciaram positivamente no desempenho dos alunos da IES B nos dois grupos avaliados.

No entanto, as medianas das notas N2 não foram significativamente diferentes entre os Grupos I e II ($p = 0,1948$), indicando que não houve diferença no desempenho ao serem apresentados elementos visuais das estruturas químicas dos fármacos envolvidos. Apesar de existir a hipótese de que o caso clínico 2 não pudesse ser claramente resolvido com essas informações, é válido mencionar que durante a realização do estudo percebeu-se a falta de interesse generalizada dos alunos participantes. Por exemplo, houve constante compartilhamento de informações entre eles, e em diversos momentos foi preciso relembrar aos alunos que as avaliações precisariam ser autênticas (não era necessário “colar”).

Adicionalmente, a análise estatística das notas ponderadas ($N2_p$, Tabela 4, página 58) para essa IES também não identificou diferença significativa entre as notas médias $N2_p$ dos Grupos I e II ($p = 0,1993$). Portanto, mesmo ao serem atribuídos pesos às questões mais relevantes do teste a fim de avaliar o aprendizado da aula, percebemos que para os alunos da IES B não houve diferença entre os tópicos abordados durante a aula de Química Farmacêutica e a aula de Farmacologia para responderem ao questionário.

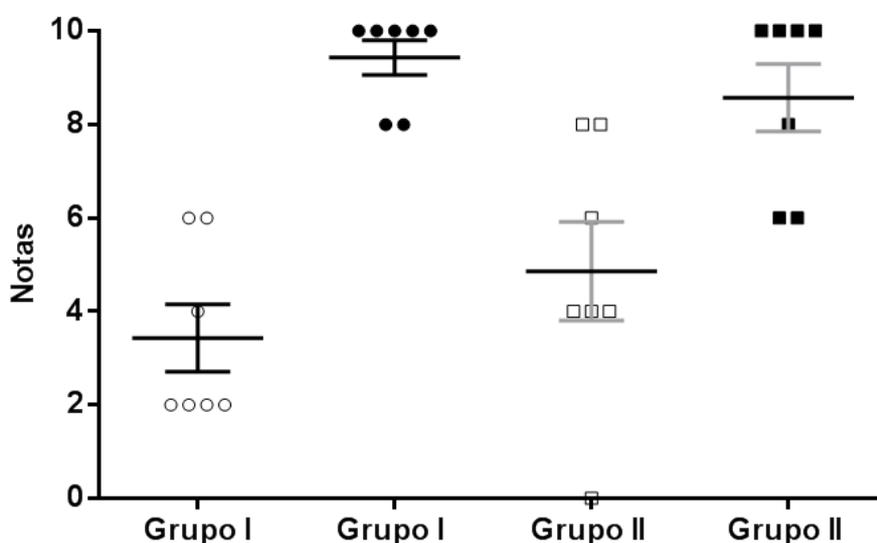
É importante ressaltar também que para esta instituição de ensino superior foi observado que, de uma maneira geral, os alunos tiveram pouco interesse em participar da atividade. Alguns se recusaram a participar, informando no momento do fornecimento do questionário que não tinham interesse em participar do estudo, e houve ainda, dois participantes que demonstraram constrangimento durante a realização da A1 devido sua falta de conhecimento sobre o assunto. Apesar de ambos terem concordado em assinar o TCLE e terem sido informados que os dados eram confidenciais, foi nítida a percepção de constrangimento destes alunos, pois eles tentavam obter as respostas com os outros participantes, circulando dentro de sala de aula e também com o avaliador, através de questionamentos que direcionavam para a obtenção da resposta. Cabe salientar que ambos os participantes eram mais velhos, e que esse constrangimento apresentado pode estar relacionado ao processo de aprendizagem comportamentalista empregado na educação brasileira, principalmente na década de 1970 (SANTOS, 2006). Além disso, os alunos estavam bem no início do semestre, o que também pode ter contribuído para o pouco entendimento das aulas ministradas.

Para os alunos da IES C, os dados obtidos são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Dados obtidos referentes ao caso 3 aplicado aos alunos da IES C. EPM: erro padrão da média; N1: nota pré-teste; N2: nota pós-teste.

Caso 3: Rocurônio					
Grupo I (±EPM)			Grupo II (±EPM)		
Participante	N1	N2	Participante	N1	N2
M.B.V.	6	8	V.T.D.A.	4	6
A.P.L.	2	10	A.S.S.S.	4	6
V.P.	2	10	I.M.O.B.	0	10
R.L.M.	4	8	M.V.N.G.	6	10
M.X.	2	10	A.G.	8	8
C.S.	6	10	S.L.F.	8	10
D.R.M.	2	10	K.C.M.	4	10
MÉDIA	3,43	9,43	MÉDIA	4,85	8,57
	±	±		±	±
	0,72	0,37		1,05	0,72

Figura 21: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 8. Grupo I (círculos, n = 7); Grupo II (quadrados, n = 7). Os pontos vazios são as notas N1, enquanto os pontos cheios são as notas N2.



Os resultados do teste de Wilcoxon mostraram que a diferença entre as medianas das notas N1 e N2 em ambos os grupos de alunos da IES C é diferente. Tanto no Grupo I ($p = 0,0078$) quanto no Grupo II ($p = 0,0156$), as medianas possuem diferenças estatisticamente significativas para as notas N1 e N2. Portanto, pode-se inferir que as aulas ministradas influenciaram positivamente no desempenho dos alunos dos dois grupos avaliados na IES C.

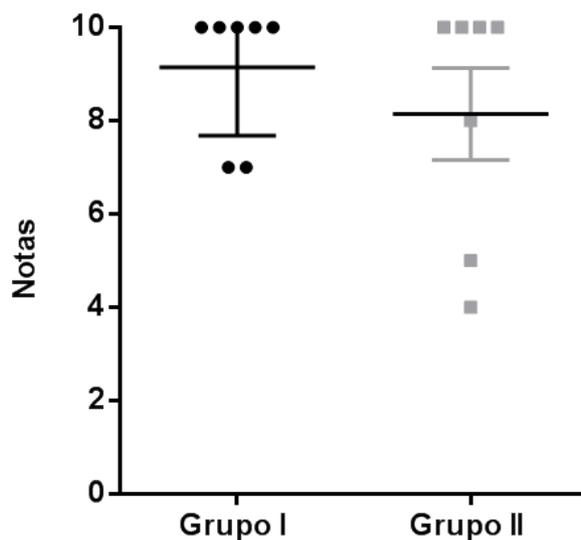
Os resultados do teste de Mann-Whitney mostraram que não houve diferença significativa entre as medianas das notas N2 entre os Grupos I e II da IES C ($p = 0,2430$). Apesar disso, a N2 média para o Grupo I ($9,43 \pm 0,37$) foi maior que a N2 média para o Grupo II ($8,57 \pm 0,72$).

Conforme discutido anteriormente, as notas N2 foram transformadas de acordo com os pesos atribuídos à importância de cada questão dentro do estudo, e foram denominadas N2_p. Essas notas estão dispostas na Tabela 9.

Tabela 9: Notas N_{2P} dos alunos da IES C com pesos atribuídos às questões. EPM: erro padrão da média; N_{2P}: nota pós-teste ponderada.

Caso 3: Rocurônio			
Grupo I (±EPM)		Grupo II (±EPM)	
Participante	N_{2P}	Participante	N_{2P}
M.B.V.	7	V.T.D.A.	5
A.P.L.	10	A.S.S.S.	4
V.P.	10	I.M.O.B.	10
R.L.M.	7	M.V.N.G.	10
M.X.	10	A.G.	8
C.S.	10	S.L.F.	10
D.R.M.	10	K.C.M.	10
MÉDIA	9,14 ± 0,55	MÉDIA	8,14 ± 0,98

Figura 22: Gráfico de pontos de dispersão dos dados da Tabela 9. Os círculos são as notas N_{2P} do Grupo I (n = 31), enquanto os quadrados são as notas N_{2P} do Grupo II (n = 23).



Esses dados transformados foram também analisados quanto à normalidade de seus valores, e para ambos os Grupos verificou-se novamente que não se ajustam à distribuição normal.

Sendo assim, os dados foram novamente analisados através de um teste t não pareado e não paramétrico (teste de Mann-Whitney), que confirmou a ausência de diferença significativa entre as medianas das notas N_{2P} dos Grupos I e II ($p = 0,2797$). No entanto, a N_{2P} média para o Grupo I ($9,14 \pm 0,55$) se manteve superior a N_{2P} média para o Grupo II ($8,14 \pm 0,98$), embora essa diferença não seja estatisticamente significativa.

Considera-se, portanto, que a ausência de diferenças significativas entre os dois grupos da IES C ocorreu devido ao pequeno número de alunos participantes (amostragem pequena). Conforme mostrado no estudo de Miot (2017), em amostras muito pequenas ($n < 30$), o teste de Mann-Whitney tende a apresentar maior erro do tipo II, ou seja, aceitar a hipótese nula quando esta é falsa (MIOT, 2017). Da mesma forma, os autores Loureiro e Gameiro (2011) afirmam em seu estudo que quanto mais rígido o critério estabelecido para α (em nosso estudo $\alpha = 0,05$), maior a probabilidade de se cometer erro do tipo II (LOUREIRO; GAMEIRO, 2011). Além disso, todos os estudantes apresentaram grande interesse em ambas as aulas apresentadas, fato este percebido durante a realização do estudo. Pode-se relatar aqui que após responderem a A2, os alunos de ambos os Grupos quiseram discutir e fazer perguntas sobre o assunto, solicitando maiores informações acerca do processo cirúrgico, do uso de antimicrobianos, anestésicos e bloqueadores neuromusculares. Isso pode ser notado pela diferença entre as notas médias brutas N_1 e N_2 entre todas as IES. Conforme pode ser observado nas Figuras 23 e 24, a IES C foi a instituição que apresentou a maior diferença entre as N_1 e N_2 médias.

Figura 23: Notas médias brutas obtidas nas avaliações N1 e N2 atribuídas ao Grupo I em cada IES. Os círculos são as notas N1 média enquanto os quadrados são as notas N2 média. As barras verticais internas representam os valores do erro padrão da média (EPM). Os valores indicados nas linhas são a diferença absoluta observada entre N2 e N1.

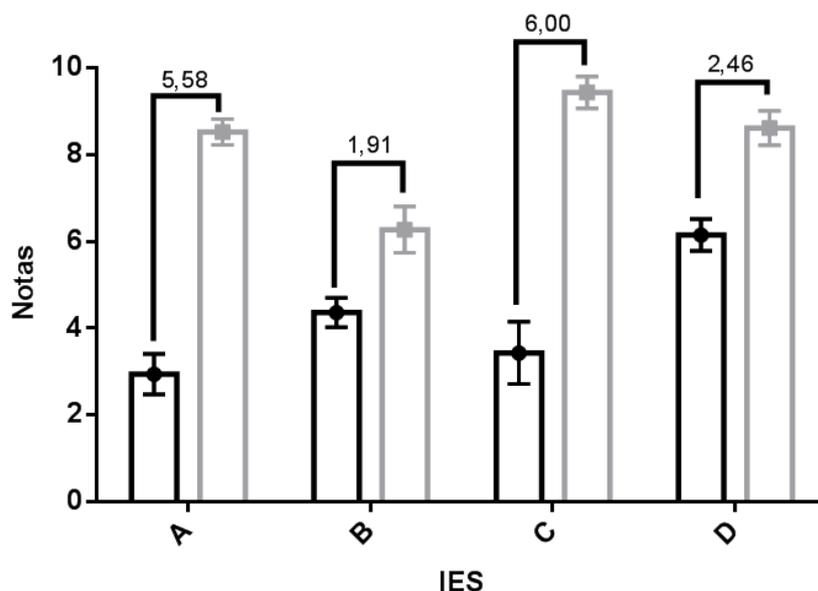
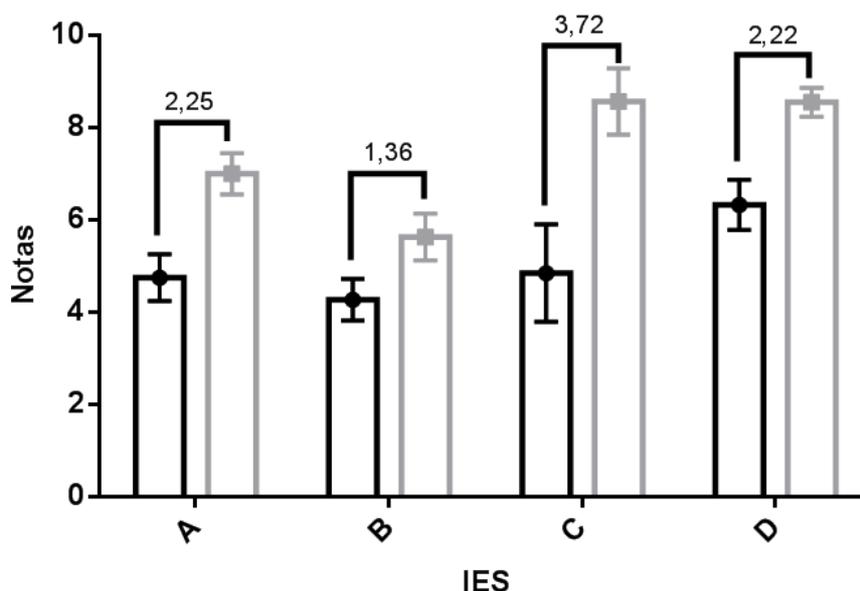


Figura 24: Notas médias brutas obtidas nas avaliações N1 e N2 atribuídas ao Grupo II em cada IES. Os círculos são as notas N1 média enquanto os quadrados são as notas N2 média. As barras verticais internas representam os valores do erro padrão da média (EPM). Os valores indicados nas linhas são a diferença absoluta observada entre N2 e N1.



Finalmente, na IES D, 44 alunos responderam o questionário. Visto que nessa IES o curso de farmácia é ministrado em apenas um turno, a sala de aula foi dividida

aleatoriamente em Grupo I e Grupo II, conforme mostrado na Tabela 7 (página 65). As notas atribuídas aos participantes que concluíram as duas avaliações (A1 e A2) nessa IES se encontram dispostas na Tabela 10.

Tabela 10: Dados obtidos referentes ao caso 3 aplicado aos alunos da IES D. EPM: erro padrão da média; N1: nota pré-teste; N2: nota pós-teste.

Caso 3: Rocurônio					
Grupo I (\pmEPM)			Grupo II (\pmEPM)		
Participante	N1	N2	Participante	N1	N2
V.S.T.	6	8	L.C.O.	6	8
T.F.	6	10	A.S.B.R.	4	8
J.L.O.	6	10	M.T.L.S.	4	8
L.S.	4	6	C.B.	6	8
L.C.	4	6	L.C.G.	6	8
A.G.S.	4	6	C.M.	6	10
B.B.S.	8	10	I.M.	10	10
H.C.C.	8	10	P.H.D.S.	6	6
V.H.	8	8	L.S.P.	6	8
D.C.V.R.	8	10	I.C.L.	8	10
H.V.B.	6	8	B.P.F.	2	10
A.P.S.	6	10	N.R.V.	8	6
M.N.C.	4	10	B.P.F.	8	8
B.B.S.	8	10	I.B.R.S.	4	10
R.G.C.B.	10	10	K.A.C.L.	10	10
T.M.	6	8	J.S.N.	10	10
R.E.	6	10	J.L.B.A.	6	8
E.C.L.	8	10	M.M.S.R.	4	8
S.R.R.V.V.	8	10			
G.B.	4	8			
M.B.	4	2			
V.A.F.G.	2	6			
V.J.L.	6	10			
R.C.V.R.	8	10			
M.S.G.S.	6	10			
C.S.	6	8			
MÉDIA	6,15	8,61	MÉDIA	6,33	8,55
	\pm	\pm		\pm	\pm
	0,37	0,40		0,60	0,35

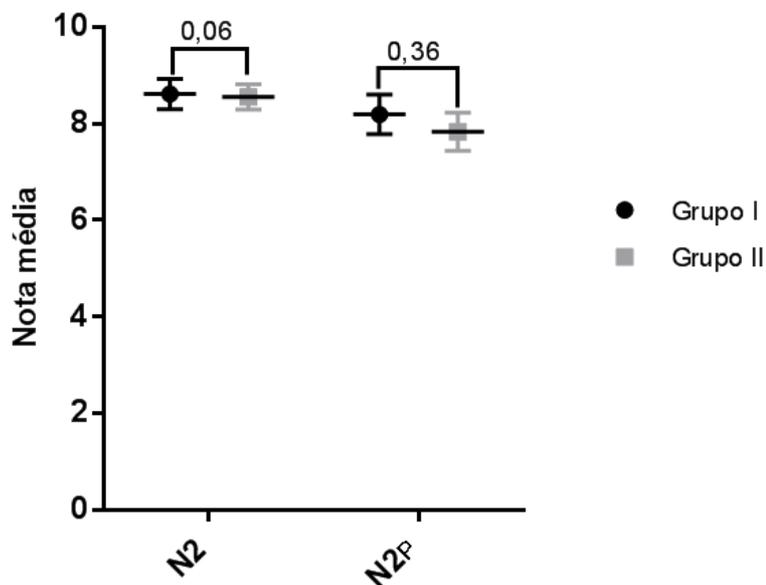
(IES A, 67,0%; IES B, 11,1%; IES C, 10,5%). Além disso, os dados sobre a renda mensal dos alunos das IES estudadas mostram que a maior parte dos alunos das IES A e D apresentam renda mensal entre 3 e 10 salários mínimos (66,5% e 60,0%, respectivamente), enquanto que nas IES B e C esse percentual é menor (55,6% e 31,6%, respectivamente). Dessa forma, a ausência de diferença significativa na IES D pode estar fortemente associada ao nível socioeconômico dos alunos. Além disso, visto que o estudo foi realizado com alunos do 3º e 4º ano do curso de Farmácia, acreditamos que a bagagem educacional desses estudantes, demonstrada através do percentual de estudantes que cursaram todo o ensino médio em escola privada, tenha sido fundamental para o bom desempenho de ambos os grupos.

Conforme discutido anteriormente, as notas N2 foram transformadas de acordo com os pesos atribuídos à importância de cada questão dentro do estudo, e foram denominadas N2_p. Essas notas estão dispostas na Tabela 11.

Tabela 11: Notas N_{2P} dos alunos da IES D com pesos atribuídos às questões. EPM: erro padrão da média; N_{2P}: nota pós-teste ponderada.

Caso 3: Rocurônio			
Grupo I (±EPM)		Grupo II (±EPM)	
Participante	N_{2P}	Participante	N_{2P}
V.S.T.	7	L.C.O.	7
T.F.	10	A.S.B.R.	7
J.L.O.	10	M.T.L.S.	7
L.S.	5	C.B.	7
L.C.	6	L.C.G.	7
A.G.S.	5	C.M.	10
B.B.S.	10	I.M.	10
H.C.C.	10	P.H.D.S.	4
V.H.	7	L.S.P.	7
D.C.V.R.	10	I.C.L.	10
H.V.B.	7	B.P.F.	10
A.P.S.	10	N.R.V.	4
M.N.C.	10	B.P.F.	7
B.B.S.	10	I.B.R.S.	10
R.G.C.B.	10	K.A.C.L.	10
T.M.	7	J.S.N.	10
R.E.	10	J.L.B.A.	7
E.C.L.	10	M.M.S.R.	7
S.R.R.V.V.	10		
G.B.	7		
M.B.	1		
V.A.F.G.	4		
V.J.L.	10		
R.C.V.R.	10		
M.S.G.S.	10		
C.S.	7		
MÉDIA	8,19 ± 0,48	MÉDIA	7,83 ± 0,47

Figura 27: Notas médias N2 e N2_P de ambos os Grupos da Instituição D. As barras verticais internas representam os valores do erro padrão da média (EPM). Os valores indicados nas linhas representam os valores absolutos das diferenças observadas nas médias do Grupo I e Grupo II.



5.4. Medidas de aprendizagem

Os ganhos de Cohen, Hake e Dellwo foram inicialmente calculados para os Grupos I e II considerando as notas N1 e N2 atribuídas para cada participante, com base nas Equações de 1 a 3.

Tabela 12: Ganhos de aprendizagem para os todos os alunos dos Grupos I e II.

Grupos	Ganho de Cohen	Ganho de Hake	Ganho de Dellwo
Grupo I	0,18	0,63	0,70
Grupo II	0,11	0,43	0,54

O Grupo I obteve valores maiores em todos os ganhos de aprendizagem calculados quando comparado aos valores atribuídos ao Grupo II. Isso mostra que as aulas contendo informações visuais, relacionadas com a estrutura molecular dos fármacos apresentados nos casos clínicos, contribuíram para os participantes terem um

desempenho melhor ao responder o questionário. Essa informação corrobora com os dados estatísticos apresentados na seção 5.1. (página 49), onde foi verificado que há diferença significativa entre as notas N1 e N2 dos participantes ($p < 0,0001$) de ambos os grupos avaliados.

A exemplo do anterior, os ganhos de Cohen, Hake e Dellwo foram calculados considerando cada caso clínico, como apresentado na Tabela 13. Novamente, todos os ganhos de aprendizagem para os participantes do Grupo I foram maiores que o Grupo II. Assim, pode-se inferir que a visualização da estrutura química dos fármacos influenciou positivamente na resolução dos casos clínicos.

Contudo, visto que os menores valores de ganhos de aprendizagem foram atribuídos para o caso clínico 2, é possível que este caso clínico não pudesse ser claramente resolvido com a apresentação das estruturas químicas dos fármacos envolvidos. Para que pudéssemos confirmar esta hipótese, seria necessário ter utilizado este caso clínico em outra IES, visto que para a IES onde este caso clínico foi aplicado, fatores de confusão como a falta de interesse dos participantes, poderiam estar relacionados com o baixo resultado observado.

Tabela 13: Ganhos de aprendizagem para os casos clínicos de 1 a 3.

Caso clínico	Grupos	Ganho de Cohen	Ganho de Hake	Ganho de Dellwo
1	Grupo I	0,64	0,86	0,74
	Grupo II	0,28	0,43	0,51
2	Grupo I	0,25	0,34	0,50
	Grupo II	0,15	0,29	0,47
3	Grupo I	0,26	0,73	0,79
	Grupo II	0,22	0,65	0,62

Por fim, foram calculados os ganhos de aprendizagem para cada um dos Grupos das IESs avaliadas utilizando as notas N1 e N2 atribuídas aos alunos e considerando as Equações de 1 a 3, como mostra a Tabela 14.

Tabela 14: Ganhos de aprendizagem para as IESs avaliadas.

IES	Grupos	Ganho de Cohen	Ganho de Hake	Ganho de Dellwo
A	Grupo I	0,64	0,86	0,74
	Grupo II	0,28	0,43	0,51
B	Grupo I	0,25	0,34	0,50
	Grupo II	0,15	0,29	0,47
C	Grupo I	1,27	0,91	0,95
	Grupo II	0,53	0,72	0,85
D	Grupo I	0,26	0,64	0,75
	Grupo II	0,23	0,61	0,53

Em todas as IESs, os ganhos de aprendizagem do Grupo I foram superiores aos ganhos do Grupo II, mostrando que os alunos que foram apresentados a conteúdos visuais relacionados com a química farmacêutica tiveram um desempenho melhor ao responder o questionário.

O Ganho de Cohen (**d**) para a IES A pode ser classificado como um ganho médio para o Grupo I e como um ganho baixo para o Grupo II. Para as IESs B e D, trata-se de um ganho baixo para ambos os grupos. Contudo, cabe destacar a diferença entre os ganhos do Grupo I e do Grupo II da IES B. Esses dados vão ao encontro do que foi anteriormente mencionado em relação ao baixo interesse dos participantes no estudo. Além disso, o Grupo II nessa IES corresponde ao período noturno e o ganho de $d = 0,15$, corresponde ao menor ganho avaliado e corrobora com as justificativas apresentadas no item 5.2. Para a IES D, apesar de serem ganhos baixos, os valores de **d** correspondem a uma das menores diferenças entre todos os ganhos avaliados (diferença

de 0,03), confirmando o alto nível dos alunos em ambos os grupos desta universidade. Convém salientar o ganho de Cohen apresentado pelo Grupo I da IES C, superior a 1. O cálculo de **d** considera que quanto menor o tamanho da amostra (e nesse caso houve a participação de apenas sete alunos), maior o efeito de viés positivo, ou seja, estimar para mais o referido parâmetro (GRISSOM; KIM, 2012).

Apesar dos valores encontrados serem coerentes com o que foi observado dentro de sala de aula, acredita-se que o Ganho de Cohen não é a melhor medida de aprendizagem, pois seu cálculo considera que as populações se aproximem à distribuição normal (GRISSOM; KIM, 2012) e no estudo foi verificado através de teste estatístico (Shapiro-Wilk) que nenhuma das populações estudadas se aproxima à distribuição normal.

Através do Ganho de Hake (**G**) as IES A e C apresentaram ganho alto para o Grupo I ($G > 0,70$). Entretanto, a IES A apresentou ganho médio para o Grupo II ($0,30 < G < 0,70$), enquanto que a IES C apresentou ganho alto também para o Grupo II. A IES B apresentou ganhos baixos para ambos os Grupos ($G < 0,30$), reforçando as justificativas anteriormente apresentadas ao que se refere a falta de interesse dos estudantes durante as atividades, e a IES D apresentou ganhos médios para ambos os grupos. Ressaltamos que apesar de terem sido apresentados ganhos médios, a diferença entre o ganho do Grupo I e do Grupo II nesta IES corresponde a uma das menores diferenças entre todos os ganhos avaliados (diferença de 0,03), reforçando que possivelmente a aula referente à bloqueadores neuromusculares que os alunos estavam tendo no dia da aplicação da Avaliação 1 (A1), favoreceu o bom aproveitamento em ambos os grupos.

O Ganho de Hake (**G**) foi calculado conforme Equação 2 e de acordo com as definições empregadas no estudo de Hake, onde foram consideradas as notas médias do pré-teste e do pós-teste das turmas avaliadas e calculado um **G** com as notas médias da turma (HAKE, 1998). No entanto, durante a execução do presente trabalho foi discutido se ao ser calculado um **G** médio, considerando os ganhos individuais de cada aluno o resultado poderia ter sido diferente.

O estudo de Hake envolveu 6.542 alunos no total, em 62 turmas diferentes (HAKE, 1998), enquanto que o presente estudo avaliou 6 turmas diferentes, totalizando 138 alunos. Diante dessa diferença, neste caso torna-se viável realizar o cálculo de **G** considerando os ganhos individuais de cada aluno, ou seja, caracterizar o ganho individual para ser obtido ao final, um ganho médio de cada um dos grupos avaliados.

Assim, o presente estudo considerou avaliar o Ganho de Hake médio (**G_M**), utilizando as notas individuais (N1 e N2) de cada participante para obter através da Equação 2, os ganhos individuais de cada aluno e só assim, obter o ganho médio de cada um dos grupos avaliados. Os resultados se encontram descritos na Tabela 15.

Tabela 15: Valores de Ganho de Hake e Ganho de Hake médio apresentados pelas IES avaliadas.

IES	Grupo	Ganho de Hake (G)	Ganho de Hake médio (G_M)
A	Grupo I	0,86	0,72
	Grupo II	0,43	0,38
B	Grupo I	0,34	0,22
	Grupo II	0,29	0,15
C	Grupo I	0,91	0,88
	Grupo II	0,72	0,67
D	Grupo I	0,64	0,69
	Grupo II	0,61	0,42

As diferenças observadas estão relacionadas a certas características das populações analisadas. Ao ser calculado dessa forma, todos os resultados de G_M foram inferiores aos valores de G , com exceção do Grupo I da IES D. Essa mudança era previsível, já que em sua maioria os alunos que tiveram pontuações mais baixas no pré-teste tendem a apresentar ganhos maiores, quando comparados aos alunos que já tiveram pontuações altas no pré-teste.

No estudo de Hake, ao serem discutidos erros randômicos do método, é mencionado que a diferença entre os dois métodos de cálculo é de aproximadamente 5% quando $N > 20$ (HAKE, 1998). Já no estudo de Bao, é demonstrado, através de simulações computacionais, que a diferença entre os dois métodos de cálculo está em torno de 10%, quando se considera $N = 100$ e uma distribuição gaussiana (BAO, 2006). No presente estudo, a diferença média entre os dois métodos de cálculo foi de 20%, porém, cabe ressaltar que as populações estudadas variaram entre 7 e 27 alunos, e adicionalmente, nenhum dos grupos avaliados apresentou dados ajustados à distribuição normal. Portanto, a diferença encontrada pode estar relacionada a esses fatos.

O ganho de Dellwo (g) considera tanto o ganho normalizado (G) quanto a perda normalizada (L). Dessa forma, além do cálculo obtido pela Equação 3, é importante discutir os valores obtidos nas Equações 3.a e 3.b apresentados na Tabela 16. Em seu estudo, Dellwo determina três critérios para avaliar a eficácia relativa entre dois cursos, A e B, definidos abaixo (DELLWO, 2010):

- i. A é mais eficaz que B se: $G_A > G_B$ e $\gamma_A L_A \leq \gamma_B L_B$, ou, $G_A \geq G_B$ e $\gamma_A L_A < \gamma_B L_B$
- ii. A e B são igualmente eficazes se: $G_A = G_B$ e $\gamma_A L_A = \gamma_B L_B$
- iii. A e B não são comparáveis se: $G_A > G_B$ e $\gamma_A L_A > \gamma_B L_B$, ou,
 $G_A < G_B$ e $\gamma_A L_A < \gamma_B L_B$

Tabela 16: Valores para Ganho de Dellwo (g), ganhos médios (G) e perdas médias (γL) das IES avaliadas.

IES	Grupo	Ganho de Dellwo (g)	G médio	γL médio
A	Grupo I	0,742	0,741	0,001
	Grupo II	0,516	0,511	0,005
B	Grupo I	0,503	0,508	0,005
	Grupo II	0,471	0,476	0,004
C	Grupo I	0,948	0,952	0,004
	Grupo II	0,848	0,857	0,009
D	Grupo I	0,750	0,749	0,001
	Grupo II	0,528	0,526	0,001

Dessa forma, considerando os critérios adotados por Dellwo e os resultados obtidos, podemos afirmar que nas IES A e C, a introdução de conceitos relacionados aos aspectos químico-farmacêuticos foi mais eficaz e responsável por melhores resultados na resolução dos casos clínicos, já que o Grupo I teve maior ganho médio e menor perda média que o Grupo II. Na IES D, pode se considerar também que as informações químico-medicinais foram mais eficazes na resolução dos casos, pois o Grupo I teve ganhos superiores ao Grupo II, mas teve a mesma perda calculada. Por outro lado, na IES B, os Grupos I e II não são comparáveis, já que o Grupo I teve perda média superior ao Grupo II, apesar de ter apresentando ganho médio também superior.

As medidas de aprendizagem auxiliaram a quantificar o que foi observado na prática em sala de aula. Apesar de serem utilizadas metodologias diferentes, o cálculo dos ganhos de Cohen, Hake e Dellwo demonstrou que a apresentação de elementos relacionados à química farmacêutica contribuiu com a resolução de casos clínicos, mesmo que não tenham sido observadas diferenças significativas entre os Grupos I e II.

6. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir que as informações visuais relacionadas com os aspectos químico-farmacêuticos contribuíram significativamente na interpretação dos casos clínicos apresentados e assim, colaboram para a formação do farmacêutico clínico. Portanto, a disciplina de Química Farmacêutica deve ser considerada essencial para o perfil de formação disposto nas DCN desejado para o farmacêutico egresso.

A avaliação estatística demonstrou que apenas a IES A, que representou 24,6% dos participantes do estudo, apresentou diferença significativa entre a mediana das notas dos Grupos I e II ($p = 0,0025$). As demais IES não apresentaram diferenças significativas, provavelmente devido a fatores relacionados ao interesse ou desinteresse dos alunos.

As medidas de aprendizagem, através do cálculo dos ganhos de Cohen, Hake e Dellwo, demonstraram que a apresentação de informações visuais químico-medicinais aos alunos (Grupo I) contribuiu no momento da tomada de decisão clínica quando comparado com alunos que tiveram acesso a apenas informações relacionadas aos aspectos farmacológicos (Grupo II), e estão alinhados com os resultados obtidos com as análises estatísticas.

7. REFERÊNCIAS

- ALDRED, E. Problems with lipid metabolism. **Pharmacology**, [S.L.], p. 203-208, 2009. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-443-06898-0.00027-x>.
- ALPERS, W. C. The history of the American Pharmaceutical Association. **The Journal of the American Pharmaceutical Association**, v. 1, n. 9, p. 972–992, 1912.
- ARICO, F.; GILLESPIE, H.; LANCASTER, S.; WARD, N.; YLONEN, A.. Lessons in learning gain: insights from a pilot project. **Higher Education Pedagogies**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 249-265, jan. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/23752696.2018.1454845>.
- ATWA, H. S.; AL RABIA, M. W. Self and Peer Assessment at Problem-Based Learning (PBL) Sessions at the Faculty of Medicine, King Abdulaziz University (FOM-KAU), KSA: Students Perception. **Intellectual Property Rights**, Open Access, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 1-6, 2014. OMICS Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.4172/2375-4516.1000118>.
- BAO, L. Theoretical comparisons of average normalized gain calculations. **American Journal Of Physics**, [S.L.], v. 74, n. 10, p. 917-922, out. 2006. American Association of Physics Teachers (AAPT). <http://dx.doi.org/10.1119/1.2213632>.
- BERBEL, N. A. N. As metodologias ativas e a promoção da autonomia de estudantes. **Semina: Ciências Sociais e Humanas**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 25-40, 27 mar. 2011. Universidade Estadual de Londrina. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0383.2011v32n1p25..>
- BERSOT, T. P.; Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia. In: BRUNTON, L. L. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. [S.L.]: Amgh Editora Ltda., 2012. Cap. 31. p. 878–908.
- BRANCO, A. C. C. C.; YOSHIKAWA, F. S. Y.; PIETROBON, A. J.; SATO, M. N. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. **Mediators Of Inflammation**, [S.L.], v. 2018, p. 1-10, 27 ago. 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/9524075>.
- BRAUTBAR, A.; BALLANTYNE, C. M.. Pharmacological strategies for lowering LDL cholesterol: statins and beyond. **Nature Reviews Cardiology**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 253-265, 15 fev. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2011.2>.
- BURKE, J. M.; MILLER, W. A.; SPENCER, A. P.; CRANK, C. W.; ADKINS, L.; BERTCH, K. E.; RAGUCCI, D. P.; SMITH, W. E.; VALLEY, A. W. Clinical Pharmacist Competencies. **Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 806-815, jun. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.28.6.806>.
- CHENG, K. L.; DWYER, P. N.; AMSDEN, G. W. Paradoxical excitation with diphenhydramine in an adult. **Pharmacotherapy**, v. 17, n. 6, p. 1311–4, 1997. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9399617>.
- COHEN, J. The t Test for Means. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences**. 2. ed. New York: LAWRENCE ERLBAUM ASSOCIATES, PUBLISHERS,

1988. p. 19–74.

COLETTA, V. P.; PHILLIPS, J. A.. Interpreting FCI scores: normalized gain, preinstruction scores, and scientific reasoning ability. **American Journal Of Physics**, [S.L.], v. 73, n. 12, p. 1172-1182, dez. 2005. American Association of Physics Teachers (AAPT). <http://dx.doi.org/10.1119/1.2117109>.

CONSELHO FEDERAL DE EDUCAÇÃO. **Parecer nº 287/1969. Currículo mínimo da graduação de Farmácia.** . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<http://mec.cube.callsp.inf.br/static/2015/01/m0VQtgnt8NSAnVE1Hm9oNA.pdf>>. , 1969

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, CFF. **Resolução nº 586 de 29 de agosto.** . Brasil: [s.n.]. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/Resolucao586_13.pdf>. , 2013

CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO. Diretrizes Curriculares Nacionais dos Cursos de Graduação em Farmácia e Odontologia. p. 25, 2001. Disponível em: <<http://portal.mec.gov.br/cne/arquivos/pdf/CES1300.pdf>>.

CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO. **Resolução nº 6, de 19 de outubro.** . [S.l: s.n.]. , 2017

CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO **Resolução Cne/Ces 2, De 19 De Fevereiro De 2002.**, p. 461–468, 2002. Disponível em: <<http://portal.mec.gov.br/cne/arquivos/pdf/CES032002.pdf>>.

COUTINHO, C. P.. A investigação em “meios de ensino” entre 1950 e 1980: expectativas e resultados. **Revista Portuguesa de Educação**, p. 153–174, 2006.

CRIADO, P. R.; CRIADO, R. F. J.; MARUTA, C. W.; MACHADO FILHO, C. d'A.. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 85, n. 2, p. 195-210, abr. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962010000200010>.

CRONE, H. D.. **Paracelsus, the man who defied medicine : his real contribution to medicine and science.** [S.l: s.n.], 2004. <https://trove.nla.gov.au/version/45158366>.

CYRINO, E. G.; TORALLES-PEREIRA, M. L.. Trabalhando com estratégias de ensino-aprendizado por descoberta na área da saúde: a problematização e a aprendizagem baseada em problemas. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 780-788, jun. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2004000300015>.

DAS, J.; FERNANDEZ, J.; SHAH, D.; WILLIAMS, L.; ZAGAAR, M.. Case-based studies in teaching medicinal chemistry in PharmD curriculum: Perspectives of students, faculty, and pharmacists from academia. **Currents in Pharmacy Teaching and Learning**, v. 10, n. 1, p. 85–89, jan. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cptl.2017.09.004>.

DELLWO, D. R.. Course assessment using multi-stage pre/post testing and the components of normalized change. **Journal of the Scholarship of Teaching and Learning**, v. 10, n. 1, p. 55–67, 2010.

DENNY-BROWN, D. Conditioned Reflexes: an Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex. **Nature**, v. 121, n. 3052, p. 662–664, 1 abr. 1928. Disponível em: <<http://www.annalsofneurosciences.org/journal/index.php/annal/article/view/246>>.

DEREK, S.; DONALD, E. L.. The Pharmacy Education: A Historical Perspective. In: FATHELRAHMAN, A.. **Pharmacy Education in the Twenty First Century Beyond**. [S.l.: s.n.], 2018. p. 11–20.

DEWAR, J.; BENNETT, C.; FISHER, M. A.. **The Scholarship of Teaching and Learning**. [S.l.]: Oxford University Press, 2018. v. 1. <http://dx.doi.org/10.1093/oso/9780198821212.001.0001>.

DINIZ, J. P. C.; BARBOSA, J. Á. C.. BEHAVORISMO X HUMANISMO NA APRENDIZAGEM EDUCATIVA. **V Congresso Nacional de Educação**, v. 1, 2018.

DONATI, F.. Onset of action of relaxants. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 35, n. Suppl 1, p. S52–S58, 1988.

DONNER, R. S.; BICKLEY, H.. Problem-based learning in American medical education: an overview. **Bulletin of the Medical Library Association**, v. 81, n. 3, p. 294–298, 1993.

ENDO, A.. A historical perspective on the discovery of statins. **Proceedings of the Japan Academy, Series B**, v. 86, n. 5, p. 484–493, 2010. <https://doi.org/10.2183/pjab.86.484>.

FARUK, M. O. K; DEIMLING, M. J.; PHILIP, A.. Medicinal Chemistry and the Pharmacy Curriculum. **American Journal Of Pharmaceutical Education**, [S.L.], v. 75, n. 8, p. 161-171, 10 out. 2011. American Journal of Pharmaceutical Education. <http://dx.doi.org/10.5688/ajpe758161>.

FERNANDES, J. P. S.. The Importance of Medicinal Chemistry Knowledge in the Clinical Pharmacist's Education. **American Journal Of Pharmaceutical Education**, [S.L.], v. 82, n. 2, p. 106-114, mar. 2018. American Journal of Pharmaceutical Education. <http://dx.doi.org/10.5688/ajpe6083>.

FERREIRA, E. D.; MOREIRA, F. K.. Metodologias Ativas De Aprendizagem: Relatos De Experiências No Uso Do Peer Instruction. **XVII Colóquio Internacional de Gestão Universitária**, p. 1–13, 2017.

FIFER, E. K.. Drugs Affecting Cholinergic Neurotransmission. In: LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 7. ed. [S.L.]: Lippincott Williams & Wilkins., 2013. Cap. 9. p. 309–339.

FONG, C. W.. Statins in therapy: understanding their hydrophilicity, lipophilicity, binding to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase, ability to cross the blood brain barrier and metabolic stability based on electrostatic molecular orbital studies. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 85, p. 661-674, out. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.037>.

FONSECA, F. A. H.. Farmacocinética das estatinas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 85, p. 9-14, out. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2005002400003>.

GAMA, M. P. R.; PELLEGRINELLO, S.; ALONSO, S. S. Q.; COELHO, J. F.; MARTINS, C. F. L.; BIAGINI, G. L. K.. Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses: relato de caso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 49, n. 4, p. 604-609, ago. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302005000400021>.

GILLIARD, V.; DELVAUX B.; RUSSELL K.; DUBOIS, P.E.; Long-lasting potentiation of a single-dose of rocuronium by amikacin: case report. **Acta anaesthesiologica Belgica**, v. 57, n. 2, p. 157-9, 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16916186>.

GOTTMAN, J. M.. Myths and Methods: “Myths about longitudinal research” plus Supplemental questions. In **The analysis of change**. 1. ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1995. p. 544.

GRISSOM, R. J.; KIM, J. J.. **Effect Sizes for Research: Univariate and Multivariate Applications**. Second ed. New York: Routledge, 2012.

HADDAD, A. E.. **A trajetória dos cursos de graduação na área da saúde: 1991-2004**. Brasília: [s.n.], 2006.

HAKE, R. R.. Interactive-engagement versus traditional methods: a six-thousand-student survey of mechanics test data for introductory physics courses. **American Journal Of Physics**, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 64-74, jan. 1998. American Association of Physics Teachers (AAPT). <http://dx.doi.org/10.1119/1.18809>.

HARROLD, M.. Antihyperlipoproteinemics and Inhibitors of Cholesterol Biosynthesis. In: LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 7. ed. [S.L.]: Lippincott Williams & Wilkins., 2013. Cap. 15. p. 815-840.

HIBBS, R; ZAMBON, A.C.. Fármacos que atuam na junção neuromuscular e nos gânglios autônomos. In: BRUNTON, L.L. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. [S.L.]: Amgh Editora Ltda., 2012. Cap. 11. p. 255-275.

HU, Y.; SIECK, D. E.; HSU, W. H.. Why are second-generation H1-antihistamines minimally sedating? **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 765, p. 100-106, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.08.016>.

HUPPES, G. A.. **Causas, potencializadores e consequências de rabdomiólise em militares: Ações e Impactos na Saúde Pública**. 2019. 1689-1699 f. 2019.

INEP - INSTITUTO NACIONAL DE ESTUDOS E PESQUISAS EDUCACIONAIS ANÍSIO TEIXEIRA. Relatório de desempenho de Instituições de Ensino Superior (IES). 2016. <http://enade.inep.gov.br/enade/#!/relatorioIES>.

JONES, P. J. Regulation of cholesterol biosynthesis by diet in humans. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 66, n. 2, p. 438-446, 1 ago. 1997. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/66.2.438>.

KARABEROPOULOS, D.; KARAMANOU, M.; ANDROUTSOS, G. The theriac in antiquity. **The Lancet**, v. 379, n. 9830, p. 1942-1943, maio 2012. Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60846-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60846-0).

KARLIN, A.. Emerging structure of the Nicotinic Acetylcholine receptors. **Nature**

Reviews Neuroscience, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 102-114, fev. 2002. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn731>.

KATZUNG, B. G.. Histamina, serotonina e alcaloides do esporão do centeio (ergot). In: KATZUNG, B. G.; TREVO, A. J. **Farmacologia básica e clínica**. 13. ed. [S.l.]: Amgh Editora Ltda., 2017. Cap. 16. p. 271-293.

KAVALALI, E. T. The mechanisms and functions of spontaneous neurotransmitter release. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 5-16, 19 dez. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3875>.

KUMARI, A.. Cholesterol Synthesis. **Sweet Biochemistry**, [S.L.], p. 27-31, 2018. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-814453-4.00007-8>.

LAMBROS, A.; LAMBROS, M. A. Problem-Based Learning: What and why. **Problem-Based Learning in Middle and High School Classrooms: A Teacher's Guide to Implementation**. 1. ed. Thousands Oaks: Corwin Press, 2004. p. 1–12.

LEITE, L.; ESTEVES, E. Ensino orientado para a Aprendizagem Baseada na Resolução de Problemas na Licenciatura em Ensino da Física e Química. **VIII Congresso Galaico Português de Psicopedagogia**, 2005. , p. 1751–1768.

NELSON, W. L.. Antihistamines and Related Antiallergic and Antiulcer Agents. In: LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 7. ed. [S.L.]: Lippincott Williams & Wilkins., 2013. Cap. 32. p. 1045–1072.

LIMA; B. Z. C. L.; PEIXOTO, S. P. L. Teoria Humanista: Carl Rogers e a Educação. **Cadernos de Graduação - Ciências Humanas e Sociais**, p. 161–171, maio 2018.

LIMA, E. S.; COUTO, R. D.. Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 169-178, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442006000300005>.

LOUREIRO, L.; GAMEIRO, M.. Interpretação crítica dos resultados estatísticos: para lá da significância estatística. **Revista de Enfermagem Referência**, [S.L.], v. , n. 3, p. 151-162, 1 mar. 2011. Health Sciences Research Unit: Nursing. <http://dx.doi.org/10.12707/riii1009>.

LUO, J.; YANG, H.; SONG, B.. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 225-245, 17 dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41580-019-0190-7>.

MAGALHÃES, M. E. C.. Mecanismos de rabiólise com as estatinas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 85, p. 42-44, out. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2005002400011>.

MEISTELMAN, C.; PLAUD, B.; DEBAENE, B.. How to optimize neuromuscular blockade in ambulatory setting? **Current Opinion in Anaesthesiology**, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 714-719, dez. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/aco.0000000000000798>.

MESSAGE, C. P.; MARQUES, A. P. A. Z.; GITAHY, R. R. C.; SOUSA, S. O.;

TERÇARIOL, A. A. de L.. PEER INSTRUCTION: metodologia ativa de ensino e aprendizagem e suas ferramentas de interatividade gratuitas. **Colloquium Humanarum**, [S.L.], v. 14, n. , p. 644-650, 15 dez. 2017. Associação Prudentina de Educação e Cultura (APEC). <http://dx.doi.org/10.5747/ch.2017.v14.nesp.001005>.

MIOT, H. A.. Avaliação da normalidade dos dados em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 88-91, jun. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.041117>.

MITRE, S. M.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; GIRARDI-DE-MENDONÇA, J. M.; MORAIS-PINTO, N. M.; MEIRELLES, C. A. B.; PINTO-PORTO, C.; MOREIRA, T.; HOFFMANN, L. M. A.. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem na formação profissional em saúde: debates atuais. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 2133-2144, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232008000900018>.

MOREIRA, M. A.. Teorias behavioristas antigas - Watson, Guthrie, Thorndike e Hull. **Teorias de Aprendizagem**. 1. ed. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária LTDA., 1942. p. 19–34.

MULTHAUF, R.. Medical chemistry and “The Paracelsians”. **Bulletin of the history of medicine**, v. 28, n. 2, p. 101–26, 1954. <https://www.jstor.org/stable/44443840>.

NASCIMENTO, J. F. C. G. do; GIL JUNIOR, L. A.; PASQUALUCCI, C. A.; JACOB FILHO, W.. Aterosclerose: diagnóstico macroscópico nas autópsias. **Diagnóstico & Tratamento**, São Paulo, v. 18, n. 2, p. 65-68, 2013. <http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n2/a3605.pdf>.

NETO, O. S.; MELO, U. A. de. Behaviorismo, Humanismo E Cognitivismo: Implicações Com A Educação Escolar. **V Congresso Nacional de Educação**, 2018.

NISSEN, J. M. et al. A comparison of Hake’s g and Cohen’s d for analyzing gains on concept inventories. **Physical Review Physics Education**, v. 14, p. 1–19, 2018.

NUNES, A. I. B. L.; SILVEIRA, R. N.. **Psicologia em Aprendizagem**. 3ª ed. Fortaleza: Editora da Universidade Estadual do Ceará – EdUECE, 2015.

OLIVEIRA, M. R. et al. As Contribuições Da Teoria Piagetiana Para O Processo De Ensino- Aprendizagem. **Anais VIII Fórum Internacional de Pedagogia - FIPED**, p. 1–9, 2016.

OLIVEIRA, S. A. A. A.; SCACCHETTI, F. A. P. Medida de estilos de aprendizagem para o ensino fundamental. **Psicologia Escolar e Educacional**, v. 20, n. 1, p. 127–136, 2016.

OPAS/OMS BRASIL. **Doenças cardiovasculares**. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096.

PASSANI, M. B.; BLANDINA, P.. Histamine receptors in the CNS as targets for therapeutic intervention. **Trends in Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 242-249, abr. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2011.01.003>.

PAZINATO, M. S.; BRAIBANTE, M. E. F.. O estudo de caso como estratégia

metodológica para o ensino de química no nível médio. **REVISTA CIÊNCIAS & IDEIAS**, v. 5, n. 2, p. 1–18, 2014.

PIAGET, J. **THE ORIGINS OF INTELLIGENCE IN CHILDREN**. First ed. Londres: Routledge & Kegan Paul., 1936.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HERDERSON, G.. Aterosclerose e metabolismo de lipoproteínas. In: **Rang & Dale: Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2011. Cap. 23. p. 285–293.

ROBERTS, W. C.. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. **American Heart Journal**, [S.L.], v. 130, n. 3, p. 580-600, set. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90369-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(95)90369-0).

ROCHA, H. M.; LEMOS, W. M. Metodologias ativas: do que estamos falando? Base conceitual e relato de pesquisa em andamento. **IX Simpósio Pedagógico e Pesquisas em Comunicação**, p. 1–12, 2014.

RODRIGUES, M. E. Behaviorismo: Mitos, Discordâncias, Conceitos e Preconceitos. **Educere et Educare Revista de Educação**, v. I, n. 2, p. 141–164, 2006.

ROSS, R.. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 2, p. 115–126, 14 jan. 1999. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>.

SCHMIDT, E.. Paracelsus and the Paragranum: essay of a new Medicine? **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.], v. 29, p. 1-7, 2019. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20190016>.

SETIAWAN, A. R. What is the Best Way to Analyze Pre–Post Data?. Disponível em: <edarxiv.org/h4e6q>.

SILVA; G. L. C.. A Teoria De Aprendizagem De Bruner E O Ensino De Ciências. **Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar**, v. 21, n. 3, p. 13–25, 2017.

SILVA, H. L.; OLIVEIRA, N. V. B.; SOLER, O. Análise de metanálises e ensaios clínicos relativos à utilização de estatinas em doenças cardiovasculares. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 107-119, fev. 2016. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232016000400013>.

SIMON, J.. **Chemistry, pharmacy and revolution in France, 1777–1809, Science, Technology and Culture, 1700–1945**. VI ed. [S.l: s.n.], 2005.

SIMONS, F. E. R.. Advances in H1-Antihistamines. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 351, n. 21, p. 2203-2217, 18 nov. 2004. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra033121>.

SINGER, J. D.; WILLETT, J. B. A Framework fo Investigation Change over Time. **Applied Longitudinal Data Analysis**. 1. ed. New York: Oxford University Press, 2003. p. 672.

SKINNER, B. F. Operant Behavior. **Science and Human Behavior**. New York: Macmillan, 1953. p. 59–90.

SOBRAL, F. R.; CAMPOS, C. J. G.. Utilização de metodologia ativa no ensino e assistência de enfermagem na produção nacional: revisão integrativa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 208-218, fev. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-62342012000100028>.

SOKOLL, M. D.; GERGIS, S. D.. Antibiotics and Neuromuscular Function. **Anesthesiology**, v. 55, n. 2, p. 148–159, 1981.

SONNEDECKER, G.. **Kremers and Urdang's history of pharmacy**. 4. ed. [S.l.]: The American Institute of the History of Pharmacy, 1986.

SOREQ, H.; SEIDMAN, S.. Acetylcholinesterase — new roles for an old actor. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 294-302, abr. 2001. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/35067589>.

STEWART, J.; STEWART, G.. Correcting the Normalized Gain for Guessing. **The Physics Teacher**, [S.L.], v. 48, n. 3, p. 194-196, mar. 2010. American Association of Physics Teachers (AAPT). <http://dx.doi.org/10.1119/1.3317458>.

SUESS, R. C.; LEITE, C. M. C.. Paulo Freire e Humanismo em Educação: contribuições a partir de uma perspectiva geográfica. **Revista Geosaberes**, v. 8, n. 16, p. 94–105, 2017.

TABAS, I.. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 36-46, 4 dez. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2675>.

THURMOND, R. L.; GELFAND, E. W.; DUNFORD, P. J. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. **Nature Reviews Drug Discovery**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 41-53, jan. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2465>.

TOBIAS, J. D.. Neuromuscular Blocking Agents. **Pediatric Critical Care**, [S.L.], p. 1638-1653, 2011. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-07307-3.10122-3>.

TOLEDO, L. H. L. A. de S. S.; LAGE, F. de C.. O Peer Instruction e as Metodologias Ativas de Aprendizagem: relatos de uma experiência no Curso de Direito. **Direito, educação, ensino e metodologia jurídica**, p. 375–390, nov. 2013.

URICK, B. Y.; MEGGS, E. M.. Towards a Greater Professional Standing: Evolution of Pharmacy Practice and Education, 1920–2020. **Pharmacy (Basel)**, v. 7, n. 3, p. 98, 2019.

VALDEVINO, A. M.; BRANDÃO, H. A.; CARNEIRO, J. S.; SANTOS, I. A. T. dos; SANTANA, W. J. P. de.. Caso para ensino como metodologia ativa em administração. **Revista Pensamento Contemporâneo em Administração**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 1-12, 23 ago. 2017. Departamento de Empreendedorismo e Gestao da UFF. <http://dx.doi.org/10.12712/rpca.v11i3.1006>

VYGOTSKY, L. S. **Mind and society: The development of higher mental processes**. 1. ed. London: [s.n.], 1978.

WARD, N. C.; WATTS, G. F.; ECKEL, R. H. Statin Toxicity. **Circulation Research**, [S.L.], v. 124, n. 2, p. 328-350, 18 jan. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer

Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.118.312782>.

WATSON, J. B. **Behavior: An introduction to comparative psychology**. Philadelphia: [s.n.], 1914.

WATSON, J. B. Clássico traduzido: a psicologia como o behaviorista a vê. **Temas em Psicologia**, Ribeirão Preto , v. 16, n. 2, p. 289-301, 2008. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-389X2008000200011&lng=pt&nrm=iso.

WERMUTH, C. G.; GANELLIN, C. R.; LINDBERG, P.; MITSCHER, L. A.. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). **Pure And Applied Chemistry**, [S.L.], v. 70, n. 5, p. 1129-1143, 1 jan. 1998. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1351/pac199870051129>.

WHITE, C. M. A Review of the Pharmacologic and Pharmacokinetic Aspects of Rosuvastatin. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. 9, p. 963–970, 2002.

YANAI, K.. Anticholinergic activity of antihistamines. **Clinical Neurophysiology**, [S.L.], v. 123, n. 4, p. 633-634, abr. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.005>.

ZAVOD, R .M.; KNITTEL, J. J..Drug Design and Relationship of Functional Groups to Pharmacologic Activity. In: LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 7. ed. [S.L.]: Lippincott Williams & Wilkins., 2013. Cap. 2. p. 29-60.

ZUNIC, L.; SKRBO, A.; DOBRACA, A.. Historical Contribution of Pharmaceutics to Botany and Pharmacognosy Development. **Materia Socio Medica**, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 291-300, 2017. ScopeMed Publishing. <http://dx.doi.org/10.5455/msm.2017.29.291-300>.

APÊNDICES

APÊNDICE A: Questionário relacionado ao primeiro relato (rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses).

Paciente M.R.A., 71 anos, sexo feminino, foi admitida no pronto-socorro com quadro de fadiga e mal-estar. Durante a anamnese foi referida queda do mesmo nível há 10 dias, sem trauma, mas piorando uma dor muscular já existente há alguns dias em região de coxas e quadril. Apresentou piora progressiva do quadro, com dificuldade de deambulação e, além disso, relatou urina de coloração amarronzada.

Apresentava um índice de massa corpórea de 29,7Kg/m², portanto acima do peso. Estava em uso de ácido acetilsalicílico 100mg/dia, atenolol 50mg/dia anlodipino 10mg/d e sinvastatina 80mg/dia. A estatina foi usada por 2 anos na dose 20mg/d e havia sido aumentada há 6 meses para 40mg/d, pois o LDL permanecia com valores entre 190 e 220mg/dL. Como o LDL permanecia alto, entre 150 e 170mg/dL e a paciente tinha aterosclerose difusa, a sinvastatina foi novamente aumentada de 40 para 80mg há cerca de 40 dias.

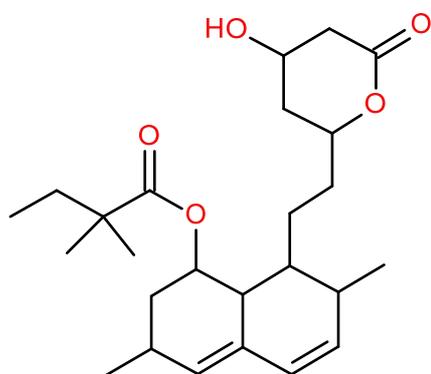
Os exames realizados na admissão identificaram: ureia: 406mg/dL (VALOR DE REFERÊNCIA: 15 A 45mg/dL); creatinina: 8,98mg/dL (VALOR DE REFERÊNCIA: 0,5 A 1,1mg/dL); CPK: 13.000U/L (VALOR DE REFERÊNCIA: 22 A 199 U/L); AST: 372 U/L (VALOR DE REFERÊNCIA: até 31 U/L), ALT: 38 U/L (VALOR DE REFERÊNCIA: até 31 U/L); exame de urina POSITIVO para mioglobina.

Com base no caso apresentado, responda:

1. Considerando o quadro de rabdomiólise apresentado pela paciente, quais dos medicamentos ou interações medicamentosas podem estar associados à ocorrência deste evento adverso grave?
 - a) Ácido acetilsalicílico + atenolol
 - b) Atenolol
 - c) Anlodipino + ácido acetilsalicílico
 - d) Sinvastatina**

2. Como farmacêutico(a) clínico(a) da Equipe Multidisciplinar, qual sua conduta imediata após avaliar a condição clínica crítica que a paciente deu entrada na instituição?
 - a) Descontinuar o uso da sinvastatina.**
 - b) Suspender o atenolol.
 - c) Trocar a anlodipino por verapamil.
 - d) Aumentar a dose do ácido acetilsalicílico.

3. Com base nas informações físico-químicas apresentadas, qual característica está mais fortemente associada com os resultados alterados nos exames realizados na admissão da paciente?

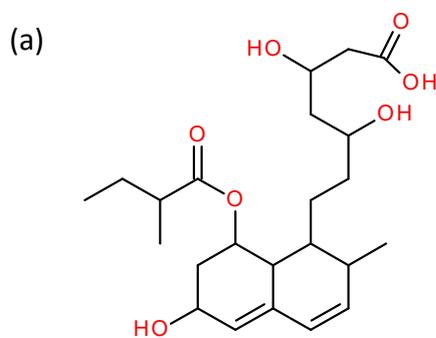


Simvastatina

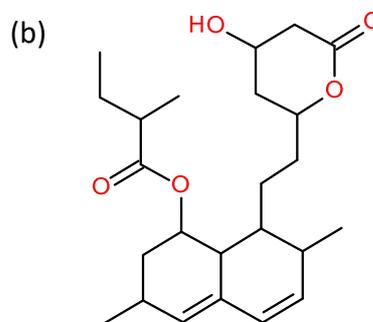
pKa: 14,91
 Log P: 4,46
 Ponto de fusão: 135-138 °C
 Peso molecular: 418,57

- a) Acidez
b) Lipofilicidade
 c) Taxa de ligação à albumina.
 d) Volume molecular

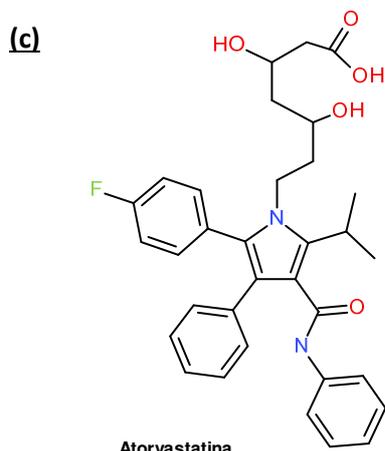
4. Considerando que o tempo de meia vida plasmático da simvastatina é curto (aproximadamente 3h) e, portanto, sua administração deve ser realizada preferencialmente à noite, qual a melhor alternativa terapêutica a fim de possibilitar que a administração do medicamento seja realizada em qualquer horário do dia?



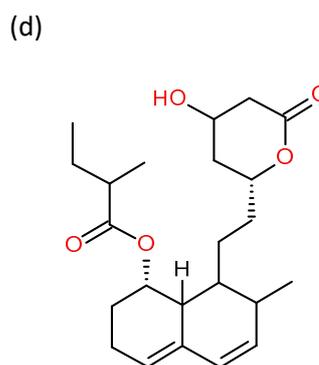
Pravastatina



Lovastatina

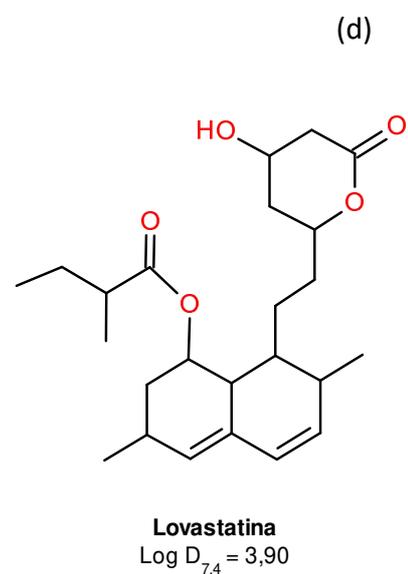
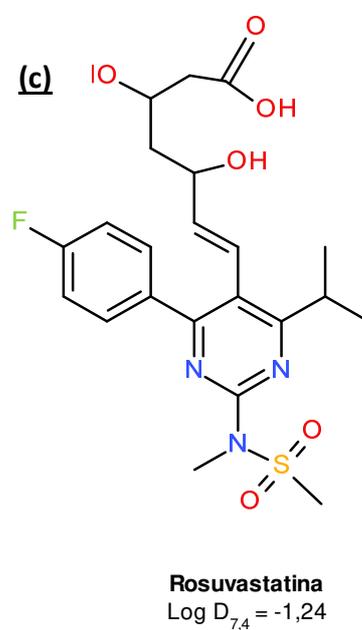
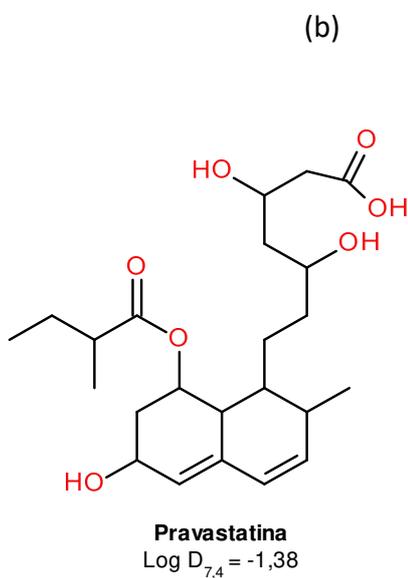
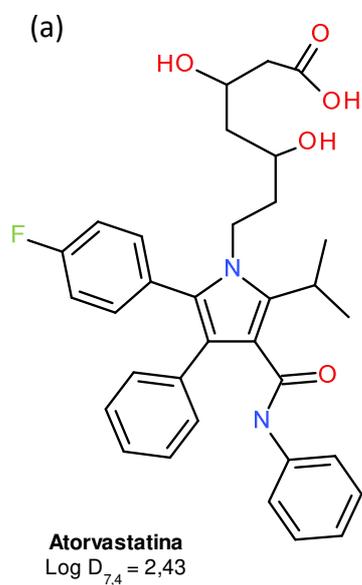


Atorvastatina



Mevastatina

5. Como farmacêutico(a) clínico(a) da Equipe Multidisciplinar, quais das opções terapêuticas abaixo seriam mais indicadas para a paciente a fim de evitar a ocorrência de eventos adversos, com meia vida mais longa?



APÊNDICE B: Questionário relacionado ao segundo relato (excitação com o uso de difenidramina em adulto).

Paciente de 46 anos, sexo feminino, diagnosticada com câncer de mama com metástase pulmonar iniciou seu primeiro ciclo com paclitaxel. Como pré-medicação foram administrados: 50 mg de ranitidina em infusão intravenosa durante 10 minutos, 50 mg de difenidramina lentamente *in bolus* (administração diretamente na veia), 10 mg de dexametasona lentamente *in bolus* e 20 mg de ondansetrona em infusão intravenosa durante 20 minutos.

Cerca de 10 minutos após iniciar com as pré-medicações, foi observado que a paciente estava agitada, porém sem relatos de tremores ou confusão. Dessa forma, todas as pré-medicações e a quimioterapia foram administradas.

A paciente relatou que estava se sentindo bem antes de receber as pré-medicações. Porém, após recebê-las, sentiu-se como se não pudesse permanecer sentada, sentindo-se melhor ao ficar de pé e deambular (caminhar). Ela relatou ainda que durante todo o período de infusão da quimioterapia (3h) ela andou pelo quarto e no corredor. Ainda segundo seu relato, a agitação começou a diminuir com o fim da quimioterapia e ao chegar a sua casa, conseguiu adormecer e acordou sem agitação.

No mês seguinte, antes do segundo ciclo de quimioterapia, a paciente recebeu as mesmas pré-medicações, com exceção da difenidramina que foi substituída por 50 mg de hidroxizina via intramuscular. Não foram observados sinais de agitação e a paciente não sentiu necessidade em ficar de pé e deambular.

Com base no caso apresentado, responda:

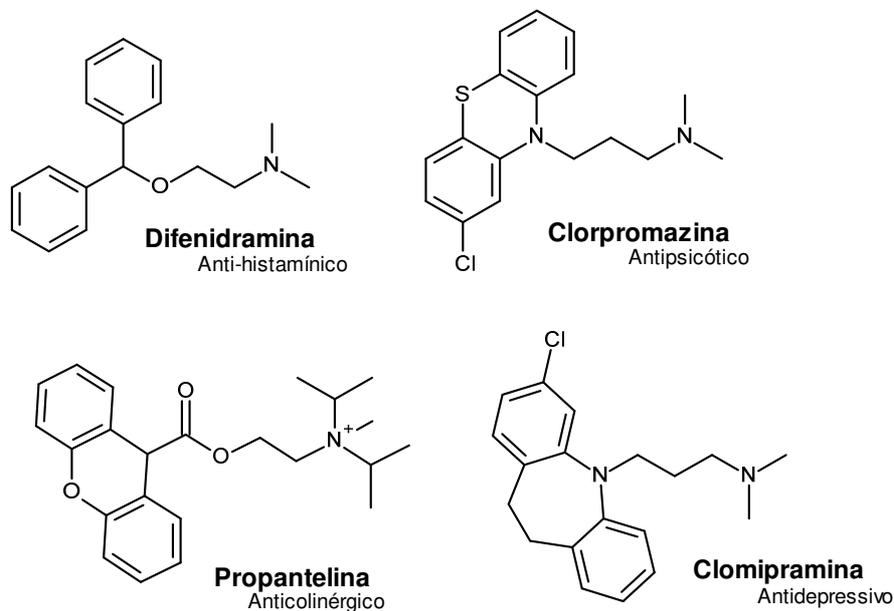
1. Considerando que o caso foi diagnosticado como acatisia (agitação), qual dos fármacos utilizados na pré-medicação pode estar relacionado aos sintomas relatados?
 - a) Ranitidina
 - b) Difenidramina**
 - c) Dexametasona
 - d) Ondansetrona

2. Como farmacêutico da equipe multidisciplinar da instituição, você explicaria aos demais colegas que, do ponto de vista farmacocinético, a hidroxizina não causou o efeito de acatisia (agitação) na paciente, pois:
 - a) Atravessa mais lentamente a barreira hematoencefálica devido o aumento em sua hidrofiliçidade.**
 - b) Possui menor peso molecular e, com isso, maior facilidade em se ligar aos receptores.
 - c) Apresenta maior ligação às proteínas plasmática e conseqüentemente, maior distribuição.

d) Em pH ácido não sofre ionização e, portanto, apresenta um aumento em sua absorção.

3. Considerando que a substituição da difenidramina por hidroxizina também pode ser explicada devido aos aspectos farmacodinâmicos, a ausência de acatisia (agitação) ocorreu, pois:
- a) A difenidramina apresenta interação medicamentosa com o paclitaxel.
 - b) A difenidramina promoveu dessensibilização do receptor.
 - c) A hidroxizina é mais seletiva para os receptores H1.**
 - d) A hidroxizina foi administrada via muscular.

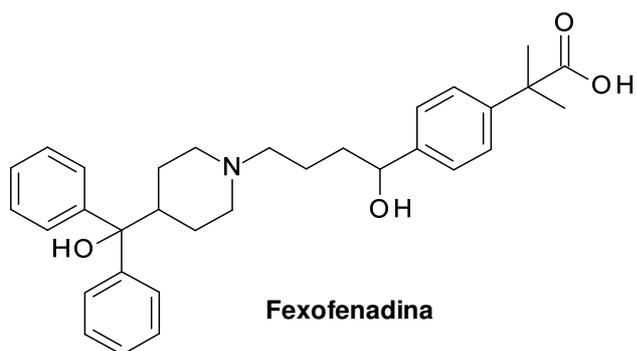
4. Observando as estruturas abaixo, é possível afirmar que o efeito de acatisia (agitação) ocorreu, pois:



a) A difenidramina apresenta excessiva atividade anticolinérgica.

- b) A difenidramina não apresenta efeitos antiespasmódicos.
- c) A difenidramina é um potente antidepressivo.
- d) A difenidramina não interage com receptores dopaminérgicos.

5. Com base na estrutura da fexofenadina apresentada abaixo, você acredita que esse fármaco seria capaz de atravessar a barreira hematoencefálica?



- a) Sim, pois se trata de um anti-histamínico.
- b) Não, pois apresenta muitos grupos polares em sua estrutura.**
- c) Sim, pois apresenta muitos grupos polares em sua estrutura.
- d) Não, pois não é seletivo para receptores H1.

APÊNDICE C: Questionário relacionado ao terceiro relato (potenciação de longa duração de uma única dose de rocurônio com ampicilina).

Paciente de 62 anos, sexo feminino, submetida a uma cirurgia de artrodese lombar. A cirurgia ocorreu sob anestesia geral induzida com 200 mg de propofol, 25 µg de sufentanila, 45 mg de cetamina, 40 mg de rocurônio e foi mantida com desflurano. Como profilaxia antimicrobiana, foram administrados 2 g de cefazolina. Após 140 minutos, não havia resíduos de bloqueio neuromuscular (BNM) e dez minutos depois, pode ser feita a retirada da ventilação mecânica com segurança.

Após um mês a paciente foi submetida a uma nova cirurgia devido uma infecção no local da cicatriz, recebendo assim, 10 dias de amoxicilina-clavulanato antes da cirurgia. O novo procedimento ocorreu sob anestesia geral induzida pelos mesmos fármacos utilizados anteriormente, inclusive com os 40 mg de rocurônio e mantida com propofol e sufentanila. Após a recuperação anestésica, a paciente recebeu ampicilina, paracetamol e tramadol, e o bloqueio neuromuscular muscular reapareceu por completo. O bloqueio só foi revertido após 4h com o uso de neostigmina e glicopirrolato. Só assim a paciente pode ter a ventilação mecânica retirada com segurança.

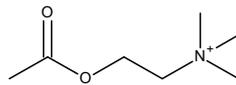
Com base no caso apresentado, responda:

1. Qual a importância do bloqueador neuromuscular utilizado na cirurgia?
 - a) Controlar a dor do paciente
 - b) Impedir contrações musculares**
 - c) Causar efeito tranquilizante
 - d) Ser adjuvante na terapia antimicrobiana

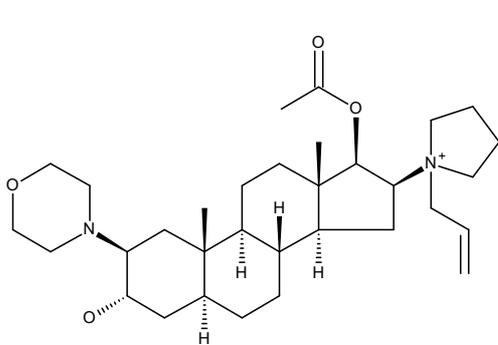
2. Considerando o caso clínico apresentado e com base nos seus conhecimentos, qual o último músculo a sofrer ação do bloqueio neuromuscular?
 - a) Musculatura da face
 - b) Musculatura do tórax
 - c) Diafragma**
 - d) Musculatura dos membros

3. O bloqueador neuromuscular age na musculatura esquelética, pois:
 - a) Impede a liberação de acetilcolina
 - b) Aumenta a entrada de sódio no músculo
 - c) Impede o deslizamento da actina sobre a miosina nas células musculares
 - d) Liga-se aos receptores colinérgicos nicotínicos, impedindo a ligação da acetilcolina**

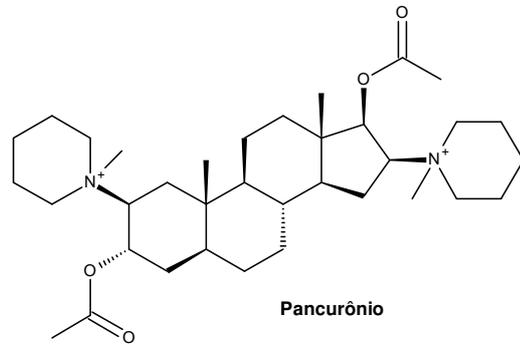
4. Com base nas imagens apresentadas abaixo, pode-se dizer que os fármacos listados são classificados como bloqueadores neuromusculares, pois:



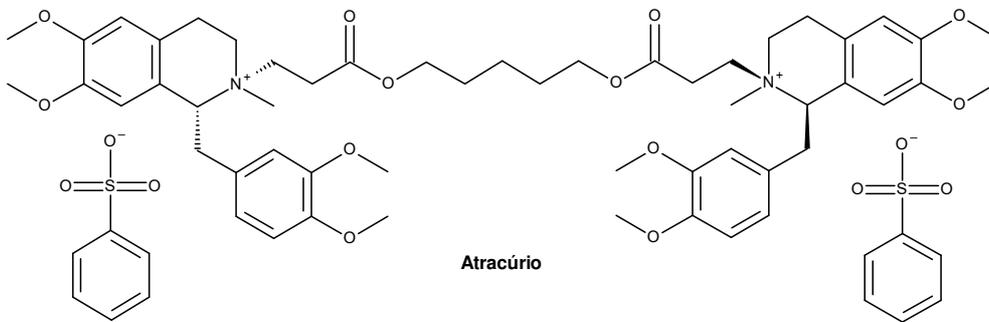
Acetilcolina



Rocurônio



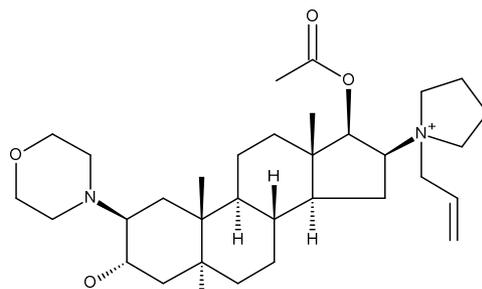
Pancurônio



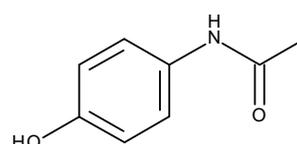
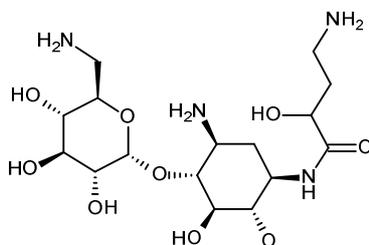
Atracúrio

- a) São estruturas volumosas
- b) São altamente lipossolúveis
- c) Assemelham-se a duas moléculas de acetilcolina**
- d) Apresentam tempo de meia vida curto

5. Considerando o bloqueador neuromuscular utilizado (rocurônio) e os demais medicamentos utilizados no segundo procedimento cirúrgico, qual deles você associaria a uma potencial interação medicamentosa?



Rocurônio

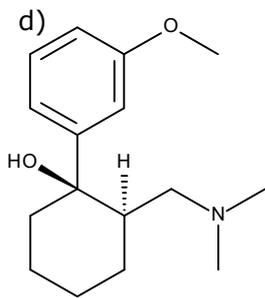


Paracetamol

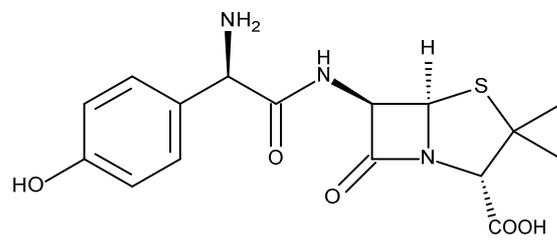
a)

b)

c)



Tramadol



Amoxicilina

APÊNDICE D: Aula relacionada à aterosclerose aplicada ao Grupo I.

ATEROSCLEROSE

Conteúdo integrante do projeto
**A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL
 NA FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO: UM ESTUDO
 SISTEMÁTICO UTILIZANDO A METODOLOGIA DE GANHO DE
 HAKE**

Aluna: Fernanda D. Lustoza
 Orientador: Prof. Dr. João Paulo S. Fernandes

Aterosclerose

- Placa de aterosclerose: depósitos irregulares de lipídeos que se acumulam nas artérias de médio e grande porte, levando a um fluxo sanguíneo reduzido ou bloqueado (com desprendimento da placa).

Fatores de risco modificáveis para doença aterosclerótica:

- Hipertensão;
- Diabetes mellitus;
- Tabagismo;
- Sedentarismo;
- Alimentação;
- Elevação do colesterol com lipoproteína de baixa densidade (LDL);
- Redução do colesterol com lipoproteína de alta densidade (HDL).

Aterosclerose

- Processo inflamatório na íntima dos vasos sanguíneos;
- Oxidação do LDL;
- "Transporte reverso de colesterol" → HDL;
- Formação de células espumosas.

Colesterol - Absorção

- Lipídeos e colesterol são transportados na corrente sanguínea como complexos de lipídeos + proteínas → lipoproteínas.

Tipo	Lipoproteína ativada	Colesterol	Triglicérides
I	Quilomícrons	+	+++
II	LDL	+++	++
III	LDL + VLDL	+++	+++
IV	VLDL	++	+++
V	VLDL	+	+++
VI	Quilomícrons + VLDL	+	+++

Colesterol

- Substância endógena;
- Precursor de diversos hormônios;

Colesterol - Biossíntese

- A síntese de colesterol ocorre no citosol e no retículo endoplasmático de todas as células nucleadas do organismo, principalmente dos hepatócitos, a partir da acetil-CoA.

Estatinas – Mecanismo de ação

- Estatinas: inibidoras da HMG-CoA redutase (etapa limitante na síntese do colesterol).

↓ Síntese hepática de colesterol;
 ↑ expressão dos receptores de LDL;
 ↑ a remoção de LDL do plasma para hepatócitos.

Estatinas – Tipo I

- Sinvastatina, lovastatina e pravastatina: inibidores competitivos, específicos e reversíveis da HMG-CoA;

Interações com o receptor

Estatinas – Tipo II

- Atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina e fluvastatina são inibidores de ação prolongada.

Interações com o receptor

Estatinas - Farmacocinética

- Após administração oral, a absorção intestinal varia entre 30 e 85%;
- As estatinas do tipo I devem ser administradas à noite, para reduzir o pico matinal de síntese de colesterol;
- Já as estatinas do tipo II podem ser administradas em qualquer horário (↑ T_{1/2}).

	Fármaco	Biodisponibilidade oral (%)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	Tempo de meia vida (T _{1/2})
Estatinas Tipo I	Sinvastatina	5	95	1 - 3h
	Lovastatina	5	> 95	2 - 4h
	Pravastatina	17	43 - 55	2 - 3h
Estatinas Tipo II	Atorvastatina	12-14	98	13 - 30h
	Rosuvastatina	20	88	19h
	Fluvastatina	20-30	98	0,5 - 3,0h

Estatinas – Eventos Adversos

- Rabdomiólise: lesão muscular → liberação de mioglobina (proteína) no sangue → sobrecarga renal → mioglobinúria ("urina Coca-Cola").

Estatinas – Eventos Adversos

Estatinas hidrofílicas: Atorvastatina (Log P_{ow} = 2.42), Rosuvastatina (Log P_{ow} = 1.85)

Estatinas lipofílicas: Sinvastatina (Log P_{ow} = 4.48), Lovastatina (Log P_{ow} = 3.98)

APÊNDICE E: Aula relacionada à aterosclerose aplicada ao Grupo II.

ATEROSCLEROSE

Conteúdo integrante do projeto
**A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL
 NA FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO: UM ESTUDO
 SISTEMÁTICO UTILIZANDO A METODOLOGIA DE GANHO DE
 HAKE**

Aluna: Fernanda D. Lustoza
 Orientador: Prof. Dr. João Paulo S. Fernandes

Aterosclerose

- **Placa de atheroma:** depósitos irregulares de lipídeos que se acumulam nas artérias de médio e grande porte, levando a um fluxo sanguíneo reduzido ou bloqueado (com desprendimento da placa).

Fatores de risco modificáveis para doença aterosclerótica:

- Hipertensão;
- Diabetes mellitus;
- Tabagismo;
- Sedentarismo;
- Alimentação;
- Elevação do colesterol com lipoproteína de baixa densidade (LDL);
- Redução do colesterol com lipoproteína de alta densidade (HDL).

Aterosclerose

- Processo inflamatório na íntima dos vasos sanguíneos;
- Oxidação do LDL;
- Formação de células espumosas;
- "Transporte reverso de colesterol" → HDL.

Normal coronary artery
Atherosclerosis
Atherosclerosis with blood clot

Colesterol - Absorção

- Lipídeos e colesterol são transportados na corrente sanguínea como complexos de lipídeos + proteínas → *lipoproteínas*.

Classificação de lipoproteínas

Tipo	Lipoproteína elevada	Colesterol	Triglicéridos
I	Quilomícrons	++	+++
II	LDL	+++	++
III	LDL + VLDL	++	++
IV	VLDL	++	+++
V	Quilomícrons + VLDL	+	+++

Colesterol

- Substância endógena;
- Precursor de diversos hormônios;

Colesterol - Biossíntese

A síntese de colesterol ocorre no citosol e no retículo endoplasmático de todas as células nucleadas do organismo, principalmente dos hepatócitos, a partir da acetil-CoA.

Estatinas – Mecanismo de ação

- Estatinas: inibidoras da HMG-CoA redutase (etapa limitante na síntese do colesterol).

↓ Síntese hepática de colesterol ;
↑ expressão dos receptores de LDL;
↑ a remoção de LDL do plasma para hepatócitos.

Estatinas – Tipos

- Tipo I:** Simvastatina, lovastatina e pravastatina: inibidores competitivos, específicos e reversíveis da HMG-CoA;
- Tipo II:** Atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina e fluvastatina são inibidores de ação prolongada.

Estatinas - Farmacocinética

- Após administração oral, a absorção intestinal varia entre 30 e 85%;
- As estatinas do tipo I devem ser administradas à noite, para reduzir o pico matinal de síntese de colesterol;
- Já as estatinas do tipo II podem ser administradas em qualquer horário (↑ T_w).

	Fármaco	Biodisponibilidade oral (%)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	Tempo de meia vida (T _{1/2})
Estatinas Tipo I	Simvastatina	5	95	1 - 3h
	Lovastatina	5	> 95	2 - 4h
	Pravastatina	17	43 - 55	2 - 3h
Estatinas Tipo II	Atorvastatina	12-14	98	13 - 30h
	Fluvastatina	20-30	98	0,5 - 3,0h
	Rosuvastatina	20	88	19h

Estatinas – Eventos Adversos

- Rabdomiólise: lesão muscular → liberação de mioglobina (proteína) no sangue → sobrecarga renal → mioglobinúria ("urina Coca-Cola").

Estatinas – Eventos Adversos

Estatinas hidrofílicas

Estatinas lipofílicas

APÊNDICE F: Aula relacionada aos antialérgicos aplicada ao Grupo I.

ANTI-ALÉRGICOS

Conteúdo integrante do projeto
**A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL
 NA FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO: UM ESTUDO
 SISTEMÁTICO UTILIZANDO A METODOLOGIA DE GANHO DE
 HAKE**

Aluna: Fernanda D. Lustoza
 Orientador: Prof. Dr. João Paulo S. Fernandes

Histamina

- Armazenada nos mastócitos;
- Quatro tipos de receptores: H₁, H₂, H₃ e H₄;
- Envolvida, principalmente, com a alergia.

Resposta alérgica

- Primeira exposição (sensibilização) ao alérgeno: linfócitos B produzem anticorpos, especificamente IgE, que preparam o sistema imunológico para um próximo encontro com o alérgeno;
- Em uma segunda exposição, o alérgeno se ligará aos anticorpos IgE nos mastócitos e liberará **histamina**, resultando em sintomas alérgicos.

Anti-histamínicos

- **Função:** competir com a histamina no receptor H₁ e, assim, bloquear o efeito da histamina eliminando os efeitos alérgicos.

Anti-histamínicos - Histórico

- Moléculas descobertas ao acaso que carregam em sua estrutura efeitos relacionados com a falta de especificidade.

Anti-histamínicos – 1ª Geração

- **Características:** Os principais efeitos adversos incluem **sedação, sonolência e diminuição da capacidade cognitiva.**

Anti-histamínicos – 1ª Geração

• **Características:** efeitos em receptores colinérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos → **promiscuidade.**

Prometazina
Antihistamínico
Fenogárico

Acetilcolina
Anticolinérgico

Clemastina
Antidreschico
Anafeláxico

Diphenhydramina
Antihistamínico
Dramínico

Propiridina
Antidreschico

Hidroxizina
Antihistamínico
Hidroxizina

Anti-histamínicos – 2ª Geração

• **Características:** efeitos anti-histamínicos seletivos e, geralmente, possuem menor atividade anticolinérgica. Além disso, eles também têm menor afinidade por receptores adrenérgicos e / ou serotoninérgicos e têm efeitos limitados no SNC.

Loratadina
Claritine

Desloratadina
Claxina

Cetirizina
Zyrtec

Fexofenadina
Alocle

Terfenadina
Tofrane

APÊNDICE G: Aula relacionada aos antialérgicos aplicada ao Grupo II.

ANTI-ALÉRGICOS

Conteúdo integrante do projeto
**A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL
 NA FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO: UM ESTUDO
 SISTEMÁTICO UTILIZANDO A METODOLOGIA DE GANHO DE
 HAKE**

Aluna: Fernanda D. Lustoza
 Orientador: Prof. Dr. João Paulo S. Fernandes

Anti-histamínicos

- Função:** competir com a histamina no receptor e, assim, bloquear o efeito da histamina eliminando os efeitos alérgicos.

Histamina

- Armazenada nos mastócitos;
- Quatro tipos de receptores: H₁, H₂, H₃ e H₄;
- Envolvida, principalmente, com a alergia.

Anti-histamínicos - Histórico

- Moléculas descobertas ao acaso que carregam em sua estrutura efeitos relacionados com a falta de especificidade.

Resposta alérgica

- Primeira exposição (sensibilização) ao alérgeno: linfócitos B produzem anticorpos, especificamente IgE, que preparam o sistema imunológico para um próximo encontro com o alérgeno;
- Em uma segunda exposição, o alérgeno se ligará aos anticorpos IgE nos mastócitos e liberará histamina, resultando em sintomas alérgicos.

Anti-histamínicos – 1ª Geração

- Características:** Os principais efeitos adversos incluem sedação, sonolência e diminuição da capacidade cognitiva.

Anti-histamínicos – 1ª Geração

- Características:** efeitos em receptores colinérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos → **promiscuidade.**

<p>Prometazina</p> <p>Anti-histamínico Fenogran®</p>	<p>Clorpromazina</p> <p>Anti-psicótico Amoclor®</p>	<p>Clomipramina</p> <p>Anti-depressivo Clominal®</p>
<p>Difenidramina</p> <p>Anti-histamínico Daxine®</p>	<p>Propantelina</p> <p>Anti-colinérgico</p>	<p>Hidroxizina</p> <p>Anti-histamínico Hibzine®</p>

Anti-histamínicos – 2ª Geração

- Características:** efeitos anti-histamínicos seletivos e, geralmente, possuem menor atividade anticolinérgica. Além disso, eles também têm menor afinidade por receptores adrenérgicos e / ou serotoninérgicos e têm efeitos limitados no SNC.

<p>DESALEX Desalaxina 1 mg</p>	<p>Claritin Loratadina 10 mg</p>	<p>Allegra cloridrato de fexofenadina 120 mg</p>
---	---	---

APÊNDICE H: Aula relacionada aos bloqueadores neuromusculares aplicada ao Grupo I.

BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

Conteúdo integrante do projeto
A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL NA FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO: UM ESTUDO SISTEMÁTICO UTILIZANDO A METODOLOGIA DE GANHO DE HAKE

Aluna: Fernanda D. Lustoza
 Orientador: Prof. Dr. João Paulo S. Fernandes

Mecanismo de Ação

- Bloqueador neuromuscular: molécula capaz de impedir a contração muscular voluntária do músculo esquelético → **paralisia**.
- **Contração muscular**: estímulo proveniente do SNC faz com que o neurônio libere ACh que se liga aos receptores colinérgicos no músculo esquelético (**junção neuromuscular**) → contração muscular.
- Os antagonistas competitivos ligam-se ao receptor nicotínico da ACh na placa terminal e, desse modo, bloqueiam competitivamente a ligação da ACh.

Mecanismo de Ação

• O grau de bloqueio varia de acordo com diversas circunstâncias fisiológicas.

AUMENTADO DO BLOQUEIO

DECRESCIMENTO DE RESPOSTA

Musculatura facial / olhos / mandíbula

Membros superiores e inferiores

Músculos intercostais

Diáfragma

Para promover o bloqueio da fibra muscular, é necessário bloquear cerca de 80% dos receptores para que a transmissão seja de fato interrompida.

O primeiros músculos a serem afetados são os músculos dos olhos, músculos da face e dos membros. Os músculos envolvidos na respiração são os últimos a serem afetados e os primeiros a se recuperarem.

Consciência e a percepção da dor permanecem totalmente normais mesmo quando a paralisia é completa → **anestesia: bloqueio neuromuscular + anestésico**.

Histórico

• **Curare**: termo genérico usado para descrever vários venenos de flechas usados por indígenas sul-americanos que causa paralisia dos músculos esqueléticos → principal componente: *tubocurarina*.

CN1CC[C@H]2C[C@@H](C1)C[C@@H](C2)C1=CC=C(C=C1)C(=O)OC3=CC=C(C=C3)C(=O)OC4=CC=C(C=C4)C(=O)OC5=CC=C(C=C5)C(=O)OC6=CC=C(C=C6)C(=O)OC7=CC=C(C=C7)C(=O)OC8=CC=C(C=C8)C(=O)OC9=CC=C(C=C9)C(=O)OC10=CC=C(C=C10)C(=O)OC11=CC=C(C=C11)C(=O)OC12=CC=C(C=C12)C(=O)OC13=CC=C(C=C13)C(=O)OC14=CC=C(C=C14)C(=O)OC15=CC=C(C=C15)C(=O)OC16=CC=C(C=C16)C(=O)OC17=CC=C(C=C17)C(=O)OC18=CC=C(C=C18)C(=O)OC19=CC=C(C=C19)C(=O)OC20=CC=C(C=C20)C(=O)OC21=CC=C(C=C21)C(=O)OC22=CC=C(C=C22)C(=O)OC23=CC=C(C=C23)C(=O)OC24=CC=C(C=C24)C(=O)OC25=CC=C(C=C25)C(=O)OC26=CC=C(C=C26)C(=O)OC27=CC=C(C=C27)C(=O)OC28=CC=C(C=C28)C(=O)OC29=CC=C(C=C29)C(=O)OC30=CC=C(C=C30)C(=O)OC31=CC=C(C=C31)C(=O)OC32=CC=C(C=C32)C(=O)OC33=CC=C(C=C33)C(=O)OC34=CC=C(C=C34)C(=O)OC35=CC=C(C=C35)C(=O)OC36=CC=C(C=C36)C(=O)OC37=CC=C(C=C37)C(=O)OC38=CC=C(C=C38)C(=O)OC39=CC=C(C=C39)C(=O)OC40=CC=C(C=C40)C(=O)OC41=CC=C(C=C41)C(=O)OC42=CC=C(C=C42)C(=O)OC43=CC=C(C=C43)C(=O)OC44=CC=C(C=C44)C(=O)OC45=CC=C(C=C45)C(=O)OC46=CC=C(C=C46)C(=O)OC47=CC=C(C=C47)C(=O)OC48=CC=C(C=C48)C(=O)OC49=CC=C(C=C49)C(=O)OC50=CC=C(C=C50)C(=O)OC51=CC=C(C=C51)C(=O)OC52=CC=C(C=C52)C(=O)OC53=CC=C(C=C53)C(=O)OC54=CC=C(C=C54)C(=O)OC55=CC=C(C=C55)C(=O)OC56=CC=C(C=C56)C(=O)OC57=CC=C(C=C57)C(=O)OC58=CC=C(C=C58)C(=O)OC59=CC=C(C=C59)C(=O)OC60=CC=C(C=C60)C(=O)OC61=CC=C(C=C61)C(=O)OC62=CC=C(C=C62)C(=O)OC63=CC=C(C=C63)C(=O)OC64=CC=C(C=C64)C(=O)OC65=CC=C(C=C65)C(=O)OC66=CC=C(C=C66)C(=O)OC67=CC=C(C=C67)C(=O)OC68=CC=C(C=C68)C(=O)OC69=CC=C(C=C69)C(=O)OC70=CC=C(C=C70)C(=O)OC71=CC=C(C=C71)C(=O)OC72=CC=C(C=C72)C(=O)OC73=CC=C(C=C73)C(=O)OC74=CC=C(C=C74)C(=O)OC75=CC=C(C=C75)C(=O)OC76=CC=C(C=C76)C(=O)OC77=CC=C(C=C77)C(=O)OC78=CC=C(C=C78)C(=O)OC79=CC=C(C=C79)C(=O)OC80=CC=C(C=C80)C(=O)OC81=CC=C(C=C81)C(=O)OC82=CC=C(C=C82)C(=O)OC83=CC=C(C=C83)C(=O)OC84=CC=C(C=C84)C(=O)OC85=CC=C(C=C85)C(=O)OC86=CC=C(C=C86)C(=O)OC87=CC=C(C=C87)C(=O)OC88=CC=C(C=C88)C(=O)OC89=CC=C(C=C89)C(=O)OC90=CC=C(C=C90)C(=O)OC91=CC=C(C=C91)C(=O)OC92=CC=C(C=C92)C(=O)OC93=CC=C(C=C93)C(=O)OC94=CC=C(C=C94)C(=O)OC95=CC=C(C=C95)C(=O)OC96=CC=C(C=C96)C(=O)OC97=CC=C(C=C97)C(=O)OC98=CC=C(C=C98)C(=O)OC99=CC=C(C=C99)C(=O)OC100=CC=C(C=C100)C(=O)OC101=CC=C(C=C101)C(=O)OC102=CC=C(C=C102)C(=O)OC103=CC=C(C=C103)C(=O)OC104=CC=C(C=C104)C(=O)OC105=CC=C(C=C105)C(=O)OC106=CC=C(C=C106)C(=O)OC107=CC=C(C=C107)C(=O)OC108=CC=C(C=C108)C(=O)OC109=CC=C(C=C109)C(=O)OC110=CC=C(C=C110)C(=O)OC111=CC=C(C=C111)C(=O)OC112=CC=C(C=C112)C(=O)OC113=CC=C(C=C113)C(=O)OC114=CC=C(C=C114)C(=O)OC115=CC=C(C=C115)C(=O)OC116=CC=C(C=C116)C(=O)OC117=CC=C(C=C117)C(=O)OC118=CC=C(C=C118)C(=O)OC119=CC=C(C=C119)C(=O)OC120=CC=C(C=C120)C(=O)OC121=CC=C(C=C121)C(=O)OC122=CC=C(C=C122)C(=O)OC123=CC=C(C=C123)C(=O)OC124=CC=C(C=C124)C(=O)OC125=CC=C(C=C125)C(=O)OC126=CC=C(C=C126)C(=O)OC127=CC=C(C=C127)C(=O)OC128=CC=C(C=C128)C(=O)OC129=CC=C(C=C129)C(=O)OC130=CC=C(C=C130)C(=O)OC131=CC=C(C=C131)C(=O)OC132=CC=C(C=C132)C(=O)OC133=CC=C(C=C133)C(=O)OC134=CC=C(C=C134)C(=O)OC135=CC=C(C=C135)C(=O)OC136=CC=C(C=C136)C(=O)OC137=CC=C(C=C137)C(=O)OC138=CC=C(C=C138)C(=O)OC139=CC=C(C=C139)C(=O)OC140=CC=C(C=C140)C(=O)OC141=CC=C(C=C141)C(=O)OC142=CC=C(C=C142)C(=O)OC143=CC=C(C=C143)C(=O)OC144=CC=C(C=C144)C(=O)OC145=CC=C(C=C145)C(=O)OC146=CC=C(C=C146)C(=O)OC147=CC=C(C=C147)C(=O)OC148=CC=C(C=C148)C(=O)OC149=CC=C(C=C149)C(=O)OC150=CC=C(C=C150)C(=O)OC151=CC=C(C=C151)C(=O)OC152=CC=C(C=C152)C(=O)OC153=CC=C(C=C153)C(=O)OC154=CC=C(C=C154)C(=O)OC155=CC=C(C=C155)C(=O)OC156=CC=C(C=C156)C(=O)OC157=CC=C(C=C157)C(=O)OC158=CC=C(C=C158)C(=O)OC159=CC=C(C=C159)C(=O)OC160=CC=C(C=C160)C(=O)OC161=CC=C(C=C161)C(=O)OC162=CC=C(C=C162)C(=O)OC163=CC=C(C=C163)C(=O)OC164=CC=C(C=C164)C(=O)OC165=CC=C(C=C165)C(=O)OC166=CC=C(C=C166)C(=O)OC167=CC=C(C=C167)C(=O)OC168=CC=C(C=C168)C(=O)OC169=CC=C(C=C169)C(=O)OC170=CC=C(C=C170)C(=O)OC171=CC=C(C=C171)C(=O)OC172=CC=C(C=C172)C(=O)OC173=CC=C(C=C173)C(=O)OC174=CC=C(C=C174)C(=O)OC175=CC=C(C=C175)C(=O)OC176=CC=C(C=C176)C(=O)OC177=CC=C(C=C177)C(=O)OC178=CC=C(C=C178)C(=O)OC179=CC=C(C=C179)C(=O)OC180=CC=C(C=C180)C(=O)OC181=CC=C(C=C181)C(=O)OC182=CC=C(C=C182)C(=O)OC183=CC=C(C=C183)C(=O)OC184=CC=C(C=C184)C(=O)OC185=CC=C(C=C185)C(=O)OC186=CC=C(C=C186)C(=O)OC187=CC=C(C=C187)C(=O)OC188=CC=C(C=C188)C(=O)OC189=CC=C(C=C189)C(=O)OC190=CC=C(C=C190)C(=O)OC191=CC=C(C=C191)C(=O)OC192=CC=C(C=C192)C(=O)OC193=CC=C(C=C193)C(=O)OC194=CC=C(C=C194)C(=O)OC195=CC=C(C=C195)C(=O)OC196=CC=C(C=C196)C(=O)OC197=CC=C(C=C197)C(=O)OC198=CC=C(C=C198)C(=O)OC199=CC=C(C=C199)C(=O)OC200=CC=C(C=C200)C(=O)OC201=CC=C(C=C201)C(=O)OC202=CC=C(C=C202)C(=O)OC203=CC=C(C=C203)C(=O)OC204=CC=C(C=C204)C(=O)OC205=CC=C(C=C205)C(=O)OC206=CC=C(C=C206)C(=O)OC207=CC=C(C=C207)C(=O)OC208=CC=C(C=C208)C(=O)OC209=CC=C(C=C209)C(=O)OC210=CC=C(C=C210)C(=O)OC211=CC=C(C=C211)C(=O)OC212=CC=C(C=C212)C(=O)OC213=CC=C(C=C213)C(=O)OC214=CC=C(C=C214)C(=O)OC215=CC=C(C=C215)C(=O)OC216=CC=C(C=C216)C(=O)OC217=CC=C(C=C217)C(=O)OC218=CC=C(C=C218)C(=O)OC219=CC=C(C=C219)C(=O)OC220=CC=C(C=C220)C(=O)OC221=CC=C(C=C221)C(=O)OC222=CC=C(C=C222)C(=O)OC223=CC=C(C=C223)C(=O)OC224=CC=C(C=C224)C(=O)OC225=CC=C(C=C225)C(=O)OC226=CC=C(C=C226)C(=O)OC227=CC=C(C=C227)C(=O)OC228=CC=C(C=C228)C(=O)OC229=CC=C(C=C229)C(=O)OC230=CC=C(C=C230)C(=O)OC231=CC=C(C=C231)C(=O)OC232=CC=C(C=C232)C(=O)OC233=CC=C(C=C233)C(=O)OC234=CC=C(C=C234)C(=O)OC235=CC=C(C=C235)C(=O)OC236=CC=C(C=C236)C(=O)OC237=CC=C(C=C237)C(=O)OC238=CC=C(C=C238)C(=O)OC239=CC=C(C=C239)C(=O)OC240=CC=C(C=C240)C(=O)OC241=CC=C(C=C241)C(=O)OC242=CC=C(C=C242)C(=O)OC243=CC=C(C=C243)C(=O)OC244=CC=C(C=C244)C(=O)OC245=CC=C(C=C245)C(=O)OC246=CC=C(C=C246)C(=O)OC247=CC=C(C=C247)C(=O)OC248=CC=C(C=C248)C(=O)OC249=CC=C(C=C249)C(=O)OC250=CC=C(C=C250)C(=O)OC251=CC=C(C=C251)C(=O)OC252=CC=C(C=C252)C(=O)OC253=CC=C(C=C253)C(=O)OC254=CC=C(C=C254)C(=O)OC255=CC=C(C=C255)C(=O)OC256=CC=C(C=C256)C(=O)OC257=CC=C(C=C257)C(=O)OC258=CC=C(C=C258)C(=O)OC259=CC=C(C=C259)C(=O)OC260=CC=C(C=C260)C(=O)OC261=CC=C(C=C261)C(=O)OC262=CC=C(C=C262)C(=O)OC263=CC=C(C=C263)C(=O)OC264=CC=C(C=C264)C(=O)OC265=CC=C(C=C265)C(=O)OC266=CC=C(C=C266)C(=O)OC267=CC=C(C=C267)C(=O)OC268=CC=C(C=C268)C(=O)OC269=CC=C(C=C269)C(=O)OC270=CC=C(C=C270)C(=O)OC271=CC=C(C=C271)C(=O)OC272=CC=C(C=C272)C(=O)OC273=CC=C(C=C273)C(=O)OC274=CC=C(C=C274)C(=O)OC275=CC=C(C=C275)C(=O)OC276=CC=C(C=C276)C(=O)OC277=CC=C(C=C277)C(=O)OC278=CC=C(C=C278)C(=O)OC279=CC=C(C=C279)C(=O)OC280=CC=C(C=C280)C(=O)OC281=CC=C(C=C281)C(=O)OC282=CC=C(C=C282)C(=O)OC283=CC=C(C=C283)C(=O)OC284=CC=C(C=C284)C(=O)OC285=CC=C(C=C285)C(=O)OC286=CC=C(C=C286)C(=O)OC287=CC=C(C=C287)C(=O)OC288=CC=C(C=C288)C(=O)OC289=CC=C(C=C289)C(=O)OC290=CC=C(C=C290)C(=O)OC291=CC=C(C=C291)C(=O)OC292=CC=C(C=C292)C(=O)OC293=CC=C(C=C293)C(=O)OC294=CC=C(C=C294)C(=O)OC295=CC=C(C=C295)C(=O)OC296=CC=C(C=C296)C(=O)OC297=CC=C(C=C297)C(=O)OC298=CC=C(C=C298)C(=O)OC299=CC=C(C=C299)C(=O)OC300=CC=C(C=C300)C(=O)OC301=CC=C(C=C301)C(=O)OC302=CC=C(C=C302)C(=O)OC303=CC=C(C=C303)C(=O)OC304=CC=C(C=C304)C(=O)OC305=CC=C(C=C305)C(=O)OC306=CC=C(C=C306)C(=O)OC307=CC=C(C=C307)C(=O)OC308=CC=C(C=C308)C(=O)OC309=CC=C(C=C309)C(=O)OC310=CC=C(C=C310)C(=O)OC311=CC=C(C=C311)C(=O)OC312=CC=C(C=C312)C(=O)OC313=CC=C(C=C313)C(=O)OC314=CC=C(C=C314)C(=O)OC315=CC=C(C=C315)C(=O)OC316=CC=C(C=C316)C(=O)OC317=CC=C(C=C317)C(=O)OC318=CC=C(C=C318)C(=O)OC319=CC=C(C=C319)C(=O)OC320=CC=C(C=C320)C(=O)OC321=CC=C(C=C321)C(=O)OC322=CC=C(C=C322)C(=O)OC323=CC=C(C=C323)C(=O)OC324=CC=C(C=C324)C(=O)OC325=CC=C(C=C325)C(=O)OC326=CC=C(C=C326)C(=O)OC327=CC=C(C=C327)C(=O)OC328=CC=C(C=C328)C(=O)OC329=CC=C(C=C329)C(=O)OC330=CC=C(C=C330)C(=O)OC331=CC=C(C=C331)C(=O)OC332=CC=C(C=C332)C(=O)OC333=CC=C(C=C333)C(=O)OC334=CC=C(C=C334)C(=O)OC335=CC=C(C=C335)C(=O)OC336=CC=C(C=C336)C(=O)OC337=CC=C(C=C337)C(=O)OC338=CC=C(C=C338)C(=O)OC339=CC=C(C=C339)C(=O)OC340=CC=C(C=C340)C(=O)OC341=CC=C(C=C341)C(=O)OC342=CC=C(C=C342)C(=O)OC343=CC=C(C=C343)C(=O)OC344=CC=C(C=C344)C(=O)OC345=CC=C(C=C345)C(=O)OC346=CC=C(C=C346)C(=O)OC347=CC=C(C=C347)C(=O)OC348=CC=C(C=C348)C(=O)OC349=CC=C(C=C349)C(=O)OC350=CC=C(C=C350)C(=O)OC351=CC=C(C=C351)C(=O)OC352=CC=C(C=C352)C(=O)OC353=CC=C(C=C353)C(=O)OC354=CC=C(C=C354)C(=O)OC355=CC=C(C=C355)C(=O)OC356=CC=C(C=C356)C(=O)OC357=CC=C(C=C357)C(=O)OC358=CC=C(C=C358)C(=O)OC359=CC=C(C=C359)C(=O)OC360=CC=C(C=C360)C(=O)OC361=CC=C(C=C361)C(=O)OC362=CC=C(C=C362)C(=O)OC363=CC=C(C=C363)C(=O)OC364=CC=C(C=C364)C(=O)OC365=CC=C(C=C365)C(=O)OC366=CC=C(C=C366)C(=O)OC367=CC=C(C=C367)C(=O)OC368=CC=C(C=C368)C(=O)OC369=CC=C(C=C369)C(=O)OC370=CC=C(C=C370)C(=O)OC371=CC=C(C=C371)C(=O)OC372=CC=C(C=C372)C(=O)OC373=CC=C(C=C373)C(=O)OC374=CC=C(C=C374)C(=O)OC375=CC=C(C=C375)C(=O)OC376=CC=C(C=C376)C(=O)OC377=CC=C(C=C377)C(=O)OC378=CC=C(C=C378)C(=O)OC379=CC=C(C=C379)C(=O)OC380=CC=C(C=C380)C(=O)OC381=CC=C(C=C381)C(=O)OC382=CC=C(C=C382)C(=O)OC383=CC=C(C=C383)C(=O)OC384=CC=C(C=C384)C(=O)OC385=CC=C(C=C385)C(=O)OC386=CC=C(C=C386)C(=O)OC387=CC=C(C=C387)C(=O)OC388=CC=C(C=C388)C(=O)OC389=CC=C(C=C389)C(=O)OC390=CC=C(C=C390)C(=O)OC391=CC=C(C=C391)C(=O)OC392=CC=C(C=C392)C(=O)OC393=CC=C(C=C393)C(=O)OC394=CC=C(C=C394)C(=O)OC395=CC=C(C=C395)C(=O)OC396=CC=C(C=C396)C(=O)OC397=CC=C(C=C397)C(=O)OC398=CC=C(C=C398)C(=O)OC399=CC=C(C=C399)C(=O)OC400=CC=C(C=C400)C(=O)OC401=CC=C(C=C401)C(=O)OC402=CC=C(C=C402)C(=O)OC403=CC=C(C=C403)C(=O)OC404=CC=C(C=C404)C(=O)OC405=CC=C(C=C405)C(=O)OC406=CC=C(C=C406)C(=O)OC407=CC=C(C=C407)C(=O)OC408=CC=C(C=C408)C(=O)OC409=CC=C(C=C409)C(=O)OC410=CC=C(C=C410)C(=O)OC411=CC=C(C=C411)C(=O)OC412=CC=C(C=C412)C(=O)OC413=CC=C(C=C413)C(=O)OC414=CC=C(C=C414)C(=O)OC415=CC=C(C=C415)C(=O)OC416=CC=C(C=C416)C(=O)OC417=CC=C(C=C417)C(=O)OC418=CC=C(C=C418)C(=O)OC419=CC=C(C=C419)C(=O)OC420=CC=C(C=C420)C(=O)OC421=CC=C(C=C421)C(=O)OC422=CC=C(C=C422)C(=O)OC423=CC=C(C=C423)C(=O)OC424=CC=C(C=C424)C(=O)OC425=CC=C(C=C425)C(=O)OC426=CC=C(C=C426)C(=O)OC427=CC=C(C=C427)C(=O)OC428=CC=C(C=C428)C(=O)OC429=CC=C(C=C429)C(=O)OC430=CC=C(C=C430)C(=O)OC431=CC=C(C=C431)C(=O)OC432=CC=C(C=C432)C(=O)OC433=CC=C(C=C433)C(=O)OC434=CC=C(C=C434)C(=O)OC435=CC=C(C=C435)C(=O)OC436=CC=C(C=C436)C(=O)OC437=CC=C(C=C437)C(=O)OC438=CC=C(C=C438)C(=O)OC439=CC=C(C=C439)C(=O)OC440=CC=C(C=C440)C(=O)OC441=CC=C(C=C441)C(=O)OC442=CC=C(C=C442)C(=O)OC443=CC=C(C=C443)C(=O)OC444=CC=C(C=C444)C(=O)OC445=CC=C(C=C445)C(=O)OC446=CC=C(C=C446)C(=O)OC447=CC=C(C=C447)C(=O)OC448=CC=C(C=C448)C(=O)OC449=CC=C(C=C449)C(=O)OC450=CC=C(C=C450)C(=O)OC451=CC=C(C=C451)C(=O)OC452=CC=C(C=C452)C(=O)OC453=CC=C(C=C453)C(=O)OC454=CC=C(C=C454)C(=O)OC455=CC=C(C=C455)C(=O)OC456=CC=C(C=C456)C(=O)OC457=CC=C(C=C457)C(=O)OC458=CC=C(C=C458)C(=O)OC459=CC=C(C=C459)C(=O)OC460=CC=C(C=C460)C(=O)OC461=CC=C(C=C461)C(=O)OC462=CC=C(C=C462)C(=O)OC463=CC=C(C=C463)C(=O)OC464=CC=C(C=C464)C(=O)OC465=CC=C(C=C465)C(=O)OC466=CC=C(C=C466)C(=O)OC467=CC=C(C=C467)C(=O)OC468=CC=C(C=C468)C(=O)OC469=CC=C(C=C469)C(=O)OC470=CC=C(C=C470)C(=O)OC471=CC=C(C=C471)C(=O)OC472=CC=C(C=C472)C(=O)OC473=CC=C(C=C473)C(=O)OC474=CC=C(C=C474)C(=O)OC475=CC=C(C=C475)C(=O)OC476=CC=C(C=C476)C(=O)OC477=CC=C(C=C477)C(=O)OC478=CC=C(C=C478)C(=O)OC479=CC=C(C=C479)C(=O)OC480=CC=C(C=C480)C(=O)OC481=CC=C(C=C481)C(=O)OC482=CC=C(C=C482)C(=O)OC483=CC=C(C=C483)C(=O)OC484=CC=C(C=C484)C(=O)OC485=CC=C(C=C485)C(=O)OC486=CC=C(C=C486)C(=O)OC487=CC=C(C=C487)C(=O)OC488=CC=C(C=C488)C(=O)OC489=CC=C(C=C489)C(=O)OC490=CC=C(C=C490)C(=O)OC491=CC=C(C=C491)C(=O)OC492=CC=C(C=C492)C(=O)OC493=CC=C(C=C493)C(=O)OC494=CC=C(C=C494)C(=O)OC495=CC=C(C=C495)C(=O)OC496=CC=C(C=C496)C(=O)OC497=CC=C(C=C497)C(=O)OC498=CC=C(C=C498)C(=O)OC499=CC=C(C=C499)C(=O)OC500=CC=C(C=C500)C(=O)OC501=CC=C(C=C501)C(=O)OC502=CC=C(C=C502)C(=O)OC503=CC=C(C=C503)C(=O)OC504=CC=C(C=C504)C(=O)OC505=CC=C(C=C505)C(=O)OC506=CC=C(C=C506)C(=O)OC507=CC=C(C=C507)C(=O)OC508=CC=C(C=C508)C(=O)OC509=CC=C(C=C509)C(=O)OC510=CC=C(C=C510)C(=O)OC511=CC=C(C=C511)C(=O)OC512=CC=C(C=C512)C(=O)OC513=CC=C(C=C513)C(=O)OC514=CC=C(C=C514)C(=O)OC515=CC=C(C=C515)C(=O)OC516=CC=C(C=C516)C(=O)OC517=CC=C(C=C517)C(=O)OC518=CC=C(C=C518)C(=O)OC519=CC=C(C=C519)C(=O)OC520=CC=C(C=C520)C(=O)OC521=CC=C(C=C521)C(=O)OC522=CC=C(C=C522)C(=O)OC523=CC=C(C=C523)C(=O)OC524=CC=C(C=C524)C(=O)OC525=CC=C(C=C525)C(=O)OC526=CC=C(C=C526)C(=O)OC527=CC=C(C=C527)C(=O)OC528=CC=C(C=C528)C(=O)OC529=CC=C(C=C529)C(=O)OC530=CC=C(C=C530)C(=O)OC531=CC=C(C=C531)C(=O)OC532=CC=C(C=C532)C(=O)OC533=CC=C(C=C533)C(=O)OC534=CC=C(C=C534)C(=O)OC535=CC=C(C=C535)C(=O)OC536=CC=C(C=C536)C(=O)OC537=CC=C(C=C537)C(=O)OC538=CC=C(C=C538)C(=O)OC539=CC=C(C=C539)C(=O)OC540=CC=C(C=C540)C(=O)OC541=CC=C(C=C541)C(=O)OC542=CC=C(C=C542)C(=O)OC543=CC=C(C=C543)C(=O)OC544=CC=C(C=C544)C(=O)OC545=CC=C(C=C545)C(=O)OC546=CC=C(C=C546)C(=O)OC547=CC=C(C=C547)C(=O)OC548=CC=C(C=C548)C(=O)OC549=CC=C(C=C549)C(=O)OC550=CC=C(C=C550)C(=O)OC551=CC=C(C=C551)C(=O)OC552=CC=C(C=C552)C(=O)OC553=CC=C(C=C553)C(=O)OC554=CC=C(C=C554)C(=O)OC555=CC=C(C=C555)C(=O)OC556=CC=C(C=C556)C(=O)OC557=CC=C(C=C557)C(=O)OC558=CC=C(C=C558)C(=O)OC559=CC=C(C=C559)C(=O)OC560=CC=C(C=C560)C(=O)OC561=CC=C(C=C561)C(=O)OC562=CC=C(C=C562)C(=O)OC563=CC=C(C=C563)C(=O)OC564=CC=C(C=C564)C(=O)OC565=CC=C(C=C565)C(=O)OC566=CC=C(C=C566)C(=O)OC567=CC=C(C=C567)C(=O)OC568=CC=C(C=C568)C(=O)OC569=CC=C(C=C569)C(=O)OC570=CC=C(C=C570)C(=O)OC571=CC=C(C=C571)C(=O)OC572=CC=C(C=C572)C(=O)OC573=CC=C(C=C573)C(=O)OC574=CC=C(C=C574)C(=O)OC575=CC=C(C=C575)C(=O)OC576=CC=C(C=C576)C(=O)OC577=CC=C(C=C577)C(=O)OC578=CC=C(C=C578)C(=O)OC579=CC=C(C=C579)C(=O)OC580=CC=C(C=C580)C(=O)OC581=CC=C(C=C581)C(=O)OC582=CC=C(C=C582)C(=O)OC583=CC=C(C=C583)C(=O)OC584=CC=C(C=C584)C(=O)OC585=CC=C(C=C585)C(=O)OC586=CC=C(C=C586)C(=O)OC587=CC=C(C=C587)C(=O)OC588=CC=C(C=C588)C(=O)OC589=CC=C(C=C589)C(=O)OC590=CC=C(C=C590)C(=O)OC591=CC=C(C=C591)C(=O)OC592=CC=C(C=C592)C(=O)OC593=CC=C(C=C593)C(=O)OC594=CC=C(C=C594)C(=O)OC595=CC=C(C=C595)C(=O)OC596=CC=C(C=C596)C(=O)OC597=CC=C(C=C597)C(=O)OC598=CC=C(C=C598)C(=O)OC599=CC=C(C=C599)C(=O)OC600=CC=C(C=C600)C(=O)OC601=CC=C(C=C601)C(=O)OC602=CC=C(C=C602)C(=O)OC603=CC=C(C=C603)C(=O)OC604=CC=C(C=C604)C(=O)OC605=CC=C(C=C605)C(=O)OC606=CC=C(C=C606)C(=O)OC607=CC=C(C=C607)C(=O)OC608=CC=C(C=C608)C(=O)OC609=CC=C(C=C609)C(=O)OC610=CC=C(C=C610)C(=O)OC611=CC=C(C=C611)C(=O)OC612=CC=C(C=C612)C(=O)OC613=CC=C(C=C613)C(=O)OC614=CC=C(C=C614)C(=O)OC615=CC=C(C=C615)C(=O)OC616=CC=C(C=C616)C(=O)OC617=CC=C(C=C617)C(=O)OC618=CC=C(C=C618)C(=O)OC619=CC=C(C=C619)C(=O)OC620=CC=C(C=C620)C(=O)OC621=CC=C(C=C621)C(=O)OC622=CC=C(C=C622)C(=O)OC623=CC=C(C=C623)C(=O)OC624=CC=C(C=C624)C(=O)OC625=CC=C(C=C625)C(=O)OC626=CC=C(C=C626)C(=O)OC627=CC=C(C=C627)C(=O)OC628=CC=C(C=C628)C(=O)OC629=CC=C(C=C629)C(=O)OC630=CC=C(C=C630)C(=O)OC631=CC=C(C=C631)C(=O)OC632=CC=C(C=C632)C(=O)OC633=CC=C(C=C633)C(=O)OC634=CC=C(C=C634)C(=O)OC635=CC=C(C=C635)C(=O)OC636=CC=C(C=C636)C(=O)OC637=CC=C(C=C637)C(=O)OC638=CC=C(C=C638)C(=O)OC639=CC=C(C=C639)C(=O)OC640=CC=C(C=C640)C(=O)OC641=CC=C(C=C641)C(=O)OC642=CC=C(C=C642)C(=O)OC6

Interação medicamentosa

Aminoglicosídeos

Amikacina

C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C2)C3=C(N)N(C=C3)C4=C(O)C(O)C(O)C4

Genamicina

C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C2)C3=C(N)N(C=C3)C4=C(O)C(O)C(O)C4

Streptomina

C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C2)C3=C(N)N(C=C3)C4=C(O)C(O)C(O)C4

Netilmina

C1=NC2=C(N1)C(=O)N(C2)C3=C(N)N(C=C3)C4=C(O)C(O)C(O)C4

Musculatura facial / olhos / mandíbula 60%

Membros superiores e inferiores 70%

Musculos Inter-costais 80%

Diafragma 90%

Capacidade funcional residual

APÊNDICE I: Aula relacionada aos bloqueadores neuromusculares aplicada ao Grupo II.

BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

Conteúdo integrante do projeto
A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL NA FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO: UM ESTUDO SISTEMÁTICO UTILIZANDO A METODOLOGIA DE GANHO DE HAKE

Aluna: Fernanda D. Lustoza
 Orientador: Prof. Dr. João Paulo S. Fernandes

Mecanismo de Ação

- Bloqueador neuromuscular: molécula capaz de impedir a contração muscular voluntária do músculo esquelético → **paralisia**.
- Contração muscular**: estímulo proveniente do SNC faz com que o neurônio libere ACh que se liga aos receptores colinérgicos no músculo esquelético (**junção neuromuscular**) → contração muscular.
- Os antagonistas competitivos ligam-se ao receptor nicotínico da ACh na placa terminal e, desse modo, bloqueiam competitivamente a ligação da ACh.

Mecanismo de Ação

- O grau de bloqueio varia de acordo com diversas circunstâncias fisiológicas.

PARALISIA DO TUBO DIGESTIVO (decreasing)

Membros superiores e inferiores

Músculos intercostais

Diafragma (decreasing)

CRASE DE RECUPERAÇÃO (increasing)

Para promover o bloqueio da fibra muscular, é necessário bloquear cerca de 80% dos receptores para que a transmissão seja de fato interrompida.

O primeiros músculos a serem afetados são os músculos dos olhos, músculos da face e dos membros. Os músculos envolvidos na respiração são os últimos a serem afetados e os primeiros a se recuperarem.

Consciência e a percepção da dor permanecem totalmente normais mesmo quando a paralisia é completa → **anestesia: bloqueio neuromuscular + anestésico.**

Histórico

- Curare**: termo genérico usado para descrever vários venenos de flechas usados por indígenas sul-americanos que causa paralisia dos músculos esqueléticos → principal componente: *tubocurarina*.

CN(C)C1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)N(C)C

Compostos sintéticos

Tubocurarina

Receptor nicotínico



ANEXOS



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A importância da Química Farmacêutica Medicinal na formação do farmacêutico clínico

Pesquisador: Fernanda Domingues Lustoza

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 00493218.9.0000.5505

Instituição Proponente: INSTITUTO DE CIÊNCIAS QUÍMICAS, FARMACEUTICAS E AMBIENTAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.099.886

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n:1174/2018 (parecer final)

Trata-se de um projeto de mestrado de Fernanda dos Santos Domingues. Orientador: Prof. Dr. João Paulo dos Santos Fernandes. Projeto vinculado ao Departamento de Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências Químicas, Farmacêuticas e Ambientais, Campus Diadema, UNIFESP.

Serão selecionados estudantes oriundos de cursos de Farmácia da região da Grande São Paulo, que estejam cursando o 3º ou 4º ano do curso.

Serão incluídos alunos aprovados nas disciplinas "bioquímica" e "química orgânica" ou equivalentes, e aprovados ou que estejam cursando ao menos um semestre da disciplina "farmacologia" ou outra de conteúdo equivalente, que ao serem apresentados às informações relevantes de Química Farmacêutica, sejam capazes de compreender o conteúdo ministrado para a resolução dos casos clínicos. Serão excluídos alunos que ainda não cursaram a disciplina "farmacologia", devido à insuficiência de conteúdo prévio que permita analisar os casos apresentados, ou que já tenham finalizado a disciplina "química farmacêutica" ou equivalente, que poderão ter conhecimento relevante para dar viés à análise dos casos sob a ótica da química farmacêutica medicinal. Os alunos selecionados serão divididos em dois grupos com aproximadamente o mesmo número de indivíduos (Grupo I e Grupo II). Os indivíduos dos dois grupos serão submetidos, em um tempo T0, a um teste de múltipla escolha com questões relacionadas a casos clínicos pré-selecionados. Este teste representará a avaliação preliminar dos

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 3.099.886

conteúdos relacionados com a disciplina de

Química Farmacêutica, com objetivo de normalizar os conhecimentos prévios dos estudantes em relação ao conteúdo dos casos. A este teste será atribuída uma nota N1 (de 0 a 10) conforme gabarito. Entretanto, o gabarito não será fornecido aos participantes, pois o teste será reapresentado em um tempo T2. Em um tempo T1, será oferecido aos alunos do Grupo I, material contendo informações relevantes aos casos clínicos anteriormente

apresentados na avaliação, incluindo conteúdos relacionados aos aspectos farmacológicos e químico-medicinais dos fármacos envolvidos no caso.

Ao Grupo II, serão fornecidas informações semelhantes pertinentes aos aspectos farmacológicos, porém não será fornecida nenhuma informação específica de conteúdo químico-medicinal. Finalmente, em um tempo T2, os mesmos alunos serão novamente submetidos ao teste inicial de múltipla escolha com 10 questões. As questões serão reorganizadas a fim de evitar que os alunos as memorizem. Este teste será considerado a avaliação

posterior ao estudo dos materiais fornecidos e será atribuída uma nova nota N2 (de 0 a 10) conforme gabarito. Com as notas N1 e N2 atribuídas aos grupos, será calculado o ganho de Hake.

Hipótese:

Espera-se que alunos que recebam informações acerca das características moleculares de fármacos possam ter maior facilidade de resolver problemas técnico-científicos que ocorrem no dia-a-dia da prática profissional farmacêutica. Assim, o contato prévio com informações pertinentes aos conteúdos de Química Farmacêutica Medicinal podem aumentar a aprendizagem de problemas demonstrados em casos clínicos reais previamente selecionados da literatura científica.

Objetivo da Pesquisa:

Considerando os fatores expostos anteriormente, e em face à problemática definida, o presente projeto objetiva avaliar o potencial de uma metodologia ativa de ensino aplicada à disciplina de Química Farmacêutica na formação de futuros farmacêuticos para atuar no âmbito da farmácia clínica. Para tal, é proposto aplicar a metodologia de ganho de Hake para avaliar a eficácia da apresentação de conceitos relacionados à disciplina de Química Farmacêutica a alunos matriculados no curso de Farmácia de universidades presentes nas dez cidades mais populosas do Estado de São Paulo na resolução de casos clínicos reais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55	
Bairro: VILA CLEMENTINO	CEP: 04.020-050
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062	Fax: (11)5539-7162
	E-mail: cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 3.099.886

Os riscos inerentes ao participante durante a atividade é mínimo e poderão estar relacionados ao conteúdo da aula expositiva e/ou avaliação escrita,

como por exemplo algum constrangimento ou desconforto.

Benefícios:

Por participar do estudo, o participante poderá beneficiar-se da obtenção das informações fornecidas através de material didático e aula expositiva

sobre assuntos pertinentes à sua formação como farmacêutico

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Após a publicação da Resolução CNE/CES nº 6 de 2017 o perfil do egresso do curso de Farmácia foi ampliado, devendo este apresentar formação centrada nos fármacos, nos medicamentos e na assistência farmacêutica, de forma integrada com formação em análises clínicas e toxicológicas, em cosméticos e em alimentos, em prol do cuidado à saúde do indivíduo, da família e da comunidade. O estudo da Química Farmacêutica surge da

necessidade da integração das bases de outras disciplinas, como a Farmacologia e a Química, sendo uma das disciplinas obrigatórias exclusivas do curso de Farmácia. Assim, a Química Farmacêutica deve contribuir não somente para o conhecimento das técnicas de planejamento e descoberta de fármacos, mas também na determinação da influência da estrutura química de uma molécula em sua atividade biológica. Neste projeto, pretende-se avaliar o potencial de uma metodologia ativa de ensino aplicada à disciplina de Química Farmacêutica na formação de futuros farmacêuticos para atuar no âmbito da farmácia clínica e atenção farmacêutica, utilizando para tal a metodologia de Hake. O estudo será feito com graduandos dos cursos de farmácia de diversas universidades da Grande São Paulo, através da aplicação de questionários pré e pós-exposição de conteúdo previamente elaborado com conhecimentos específicos de Química Farmacêutica, utilizando casos clínicos reais selecionados da literatura. Espera-se que os conteúdos químico-farmacêuticos apresentados possam ser benéficos no entendimento das tomadas de decisões clínicas dos casos apresentados.

Metodologia Proposta:

Serão selecionados estudantes oriundos de cursos de Farmácia da região da Grande São Paulo, que estejam cursando o 3º ou 4º ano do curso. Os alunos selecionados serão divididos em dois grupos com aproximadamente o mesmo número de indivíduos (Grupo I e Grupo II). Os indivíduos dos dois grupos serão submetidos, em um tempo T0, a um teste de múltipla escolha com questões relacionadas a casos clínicos pré-selecionados. Este

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 3.099.886

teste representará a avaliação preliminar dos conteúdos relacionados com a disciplina de Química Farmacêutica, com objetivo de normalizar os conhecimentos prévios dos estudantes em relação ao conteúdo dos casos. A este teste será atribuída uma nota N1 (de 0 a 10) conforme gabarito. Entretanto, o gabarito não será fornecido aos participantes, pois o teste será reapresentado em um tempo T2. Em um tempo T1, será oferecido aos

alunos do Grupo I, material contendo informações relevantes aos casos clínicos anteriormente apresentados na avaliação, incluindo conteúdos relacionados aos aspectos farmacológicos e químico-medicinais dos fármacos envolvidos no caso. Ao Grupo II, serão fornecidas informações semelhantes pertinentes aos aspectos farmacológicos, porém não será fornecida nenhuma informação específica de conteúdo químico-medicinal.

Finalmente, em um tempo T2, os mesmos alunos serão novamente submetidos ao teste inicial de múltipla escolha com 10 questões. As questões serão reorganizadas a fim de evitar que os alunos as memorizem. Este teste será considerado a avaliação posterior ao estudo dos materiais fornecidos e será atribuída uma nova nota N2 (de 0 a 10) conforme gabarito. Com as notas N1 e N2 atribuídas aos grupos, será calculado o ganho de Hake para cada indivíduo, conforme equação abaixo: $G\% = ((N2) \times 10 - (N1) \times 10) / (100 - (N1) \times 10)$

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados serão analisados estatisticamente por análise de variâncias (ANOVA) com os dados das médias de ganho de Hake em cada grupo .

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1- Foram apresentados os principais documentos: folha de rosto; projeto completo; cópia do cadastro CEP/UNIFESP, orçamento financeiro apresentados adequadamente.

2-TCLE a ser aplicado aos participantes.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao parecer nº 3009673. de 08 de Novembro de 2018. Todas as correções foram feitas e acatadas. O pesquisador assume total responsabilidade ética e legal das informações referidas neste projeto de pesquisa. PROJETO APROVADO.

O CEP analisou a carta-resposta às pendências e a documentação enviada e as cotejou com o parecer emitido anteriormente pelo Comitê, constatando que as pendências foram atendidas.

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br



Continuação do Parecer: 3.099.886

Assim, o projeto foi adequado com as inserções dos itens solicitados e novamente anexado à PB; a metodologia foi esclarecida e o "ganho Hake" explicitado tanto no projeto quanto no TCLE; os riscos e benefícios foram ajustados no formulário de informações básicas do projeto bem como no TCLE. Foram anexadas três cartas de autorização dos respectivos coordenadores pedagógicos das universidades em que ocorrerão as atividades de pesquisa. Em relação ao cronograma, a pesquisadora declarou que nenhuma atividade foi ainda iniciada e que o cronograma anterior foi prejudicado por imprevistos, razão pela qual apresentou novo cronograma.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestralmente), e o relatório final, quando do término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1210480.pdf	06/12/2018 20:51:59		Aceito
Outros	CartadeAutorizacaoUnisaeeUniversidadeBrasil.pdf	06/12/2018 20:49:48	Fernanda Domingues Lustoza	Aceito
Outros	CartadeAutorizacaoUnifesp.pdf	06/12/2018 20:48:55	Fernanda Domingues Lustoza	Aceito
Outros	CartadeAutorizacaoMackenzie.pdf	06/12/2018 20:48:29	Fernanda Domingues Lustoza	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3009673.pdf	06/12/2018 20:44:03	Fernanda Domingues Lustoza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.docx	06/12/2018 20:42:32	Fernanda Domingues Lustoza	Aceito
Outros	Resposta_a_lista_de_inadequacoes_apontadas.docx	06/12/2018 20:41:24	Fernanda Domingues Lustoza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDetalhadoPlataformaBrasil.docx	06/12/2018 20:38:37	Fernanda Domingues Lustoza	Aceito
Outros	Formulario_CEP.pdf	03/10/2018 20:38:16	Fernanda dos Santos Domingues	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	23/09/2018 18:25:17	Fernanda dos Santos Domingues	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.020-050
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** cep@unifesp.edu.br



UNIFESP - HOSPITAL SÃO
PAULO - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA



Continuação do Parecer: 3.099.886

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Francisco de Castro, 55

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.020-050

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: cep@unifesp.edu.br

Página 06 de 06



Serviço Público Federal
Universidade Federal de São Paulo
Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas
Câmara de Pós-Graduação e Pesquisa



HISTÓRICO ESCOLAR

Nome: **FERNANDA DOMINGUES LUSTOZA**

Sexo: **F**

C.P.F.: **129.207.057-92**

Nascimento: **13/11/1989**

R.G.: **52.317.358-1 SSP SP**

Naturalidade: **RIO DE JANEIRO/ RJ**

Nº. da Matrícula: **61.444**

Situação: **EM CURSO**

Programa: **Ciências Farmacêuticas**

Início: **01/01/2019**

Término Previsto: **31/12/2021**

Nº. da Pasta: **20180701272**

Nível: **MESTRADO**

Reconhecido de acordo com disposto na Portaria MEC nº 326 de 09/03/2017, D.O.U. de 10/03/2017.

Título do Projeto de Dissertação: **A IMPORTÂNCIA DA QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL NA FORMAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO: UM ESTUDO SISTEMÁTICO UTILIZANDO A METODOLOGIA DE GANHO DE HAKE**
Orientador: **JOAO PAULO DOS SANTOS FERNANDES**

1ª Língua Estrangeira: **INGLÊS**

GRADUACAO: **FARMÁCIA - NOTURNO**

Instituição: **UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

Início: **2013**

Término: **2015**

Disciplina/ Atividade

Disciplina/ Atividade	Ano	Freq.(%)	Conceito	Créd.
Alvos macromoleculares: aspectos farmacológicos, toxicológicos e suas relações com as estruturas químicas e fármacos	2017	100	A	4
FORMAS COVALENTES PARA O TRANSPORTE DE FARMACOS	2017	90	B	4
METODOLOGIA DA PESQUISA APLICADA A CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS	2017	90	A	4
Seminários em Ciências Farmacêuticas	2017	88	A	3
Técnicas de Modelagem Molecular de Fármacos e Medicamentos	2018	96	A	6
TÉCNICAS DE PLANEJAMENTO RACIONAL DE FÁRMACOS - 2018	2018	91	A	6
Total de Créditos:				27

Legenda:

A-Ótimo / B-Bom / C-Regular / D-Insuficiente

Disciplinas/Atividades realizadas até 31/12/2011: 1 crédito = 12 Horas

Disciplinas/Atividades realizadas a partir de 01/01/2012: 1 crédito = 15 Horas

Créditos Necessários para o MESTRADO: 25

São Paulo, 26 de fevereiro de 2019 .

SUZAN PANTAROTO DE VASCONCELLOS
Coordenadora da Câmara de Pós-Graduação e
Pesquisa do ICAQF