

**XXII JORNADA DE  
ESTUDOS FARMACÊUTICOS**

---

**V JORNADA DE BIOMEDICINA**

**ANAIS**



# ANAIS

## XXII Jornada de Estudos Farmacêuticos / V Jornada de Biomedicina

(16 a 20 de outubro de 2023)

ISBN

978-65-88528-63-1

### ORGANIZADORES

Alexandre Umpierrez Amaral  
Helissara Silveira Diefenthaler  
Luiz Carlos Cichota  
Silvane Souza Roman

2023

O conteúdo dos textos é de responsabilidade exclusiva dos(as) autores(as).  
Permitida a reprodução, desde que citada a fonte.

**Revisão:** Os autores

J82an Jornada de Estudos Farmacêuticos (22: 2023 : Erechim, RS)  
Anais [recurso eletrônico] / XXII Jornada de Estudos Farmacêuticos;  
V Jornada de Biomedicina. – Erechim, RS, 2023.  
1 recurso online

ISBN 978-65-88528-63-1

Modo de acesso: [www.uri.uricer.edu.br/edifapes](http://www.uri.uricer.edu.br/edifapes)

Jornada de Estudos Farmacêuticos (acesso em: 20 abr. 2024)

Com Anais / V Jornada de Biomedicina

“Organização: Alexandre Umpierrez Amaral, Helissara Silveira  
Diefenthaeler, Luis Carlos Cichota, Silvane Souza Roman I. Título

1. Alimento funcional 2. Neoplasias 3. Hemostasia 3. Farmácia  
4. Neurofarmacologia 5. Biomedicina

C.D.U.: 615.1 (063)

Catálogo na fonte: bibliotecária Sandra Milbrath CRB 10/1278



**EDIFAPES**

Livraria e Editora

Av. 7 de Setembro, 1621  
99.709-910 – Erechim-RS

Fone: (54) 3520-9000

[www.uricer.edu.br](http://www.uricer.edu.br)

## Sumário

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>5</b>
<b>COMISSÃO ORGANIZADORA .....</b>	<b>6</b>
<b>AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DO GALATO DE GERANILA E SEUS PRECURSORES.....</b>	<b>7</b>
<b>DESENVOLVIMENTO DE HAMBÚRGUER ENRIQUECIDO COM VITAMINA “E” E ANTIOXIDANTES .....</b>	<b>17</b>
<b>DESENVOLVIMENTO DE LINGUIÇA DE FRANGO ENRIQUECIDA COM AÇAFRÃO (<i>Curcuma longa L.</i>), ORA-PRO-NÓBIS (<i>Pereskia aculeata Mill.</i>) E QUINOA (<i>Chenopodium quinoa Willd</i>) .....</b>	<b>26</b>
<b>ENCAPSULAMENTO POR LIOFILIZAÇÃO DE CAROTENOIDES PRODUZIDOS POR <i>Sporidiobolus salmonicolor CBS 2636</i>.....</b>	<b>36</b>
<b>A IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM DE FERRITINA NO DESENVOLVIMENTO DE CÉLULAS TUMORAIS.....</b>	<b>49</b>
<b>AVALIAÇÃO DO EFEITO DOS AMINOÁCIDOS LEUCINA E GLICINA SOBRE PARÂMETROS DE COMPORTAMENTO EM PLANÁRIAS .....</b>	<b>58</b>
<b>COAGULOGRAMA: IMPORTÂNCIA DOS CUIDADOS PRÉ-ANALÍTICOS E ANALÍTICOS NA GARANTIA DA QUALIDADE DOS RESULTADOS .....</b>	<b>70</b>
<b>CORRELAÇÃO ENTRE TAXA GLICÊMICA ELEVADA E INFECÇÃO URINÁRIA EM PACIENTES DE UMA INSTITUIÇÃO DE REPOUSO DO NORTE GAÚCHO.....</b>	<b>77</b>
<b>ESTUDO DA PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL NO NORTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL .....</b>	<b>86</b>
<b>IMPORTÂNCIA DA DETERMINAÇÃO DA FAIXA DE VALORES DE REFERÊNCIA PRÓPRIOS EM LABORATÓRIOS CLÍNICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA .....</b>	<b>97</b>
<b>PERFIL DE MICRORGANISMOS E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM HEMOCULTURAS DE UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA .....</b>	<b>103</b>
<b>PRÉ-ECLÂMPsia E O PAPEL DO BIOMÉDICO NA SAÚDE MATERNA .....</b>	<b>113</b>
<b>PREVALÊNCIA DE MICRORGANISMOS E PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM INFECÇÕES DE SÍTIO CIRÚRGICO .....</b>	<b>123</b>
<b>RESISTÊNCIA AO MEROPENEM POR ENTEROBACTÉRIAS EM UTI DE UM HOSPITAL DO NORTE DO RS.....</b>	<b>133</b>
<b>UMA ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA SOBRE O MODELO DAS PLANÁRIAS .....</b>	<b>143</b>
<b>ABORDAGENS BIOTECNOLÓGICAS PARA OBTENÇÃO DE METABÓLITOS ATIVOS.....</b>	<b>154</b>



<b>ANÁLISE FITOQUÍMICA: FRACIONAMENTO E ISOLAMENTO DE METABÓLITOS .....</b>	<b>163</b>
<b>ANÁLISE SENSORIAL DE UMA FORMULAÇÃO LÍQUIDA DE NANOPARTÍCULAS DE OMEPRAZOL .....</b>	<b>172</b>
<b>ASPECTOS INTRODUTÓRIOS À ANÁLISE FITOQUÍMICA I: COLETA, SECAGEM, MOAGEM ..</b>	<b>181</b>
<b>ASPECTOS RELACIONADOS À EFICÁCIA, SEGURANÇA E QUALIDADE DE PRODUTOS ORIUNDOS DE PLANTAS MEDICINAIS .....</b>	<b>190</b>
<b>ATIVIDADE HIPOGLICEMIANTE DO EXTRATO DAS FOLHAS DE ACCA SELLOWIANA (O. BERG) BURRET EM RATOS WISTAR .....</b>	<b>198</b>
<b>CARACTERIZAÇÃO DO EFEITO COMPORTAMENTAL DA CLORFENIRAMINA E SEU POTENCIAL PARA TRATAR A ADICÇÃO POR COCAÍNA EM PLANÁRIAS .....</b>	<b>210</b>
<b>EFEITO CICATRIZANTE DO EXTRATO BRUTO DA ACCA SELLOWIANA EM FERIDAS DE RATOS .....</b>	<b>221</b>
<b>ETNOBOTÂNICA E LEGISLAÇÃO ASSOCIADA.....</b>	<b>231</b>
<b>EXTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS POR MICRO-ONDAS .....</b>	<b>239</b>
<b>INFLUÊNCIA DA SINVASTATINA SOBRE PARÂMETROS DE COMPORTAMENTO EM PLANÁRIAS .....</b>	<b>247</b>
<b>NORMAS APLICADAS À PRODUÇÃO E COMERCIALIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL .....</b>	<b>257</b>
<b>PERSPECTIVAS ATUAIS SOBRE FITOTERÁPICOS E APLICABILIDADE DA FITOTERAPIA NA PRÁTICA .....</b>	<b>265</b>
<b>PLANTAS MEDICINAIS E PRÁTICAS INTEGRATIVAS NO SUS.....</b>	<b>273</b>
<b>TRATAMENTO COM CÉLULAS CAR-T NO CÂNCER DE MAMA .....</b>	<b>281</b>
<b>A PHARMACIA ITALIANA NA CIDADE DE BOA VISTA DO ERECHIM.....</b>	<b>289</b>
<b>AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ANEMIA PERNICIOSA EM UMA INSTITUIÇÃO DE REPOUSO NO MUNICÍPIO DE ERECHIM, RS.....</b>	<b>300</b>
<b>AVALIAÇÃO DO RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES – UMA REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>309</b>
<b>AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS EM PROFESSORES DO ENSINO SUPERIOR DE UMA UNIVERSIDADE DA CIDADE DE ERECHIM –RS .....</b>	<b>319</b>
<b>BENEFÍCIOS E COMPLICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A EM TRATAMENTO ESTÉTICO .....</b>	<b>329</b>
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COINFEÇÕES DE PACIENTES DA UTI COVID DE UM HOSPITAL DO NORTE DO RS .....</b>	<b>339</b>
<b>IMPACTO DA IMUNIZAÇÃO NA REDUÇÃO DOS CASOS DE COVID-19 .....</b>	<b>349</b>
<b>MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DO LÍTIO –UMA REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>357</b>



<b><i>PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE NO ALTO URUGUAI GAÚCHO .....</i></b>	<b><i>365</i></b>
<b><i>PREVALÊNCIA E PERFIL DE SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA DOS PATÓGENOS DO GRUPO ESKAPE ISOLADOS DE UM HOSPITAL DA REDE PÚBLICA DO NORTE DO RS .....</i></b>	<b><i>375</i></b>
<b><i>SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE .....</i></b>	<b><i>385</i></b>



## **APRESENTAÇÃO**

É com grande satisfação que apresentamos os anais da XXII Jornada de Estudos Farmacêuticos e V Jornada de Biomedicina da URI Erechim. Este evento anual é uma iniciativa dos cursos de Farmácia e Biomedicina, visando proporcionar um espaço enriquecedor para a troca de conhecimentos e experiências entre estudantes, profissionais e pesquisadores dessas áreas tão relevantes para a saúde.

Ao longo do evento, contamos com palestras e minicursos que abordaram temas de extrema importância para as áreas de medicamentos, toxicologia forense, análises clínicas, estética e pesquisa científica. Essas atividades foram conduzidas por profissionais reconhecidos, contribuindo significativamente para a formação acadêmica e profissional dos participantes.

Destacamos a participação ativa de nossos palestrantes, cujas apresentações proporcionaram uma visão aprofundada sobre avanços científicos, desafios e perspectivas nas áreas de atuação do farmacêutico e biomédico. A interação entre os participantes e os palestrantes enriqueceu ainda mais o evento, permitindo a discussão de temas atuais e relevantes.

Além das palestras e minicursos, a XXII Jornada de Estudos Farmacêuticos e V Jornada de Biomedicina foram marcadas pela apresentação de mais de 40 trabalhos científicos na modalidade de pôster, bem como 5 selecionados para apresentação oral. Esses trabalhos refletem o comprometimento e a dedicação dos estudantes e pesquisadores em contribuir para o avanço do conhecimento científico em suas respectivas áreas de atuação, consolidando este evento como um espaço propício para a disseminação do conhecimento e a promoção do debate científico.

Agradecemos a todos os envolvidos, desde os palestrantes e participantes até os organizadores e apoiadores, por tornarem possível mais uma edição de sucesso das Jornadas de Estudos Farmacêuticos e de Biomedicina. Que este evento continue a ser um catalisador para o crescimento acadêmico e profissional de todos.

Comissão Organizadora



## **COMISSÃO ORGANIZADORA**

### **Coordenador do Evento**

Dr. Alexandre Umpierrez Amaral

### **Comissão Organizadora – Professores**

Ms. Ana Caroline Tissiani  
Dra. Alexandra Nava Brezolin  
Dr. Felipe dos Santos Moysés  
Dra. Helissara Silveira Diefenthaler  
Ms. Idamir José Mascarello Júnior  
Dr. Itamar Luis Gonçalves  
Ms. Juliana Roman  
Dr. Luiz Carlos Cichota  
Dr. Márcio da Silveira Corrêa  
Dra. Mariluce da Rocha Jaskulski  
Dra. Marisa Lúcia Romani Paraboni  
Dra. Rafaela Martins Sponchiado  
Dra. Silvane Souza Roman

### **Comissão Organizadora – Alunos**

Amanda Liliane Ritter  
Bárbara da Silva  
Brenda Consorte Borovik  
Caroline Fabian dos Santos  
Daiane Libino Przendziuk  
Daiane Maria Zanovello  
Emanuelle Vendruscolo Dandolini  
Ethiene Prigol do Amarante  
Júlio César Cusma  
Julia Christina Slongo  
Kalinka Kendra Mayeski  
Luana Eduarda Alves dos Santos  
Marina Lima Ferrari Gambeta  
Sara Santos  
Taline Andressa Lamb

### **Apoio**

- URI Erechim
- Curso de Farmácia
- Curso de Biomedicina
- Conselho Regional de Farmácia / RS
- Conselho Regional de Biomedicina / RS
- Uniprime
- De Conto & De Conto
- Farmavitta Farmácias

### **Contato**

Fone: (54) 3520-9000  
Ramais: 9073 / 9050 / 9238  
Av. Sete de Setembro, 1621  
Bairro Fátima, Erechim, RS – Brasil  
CEP 99709-910



## AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DO GALATO DE GERANILA E SEUS PRECURSORES

Eduarda de Ávila Pereira<sup>1</sup>; Bruna Maria Puton<sup>2</sup>; Natalia Paroul<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduanda em Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil (E-mail: Eduardadeavila999@gmail.com)

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil

### RESUMO

O ácido gálico, um poderoso antioxidante natural, insolúvel em meios lipídicos devido à sua alta polaridade. A esterificação da molécula de ácido gálico pode melhorar sua lipofilicidade, facilitando a dispersão da mesma em óleos e gorduras. Este estudo visou avaliar as atividades biológicas e antioxidantes dos substratos (geraniol e ácido gálico) e do produto da reação de esterificação (galato de geranila). Em testes antifúngicos, o ácido gálico exibiu atividade apenas contra *Aspergillus flavus*, enquanto o geraniol e o éster demonstraram atividade contra os três fungos testados (*Aspergillus flavus*, *Alternaria alternata* e *Penicillium crustosum*). A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada em 10 bactérias, 5 Gram positivas e 5 Gram negativas. O ácido gálico apresentou inibição fraca para todas as bactérias testadas, com faixa de inibição entre 2,5 a 5 mg.mL<sup>-1</sup>, já o galato de geranila, assim como o geraniol apresentaram inibição moderada sobre *Klebsiella pneumoniae* e fraca para as demais bactérias. Em testes de toxicidade frente a *Artemia salina*, o galato de geranila apresentou toxicidade intermediária (DL<sub>50</sub> 101,56 µg.mL<sup>-1</sup>) quando comparada com alta toxicidade do geraniol (DL<sub>50</sub> 26,48 µg.mL<sup>-1</sup>) e baixa toxicidade do ácido gálico (DL<sub>50</sub> 836,58 µg.mL<sup>-1</sup>). A atividade antioxidante foi determinada pelo método DPPH. Entre três compostos avaliados, o ácido gálico apresentou atividade antioxidante mais elevada com valor IC<sub>50</sub> de 0,0029 mg.mL<sup>-1</sup>, seguido pelo galato de geranila (IC<sub>50</sub> de 0,0677 mg.mL<sup>-1</sup>). Os resultados deste estudo indicam que o galato de geranila, apresenta um perfil de propriedades melhorado em comparação com seus precursores. Sua atividade antifúngica ampliada em relação de ácido gálico, menor toxicidade e maior atividade antioxidante em relação ao geraniol. Além disso, maior solubilidade em meio lipídico faz dele um composto promissor com potencial de aplicação em várias áreas, incluindo alimentos, farmacêutica e cosmética, onde a estabilidade e a ação antioxidante são de grande importância.

**Palavras-chave:** antifúngico; antibacteriano; antioxidante lipofílico.

### Introdução

O ácido gálico é um fitoquímico encontrado em diversas plantas, sendo considerado um poderoso antioxidante natural, porém sua alta polaridade dificulta a interação com sistemas lipídicos, diminuindo sua eficiência. Uma alternativa encontrada para superar essa dificuldade foi a modificação da estrutura molecular do ácido gálico através das reações de esterificação. Esses agentes antioxidantes passaram a ser produzidos e amplamente utilizados na indústria alimentícia, de cosméticos e farmacêutica (LOCATELLI; FILIPPIN-MONTEIRO; CRECZYNSKI-PASA, 2013).

O composto conhecido como galato de geranila, é produzido pela combinação do geraniol com o ácido gálico por meio do processo de esterificação via catálise ácida ou enzimática (KHATKAR *et al.*, 2017; SHARMA *et al.*, 2017). Alguns trabalhos encontrados na literatura indicam promissoras atividades biológicas do galato de geranila.

Os estudos realizados por Kubo, Fujita e Nihei em 2002 e Kubo *et al.* 2004 comprovaram maior atividade antimicrobiana do galato de geranila frente *Salmonella choleraesuis* ATCC 35640 e *Bacillus subtilis* ATCC 9372 quando comparadas com atividade antimicrobiana do ácido gálico sugerindo, que o componente hidrofóbico tem potencial para impactar essas cepas em particular.

Sugatani *et al.* (2004) testaram diversos galatos contra o fator ativador de plaquetas (PAF) (*1-O-alkil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfolina*) em coelhos e encontraram para o galato de geranila o valor de IC<sub>50</sub> de 6,5 µM, enquanto o ácido gálico não apresentou esta propriedade. O PAF possui propriedades hipotensoras e ulcerogênicas, além de ser responsável por ativar numerosos tipos de células que podem estar envolvidos em processos de inflamação, alergias, entre outros (SUGATANI *et al.*, 2004; RODWELL *et al.*, 2017).

Quanto a toxicidade, foi comprovado que galato de geranila é um aditivo seguro. Quando ele é incorporado aos alimentos, o mesmo é hidrolisado e decomposto em ácido gálico e geraniol sendo absorvido no trato gastrointestinal sem representar nenhum risco à saúde, imediato ou a longo prazo (KUBO; FUJITA; NIHEI, 2003).

Desta forma, o objetivo do nosso trabalho foi comparar as propriedades antimicrobianas, antifúngicas e antioxidantes do galato de geranila com seus precursores.

## **Material e Métodos**

### ***Determinação da atividade antifúngica***

A atividade antifúngica foi testada sobre os fungos *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus* e *Penicillium crustosum*, obtidos junto ao Agricultural Research Service (ARS Culture Collection - NRRL). Os ensaios foram realizados pelo método de difusão em meio sólido utilizando cavidades em placas. As diferentes diluições do ácido gálico (AG), do geraniol (G) e do galato de geranila (GG) foram realizadas em água destilada estéril com 1% de Tween 80, nas concentrações de (50; 37,5; 25; 12,5; 5; 2,5; 1,5; 0,5 e 0,25 mg. mL<sup>-1</sup>) e agitadas por 5 minutos em aparelho Vortex (Phoenix, AP 56). 1 mL de suspensão fúngica (aproximadamente 10<sup>6</sup> UFC.mL<sup>-1</sup>) foi adicionada ao meio Potato Dextrose Agar (PDA) fundido e plaqueada. Após a solidificação do ágar, 50 µL da solução com amostra na concentração desejada, 50 µL de

Tween 80 (controle negativo), 50  $\mu\text{L}$  de água estéril (controle negativo) e 50  $\mu\text{L}$  de antifúngico comercial Canesten<sup>®</sup> 1% (controle positivo) foram depositados em quatro cavidades da placa. O sistema foi incubado por 72 h a 28 °C em estufa (Tecnal, TE 392/2). Após término do período de incubação, foi medido o diâmetro total do halo. Considerou-se como CIM a concentração de amostra capaz de desenvolver um halo de inibição do crescimento fúngico maior ou igual a 10 mm de diâmetro. A comparação das médias para avaliar o efeito antifúngico foi realizada através do Teste de Tukey ( $p < 0,05$ ) no programa SAS.

### ***Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)***

Foram selecionados dez micro-organismos, cinco bactérias Gram-positivas, *L. monocytogenes* (ATCC 7644), *B. subtilis* (ATCC 6633), *S. mutans* (ATCC 25175), *E. faecalis* (ATCC 29212) e *S. aureus* (ATCC 25923) e cinco bactérias Gram-negativas, *E. coli* (ATCC 25922), *K. pneumoniae* (ATCC 10031), *P. aeruginosa* (ATCC 27853), *S. flexneri* (ATCC 12022) e *S. choleraesuis* (ATCC 10708), obtidas da American Type Culture Collection (USA). As cepas foram crescidas previamente em meio Luria Bertani (LB) (10 g.L<sup>-1</sup> de tripton, 5 g.L<sup>-1</sup> de extrato de levedura e 5 g.L<sup>-1</sup> de NaCl) durante 24 h a 36 $\pm$ 1 °C em estufa bacteriológica (J.PROLAB, JP 101). Após esse período a suspensão bacteriana correspondia a aproximadamente 10<sup>8</sup> células. mL<sup>-1</sup>.

Foram realizadas micro diluições seriadas com caldo LB em microplacas de ELISA até a obtenção das concentrações desejadas. 10  $\mu\text{L}$  de bactéria foram inoculadas e a leitura de microplacas foi realizada em 0h e depois de incubação por 24 h a 36  $\pm$  1 °C no comprimento de onda de 490 nm. A CIM foi definida como a menor concentração de amostra em mg.mL<sup>-1</sup>, capaz de inibir o crescimento microbiano. Todas as análises foram realizadas em triplicatas.

### ***Avaliação de toxicidade frente à Artemia salina***

100 náuplios de *A. salina* foram submetidos em diferentes concentrações de amostras a ser avaliadas (25, 35, 50, 65, 100, 160, 200, 250 e 300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) diluídas em água destilada estéril e 1% de Tween 80 e armazenadas em uma câmara incubadora (CienLab, CE-300/350-FA) com iluminação artificial a 23°C por 24 horas. Todos os ensaios foram realizadas em triplicata.

A curva de mortalidade foi obtida pela correlação entre a concentração de óleo e o percentual de náuplios mortos e a dose letal (DL<sub>50</sub>) foi determinada a partir da equação da curva gerada.

### ***Determinação da atividade antioxidante pelo método DPPH\****

A determinação da atividade antioxidante dos substratos e do produto foi realizada em triplicata, em equipamento espectrofotômetro UV-Visível (Pró-Análise®, UV-1600). 500 µL de uma solução etanólica de DPPH\* 0,1 mM com 500 µL de soluções contendo concentrações crescentes de amostras diluídas em álcool etílico foram incubadas por 10 minutos a abrigo da luz. A solução controle foi obtida com 500 µL da solução de DPPH\* e 500 µL de álcool etílico. Para o “branco” foi utilizado somente álcool etílico. A atividade de captura de radicais pelas amostras é expressa como percentual de inibição de DPPH\* e calculada a partir da Equação 1.

$$AA\% = \frac{100 - [(Abs.amostra - Abs.branco) * 100]}{Abs.controle} \quad (1)$$

Após a avaliação da faixa de concentração ideal, será calculada a concentração de amostra necessária para capturar 50% do radical livre DPPH\* (IC<sub>50</sub>) por análise de regressão linear

### **Resultados e Discussões**

Os resultados da atividade antifúngica do geraniol, ácido gálico e galato de geranila sobre *A. flavus*, *A. alternata* e *P. crustosum* encontram-se na Tabela 1. Pode-se observar que a atividade antifúngica diminui com diminuição da concentração dos compostos. O ácido gálico apresentou atividade antifúngica somente para *A. flavus* desenvolvendo halo de inibição de 20 mm na concentração mais elevada (50 mg.mL<sup>-1</sup>), enquanto o geraniol demonstrou atividade mais pronunciada contra todos os fungos na concentração inibitória mínima (CIM) de 1,5 mg.mL<sup>-1</sup>. O potencial antifúngico do geraniol já foi relatado (AOUDOU *et al.* 2010; TANG *et al.*, 2018) para *Penicillium* spp e *Aspergillus* spp Os fungos da espécie *Aspergillus* são responsáveis pela deterioração de cereais e podem produzir alguns metabólitos secundários tóxicos, como micotoxinas, em alimentos.

**Tabela 1** - Diâmetro médio de halo (mm) em relação a diferentes concentrações de geraniol (G), ácido gálico (AG) e galato de geranila (GG) sobre *A. alternata*, *A. flavus* e *P. crustosum*.

Conc. (mg.mL <sup>-1</sup> )	<i>A. alternata</i>			<i>A. flavus</i>			<i>P. crustosum</i>		
	Halos de inibição (mm)								
	G	AG	GG	G	AG	GG	G	AG	GG
50,0	36 <sup>a</sup> ±1	-	16 <sup>a</sup> ±1	24 <sup>a</sup> ±1	20 <sup>a</sup> ±1	15 <sup>a</sup> ±0	28 <sup>a</sup> ±2	-	21 <sup>a</sup> ±1
37,5	30 <sup>ab</sup> ±3	-	13 <sup>a</sup> ±1	21 <sup>b</sup> ±1	15 <sup>b</sup> ±1	14 <sup>a</sup> ±1	26 <sup>b</sup> ±1	-	14 <sup>b</sup> ±1
25,0	27 <sup>bc</sup> ±1	-	-	19 <sup>c</sup> ±1	14 <sup>b</sup> ±1	-	25 <sup>bc</sup> ±1	-	11 <sup>b</sup> ±1
12,5	25 <sup>bcd</sup> ±1	-	-	18 <sup>c</sup> ±2	-	-	24 <sup>cd</sup> ±1	-	-
5,0	23 <sup>cd</sup> ±2	-	-	17 <sup>c</sup> ±1	-	-	22 <sup>d</sup> ±1	-	-
4,0	20 <sup>d</sup> ±2	-	-	17 <sup>c</sup> ±0	-	-	20 <sup>e</sup> ±1	-	-
2,5	15 <sup>e</sup> ±1	-	-	14 <sup>d</sup> ±1	-	-	18 <sup>e</sup> ±1	-	-
1,5	12 <sup>e</sup> ±3	-	-	10 <sup>e</sup> ±0	-	-	11 <sup>f</sup> ±1	-	-
0,5	-	-	-	0	-	-	0	-	-

\* Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).

O crescimento de fungos e a produção relevante de micotoxinas podem levar à deterioração dos produtos e afetar significativamente a qualidade dos alimentos. Os resultados dos estudos relatados por Tang *et al.* (2018) indicam que o geraniol podem inibir o crescimento de fungos em certas concentrações, alterando a permeabilidade da membrana celular, induzindo o acúmulo intracelular de EROs (espécies reativas de oxigênio) e interferindo nos principais genes relacionados. Além disso, o geraniol em combinação com a embalagem em atmosfera modificada poderia ter efeitos sinérgicos no controle do *Aspergillus* spp.

O galato de geranila também apresentou inibição sobre os três fungos testados, sendo que para o *P. crustosum*, em maior concentração (50 mg.mL<sup>-1</sup>) formou um halo de inibição de 21 mm, valor distinto das concentrações inferiores de 37,5 e 25 mg.mL<sup>-1</sup>, as quais formaram halos de 14 e 11 mg.mL<sup>-1</sup>, respectivamente, evidenciando uma significativa diferença entre si ( $p < 0,05$ ).

Para *A. alternata* os valores do halo de inibição foram 16 e 13 mm para as concentrações de 50 e 37,5 mg.mL<sup>-1</sup> respectivamente. Sobre *A. flavus*, galato de geranila formou um halo de



inibição de 15 mm na concentração de 50 mg.mL<sup>-1</sup> e de 14 mm na concentração de 37,5 mg.mL<sup>-1</sup>, sem diferença significativa entre si (p<0,05).

Fujita e Kubo (2002) verificaram que o galato de octila foi ativo contra *S. cerevisiae* e *Aspergillus niger*, porém o galato de propila não apresentou atividade. Segundo os autores, atividade antimicrobiana de galatos dependente tanto da porção hidrofílica do composto, como do tamanho da cadeia carbônica alifática. Assim, o galato de geranila possui atividade antifúngica maior que o ácido gálico, provavelmente devido a sua cadeia carbônica alifática maior.

As concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos substratos e do éster estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2** - Avaliação da concentração inibitória mínima do ácido gálico, geraniol e galato de geranila.

		Geraniol	Ácido gálico	Galato de geranila
	ATCC	(mg.mL <sup>-1</sup> )	(mg.mL <sup>-1</sup> )	(mg.mL <sup>-1</sup> )
Gram positivas				
<i>L. monocytogenes</i>	7644	6,25	5,00	12,50
<i>S. aureus</i>	25923	50,00	5,00	12,50
<i>B. subtilis</i>	6633	40,00	5,00	12,50
<i>S. mutans</i>	25175	100,00	3,00	12,50
<i>E. faecalis</i>	29212	3,12	2,50	12,50
Gram negativas				
<i>E. coli</i>	25922	25,00	5,00	12,50
<i>S. choleraesuis</i>	10708	50,00	5,00	10,00
<i>K. pneumoniae</i>	10031	1,50	3,00	6,25
<i>P. aeruginosa</i>	27853	500,00	3,00	12,50
<i>S. flexneri</i>	13047	4,69	5,00	12,50

Observa-se que o geraniol apresentou uma ampla faixa de inibição, sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, sendo *K. pneumoniae*, *E. faecalis* e *L. monocytogenes* as bactérias mais sensíveis, com uma CIM de 1,5, 3,12 e 6,25 mg.mL<sup>-1</sup>, respectivamente. Já a bactéria mais resistente foi *P. aeruginosa*, com uma CIM de 500 mg.mL<sup>-1</sup>. O ácido gálico apresentou inibição fraca para todas as bactérias testadas, com faixa de inibição entre 2,5 a 5

mg.mL<sup>-1</sup>. A bactéria mais sensível foi a *E. faecalis*, com uma CIM de 2,5 mg.mL<sup>-1</sup>.

O galato de geranila apresentou uma faixa de CIM entre 6,25 e 12,5 mg.mL<sup>-1</sup>, sendo esta faixa considerada uma inibição fraca. *K. pneumoniae* foi a bactéria que mostrou maior sensibilidade ao éster (6,25 mg.mL<sup>-1</sup>).

Quando comparado com os valores do ácido gálico, não houve melhora nos resultados da CIM para o galato de geranila neste estudo.

O ensaio de toxicidade com *A. salina* apresenta-se como um teste que pode estimar a toxicidade e auxiliar na detecção de compostos bioativos em extratos vegetais (PARRA *et al.*, 2001). Os resultados referentes à toxicidade aguda do geraniol, ácido gálico e do galato de geranila sobre *A. salina* estão apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3** - Toxicidade de frente *A. salina* expressa em valores de DL<sub>50</sub> do geraniol, ácido gálico e do galato de geranila.

Amostra	Equação da reta	Concentração da amostra (µg.mL <sup>-1</sup> ) para mortalidade 100%	DL <sub>50</sub> (µg.mL <sup>-1</sup> )
Geraniol	y = 1,415x + 12,529	75	26,48
Ácido gálico	y = 0,0482x + 9,6767	2000	836,58
Galato de geranila	y = 0,2354 + 26,092	300	101,56

O geraniol apresentou alta toxicidade contra *A. salina* (DL<sub>50</sub> de 26,48 µg.mL<sup>-1</sup>) e o percentual máximo de mortalidade foi observado na concentração de 75 µg.mL<sup>-1</sup>, após 24 h de exposição.

A correlação entre o percentual de mortalidade e a concentração de ácido gálico forneceu DL<sub>50</sub> de 836,58 µg.mL<sup>-1</sup>. A mortalidade máxima foi observada na concentração de 2000 µg.mL<sup>-1</sup>, após 24 h de exposição. Porfírio *et al.* (2013) avaliaram a toxicidade do ácido gálico em ensaios com *A. salina*, onde encontraram uma faixa de DL<sub>50</sub> com valores menores do que este trabalho, entre 150 e 300 µg.mL<sup>-1</sup>.

O galato de geranila apresentou uma toxicidade intermediária quando comparado com os seus precursores, tendo a concentração máxima necessária para atingir mortalidade de 100% de *A. salina* de 300 µg.mL<sup>-1</sup> após 24 h de exposição com uma DL<sub>50</sub> de 101,56 µg.mL<sup>-1</sup>.

De acordo com a classificação de Meyer *et al.* (1982), compostos ativos e extratos

vegetais, a amostra é considerada tóxica ou ativa para  $DL_{50} < 1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , já amostras com  $DL_{50} > 1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$  não apresentam toxicidade ou são inativas. Seguindo este critério de classificação as três amostras apresentam toxicidade, sendo que a toxicidade mais alta era do geraniol, seguida pelo galato de geranila. Já o ácido gálico apresentou-se como um composto menos ativo.

Alguns autores sugerem que há uma boa correlação entre o ensaio com *A. salina* e a atividade antitumoral. Segundo Swantara, Rita e Hernindy (2017), a alta toxicidade do composto de testado pode ser correlacionada com a atividade compostos anticarcinogênica, assim a amostra que apresenta uma  $DL_{50}$  inferior a  $1000 \mu\text{g.mL}^{-1}$  possui potencial como agente anticancerígeno.

Os resultados da avaliação da atividade antioxidante encontram-se na Tabela 4.

**Tabela 4** - Atividade antioxidante expressa em valores de  $IC_{50}$  do ácido gálico e do galato de geranila.

Amostra	Equação da reta	$IC_{50}$ ( $\text{mg.mL}^{-1}$ )
Ácido gálico	$y = 16763x - 1,1177$	0,0029
Galato de geranila	$y = 726,18x + 0,8286$	0,0677

O valor  $IC_{50}$ , termo utilizado para quantificar a eficácia de um antioxidante, refere-se à concentração na qual 50% dos radicais livres DPPH em uma solução são neutralizados. Consequentemente, um valor de  $IC_{50}$  menor indica um maior nível de atividade antioxidante dentro da amostra (ARBOS; STEVANI; CASTANHA, 2013).

O ácido gálico fornecendo um  $IC_{50}$  de  $0,0029 \text{ mg.mL}^{-1}$  (ou  $17,04 \mu\text{M}$ ) e o éster um valor de  $IC_{50}$  de  $0,0677 \text{ mg.mL}^{-1}$  (ou  $220,90 \mu\text{M}$ ), cerca de 12 vezes superior ao ácido gálico. Já o geraniol não exibiu nenhuma atividade antioxidante neste estudo.

Segundo Khan *et al.* (2012), a ordem de eficiência na captura do DPPH<sup>•</sup> por ácido gálico e seus derivados em etanol segue a ordem: ácido gálico > galato de metila > galato de propila. Assim, o aumento da cadeia poderia diminuir a atividade antioxidante. Embora galato de geranila apresentou atividade antioxidante menor que o ácido gálico, ele foi mais eficiente quando comparado com conservante sintético BHT (butil-hidroxitolueno) também avaliado nesse estudo ( $IC_{50} = 0,18 \pm 0,04 \text{ mg.mL}^{-1}$ ), amplamente utilizado na indústria de cosméticos e alimentos. Além disso, o galato de geranila apresenta uma polaridade menor que a do ácido



gálico, o que poderia facilitar sua interação em sistemas lipídicos, protegendo os produtos, da ação de radicais livres.

### **Conclusões**

Com base nos resultados, o galato de geranila demonstrou melhorias significativas em relação aos seus precursores. Sua ampla atividade antifúngica abrangeu três tipos de fungos, incluindo o *Aspergillus flavus*, que o ácido gálico puro não afetou. Além disso, a Concentração Inibitória Mínima (CIM) revelou inibição moderada contra a bactéria *Klebsiella pneumoniae*, superando o ácido gálico e o geraniol. Quanto à toxicidade, o galato de geranila apresentou um DL<sub>50</sub> intermediário em comparação ao geraniol, indicando maior segurança em aplicações farmacêuticas e alimentícias. Sua notável atividade antioxidante sugere eficácia na proteção contra danos oxidativos, tornando-o valioso na conservação de alimentos.

Além disso, sua maior solubilidade em meios lipídicos o torna atraente para indústrias que requerem a dispersão em óleos e gorduras, como a alimentícia e a de cosméticos. Em resumo, o galato de geranila se destaca como um composto promissor com diversas aplicações potenciais, beneficiando-se das melhorias em suas propriedades em relação aos precursores.

### **Agradecimentos**

Os autores agradecem a URI pela estrutura e apoio fornecidos, e também agradecem ao CNPq pela concessão da bolsa de iniciação científica.

### **Referências**

AOUDOU, Y. *et al.* Antifungal properties of essential oils and some constituents to reduce foodborne pathogen. **Journal of Yeast and Fungal Research**, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2010.

ARBOS, K.A.; STEVANI, P.C.; CASTANHA, R.F. Atividade antimicrobiana, antioxidante e teor de compostos fenólicos em casca e amêndoa de frutos de manga. **Revista Ceres**, v. 60, n. 2, p. 161-165, 2013.

FUJITA, K.-I.; KUBO, I. Antifungal activity of octyl gallate. **International Journal of Food Microbiology**, v. 79, p. 193- 201, 2002.

KHAN, M. *et al.* Acylhydrazide schiff bases: DPPH radical and superoxide anion scavengers. **Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 705-710, 2012.

KHATKAR, A. *et al.* Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR studies of gallic acid derivatives. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. 2870-2880, 2017.

KUBO, I. *et al.* Antibacterial activity of alkyl gallates against *Bacillus subtilis*. **Journal**



**Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, p. 1072-1076, 2004.

KUBO, I.; FUJITA, K.-I.; NIHEI, K.-I. Anti-*Salmonella* activity of alkyl gallates. **Journal Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, p. 6692-6696, 2002

KUBO, I.; FUJITA, K.-I.; NIHEI, K.-I. Molecular design of multifunctional antibacterial agents against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 4255-4262, 2003.

LOCATELLI, C. *et al.* Alkyl esters of gallic acid as anticancer agents: a review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 233-239, 2013.

MEYER, B.N. *et al.* Brine shrimp: a convenient geral biosaay for active plant constituents. **Journal of Medicinal Plant Research**, v. 45, p. 31-34, 1982.

PARRA, A.L. *et al.* Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD<sub>50</sub> value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. **Phytomedicine**, v. 8, n. 5, p. 395-400, 2001.

PORFÍRIO, B. *et al.* Ensaio de toxicidade do ácido 3,4,5-triidróxibenzóico pelo teste de letalidade para *Artemia salina* LEACH. **Revista de Biotecnologia & Ciência**, v. 1, n. 2, p. 1, 2013.

RODWELL, V.W. *et al.* **Bioquímica ilustrada de Harper**. 30 ed. Porto Alegre: AMGH, 2017, p. 249.

SHARMA, A. *et al.* Fabrication and functionalization of magnesium nanoparticle for lipase immobilization in n-propyl gallate synthesis. **Journal of King Saud University – Science**, v. 29, p. 536-546, 2017.

SWANTARA, I.M.D.; RITA, W.S.; HERNINDY, Rr.A. Isolation and phytochemical test of anticancer isolate of sponge *Hyrtios erecta*. **Journal of Health Sciences and Medicine**, v. 1, n. 1, p. 16-20, 2017.

SUGATANI, J. *et al.* Tea polyphenols inhibit acetyl-CoA:1-alkyl-sn-glycero-3-phosphocholine cetyltransferase (a key enzyme in platelet-activating factor biosynthesis) and platelet-activating factor-induced platelet aggregation. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 134, p. 17-28, 2004.

TANG, X. *et al.* Atividade antifúngica de compostos de óleos essenciais (geraniol e citral) e mecanismos inibitórios em patógenos de grãos (*Aspergillus flavus* e *Aspergillus ochraceus*). **Moléculas**, v. 23, n. 9, p. 2-18. 2018.



## DESENVOLVIMENTO DE HAMBÚRGUER ENRIQUECIDO COM VITAMINA “E” E ANTIOXIDANTES

**Aline Maritê Tortelli<sup>1\*</sup>; Camila Elisa da Silveira<sup>1</sup>; Gabriela Lermen<sup>1</sup>; Gabrieli Nadaleti Kobieski<sup>1</sup>; Halanna Artifon<sup>1</sup>; Jamile Zeni<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Discente do Curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, RS, Brasil, 098184@aluno.uricer.edu.br.

<sup>2</sup>Docente do Curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Campus Erechim, Erechim, RS, Brasil

### RESUMO

O hambúrguer bovino, consiste em um produto cárneo de consumo mundial, devido à sua praticidade e característica sensorial, que agrada uma boa parcela da população. O objetivo do presente trabalho, foi o desenvolvimento de um hambúrguer com propriedades funcionais, pela incorporação de vitamina E e antioxidantes naturais provenientes do amendoim (*Arachis hypogaea* L.), chá verde (*Camellia sinensis* L.) e alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.), e sua caracterização físico-química. A adição de alecrim, chá verde e amendoim ao hambúrguer, proporcionou aumento do conteúdo proteico, além de proporcionar um sabor agradável, tornando os hambúrgueres mais saudáveis, devido a presença de vitamina E e antioxidantes, podendo desta forma trazer benefícios à saúde do consumidor.

**Palavras-chave:** antioxidantes; anti-inflamatórias; propriedades funcionais.

### Introdução

O hambúrguer é um produto que, em geral, tem um elevado teor de gordura, mas em reformulações permite a adição de outros ingredientes, a fim de que o produto tenha melhores características nutricionais e funcionais (VESSONI *et al.*, 2019).

A carne vermelha é uma base significativa na alimentação diária, sendo uma importante fonte de aminoácidos essenciais e micronutrientes. O seu consumo vem crescendo globalmente nos últimos anos, principalmente de maneira processada, o que pode vir a trazer consequências para a saúde, como diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares. (PERALTA *et al.*, s.d.). Em uma pesquisa realizada pela Dra. Nutricionista Natália Grando Vessoni, mais de 60% dos participantes relataram consumir com frequência hambúrgueres de carne bovina, por ser um alimento prático no dia a dia. Portanto, ela destaca a importância de se produzir formulações mais saudáveis do produto.

Uma variedade de ações potencialmente benéficas à saúde vem sendo atribuídas ao consumo do chá verde, com a alternativa de evitar ou minimizar os efeitos de diversas doenças, como o câncer e doenças cardiovasculares. Logo, é visto como uma das bebidas mais consumidas no mundo, e sabe-se também que é um importante alimento funcional.

Os componentes do hambúrguer, trazem benefícios ao alimento, como o chá-verde, popularmente usado em dietas alimentares, pois seus componentes químicos majoritários são os flavonoides, pertencentes à classe dos compostos fenólicos e que apresentam uma série de atividades biológicas como anticarcinogênica, antioxidantes, anti-inflamatórias e quimioprotetoras (SCHMITZ *et al.*, 2005).

O alecrim (*Rosmarinus officinallis* L.) é um membro da família Labiatae e tem sido utilizado por suas propriedades medicinais desde a antiguidade (ANGIONI *et al.*, 2004). Dentre os principais compostos do alecrim, Pearson *et al.* (1997) destacaram o ácido carnósico, o qual é hidrofóbico e demonstrou capacidade em reduzir a formação de dienos conjugados e a oxidação do LDL.

Dalmarco (2012), relata que o efeito antioxidante atribuído ao alecrim pela indústria alimentícia, recebe mérito superior aos antioxidantes considerados sintéticos como butil-hidroxianisol (BHA) e semelhante ao do butil-hidróxi-tolueno (BHT). Apresenta ainda um efeito sinérgico com o ácido cítrico e com o BHA, que apresenta importante ação antioxidante e reduz a peroxidação lipídica, além de inibir a produção de espécies reativas de oxigênio, reduzindo a inflamação. O que explica a ação antioxidante do alecrim pode estar relacionado com seus compostos isoprenoides, quinonas e diterpenos fenólicos, como ácidos carnósico e rosmarínico e carnosol.

Pode-se ainda relacionar com outros antioxidantes adicionais, como os ácidos fenólicos e os flavonoides, que possuem a característica de prevenirem a oxidação dos lipídios por meio da captura destes compostos a espécies reativas de oxigênio (SAKURAI *et al.*, 2016, apud, PERES-FONS *et al.*, 2006).

Sementes comestíveis, como o amendoim, são boas fontes de lipídeos e proteínas e, em decorrência disso, constituem boas fontes energéticas. Investigações mostraram que o consumo de amendoim de alto teor em ácido oleico tem potenciais benefícios à saúde, tais como a diminuição dos níveis de colesterol. A alta concentração de ácido oleico em amendoim é semelhante à do azeite, que é reconhecido por seus benefícios à saúde cardiovascular (TALCOTT *et al.*, 2005).

Outro componente nutricional de importância no amendoim é a vitamina E, considerada potente antioxidante com ação comprovada *in vivo* e *in vitro* (JONALA; DUNFORD; DASHIEL, 2006).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de um hambúrguer com propriedades funcionais pela incorporação de vitamina E e antioxidantes naturais provenientes do amendoim, chá verde e alecrim, e sua caracterização físico-química.

## Material e Métodos

### *Elaboração do produto*

Para a elaboração do hambúrguer com adição de amendoim, chá verde e alecrim, a formulação foi baseada em trabalho de Junior (2017), com modificações, onde os ingredientes utilizados são apresentados no Quadro 1.

**Quadro 1** - Ingredientes e quantidade utilizados para a elaboração do produto.

<b>Ingredientes</b>	<b>Quantidade em %</b>	<b>Quantidade em g, kg ou mL</b>
Carne bovina (alcatra)	70%	3,14kg
Toucinho em cubos	9,6%	300g
Especiarias (alecrim, amendoim e chá-verde)	13,6%	427,62g
Cloreto de sódio (NaCl)	2,8%	89,28g
Condimento (açafraão, alho, pimenta-do-reino, canela, cebola, salsa)	1,6%	45,86g
Água	14,3%	450mL

Fonte: Modificado de JUNIOR (2017).

O processo de elaboração foi iniciado misturando a carne bovina moída ao toucinho. Após, realizou-se a pesagem dos demais componentes sólidos, como cloreto de sódio, especiarias e condimentos, e posteriormente incorporado ao equipamento de mistura. Por fim e aos poucos, a água foi sendo colocada enquanto os demais componentes eram misturados.

### *Determinações analíticas*

Umidade: determinada pelo método de dessecação em estufa, à 105°C, utilizando entre 3 e 5 g de amostra. Seu percentual foi medido por meio da Equação 1.

$$\text{Umidade (\%)} = (N \times 100) / (P) \quad \text{Eq. 1}$$

Onde N = (peso do cadinho vazio + amostra) - (peso do cadinho após dessecação) e P = peso da amostra.



Sólidos totais: determinado a partir do cálculo da umidade, na forma da Equação 2.

$$\text{Sólidos totais (\%)} = 100 - \text{umidade} \quad \text{Eq. 2}$$

Nitrogênio e proteína: determinados pelo método de Kjeldahl, utilizando o sistema digestor/destilador, com 1 a 2 g de amostra. O percentual foi definido pelas equações 3 e 4, respectivamente.

$$\text{Nitrogênio (\%)} = (14,01 \times V \times N) / (P \times 10) \quad \text{Eq. 3}$$

Onde V = volume, em mL, gasto de HCl, N = normalidade da solução padronizada e P = peso da amostra.

$$\text{Proteína (\%)} = \text{nitrogênio} \times f \quad \text{Eq. 4}$$

Onde f = fator de conversão de nitrogênio para proteína.

Lipídios (gordura): determinados pelo método de extração em Soxhlet, utilizando 3 a 5 g de amostra. Seu teor foi calculado conforme disposto na Equação 5.

$$\text{Lipídios (\%)} = (R \times 100) / (P) \quad \text{Eq. 5}$$

Onde R = (peso do balão com resíduo - peso do balão vazio) e P = peso da amostra.

Cinza e resíduo mineral fixo: determinados por combustão da matéria orgânica em mufla, a 550°C, por 6h. O percentual foi definido na Equação 6.

$$\text{Cinzas totais (\%)} = (R \times 100) / (P) \quad \text{Eq. 6}$$

Onde R = (peso do cadinho após incineração - peso do cadinho vazio) e P = peso da amostra.

pH: determinado através do pHmetro, calibrado com soluções tampão de pH 4, 7 e 10, com aproximadamente 10g de amostra e 100mL de água destilada.

Acidez total titulável: determinada de acordo com a metodologia proposta pelo Instituto Adolfo Lutz (2008) e calculada da forma expressa na Equação 7.

$$\text{Acidez total (\%)} = (V \times f \times 100) / (P \times c) \quad \text{Eq. 7}$$

Onde V = volume da solução de NaOH gasto na titulação, f = fator da solução de NaOH, P = peso da amostra e c = correção da solução de NaOH.

Cor instrumental: determinada utilizando um colorímetro, por meio do diagrama tridimensional de cores ( $L^*a^*b^*$ ), onde a coordenada “L\*” representa a luminosidade da amostra variando de 0 (escuro) a 100 (claro), “a\*” indica cromaticidade tendendo do verde (-80) ao vermelho (+100) e “b\*” mostra a cromaticidade que varia do azul (-50) ao amarelo (+70).

Tratamento dos dados: os resultados das determinações analíticas foram tratados utilizando o Excel para determinação da média e desvio padrão.

### **Resultados e Discussão**

A Figura 1 mostra o aspecto visual do hambúrguer formulado com amendoim, chá verde e alecrim.

**Figura 1** - Aspecto visual do hambúrguer formulado com amendoim, chá verde e alecrim.



Fonte: os autores

Os resultados das análises de umidade, sólidos totais, nitrogênio, proteína, gordura, cinzas, pH, acidez total, e cor instrumental ( $L^*$ ,  $a^*$  e  $b^*$ ) são apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2** - Resultados de umidade, sólidos totais, nitrogênio, proteína, gordura, cinzas, pH, acidez total, e cor instrumental ( $L^*$ ,  $a^*$  e  $b^*$ ) do hambúrguer adicionado de amendoim, chá verde e alecrim.

<b>Análise</b>	<b>Média ± Desvio Padrão</b>	
Umidade (%)	62,11 ± 0,01	
Sólidos totais (%)	37,9 ± 0,01	
Nitrogênio (%)	3,94 ± 0,01	
Proteína (%)	24,63 ± 0,04	
Gordura (%)	7,03 ± 0,01	
Cinzas totais (%)	2,36 ± 0,01	
pH	6,1 ± 0,01	
Acidez total (%)	0,24 ± 0,01	
Cor instrumental	$L^*$	46,36 ± 0,98
	$a^*$	3,2 ± 0,92
	$b^*$	11,66 ± 1,25

Fonte: os autores.

O teor de umidade para o hambúrguer elaborado no presente estudo foi de 62,11% (Quadro 2), valor menor quando comparado ao obtido por Barros *et al.* (2012), que formulou hambúrguer bovino enriquecido com 50% de fibra de caju que apresentou umidade de 71,41%. Porém, trata-se de produtos diferentes. A legislação não estabelece um valor padrão para o teor de umidade e cinzas para o referido produto.

Os sólidos totais foram identificados no produto com teor de 37,9%, valor este semelhante ao reportado por Lopes (2012), que obteve teor de 38,19% na elaboração de hambúrguer com 10% da farinha de resíduo de amendoim.



O teor de proteína do hambúrguer formulado foi de 24,63% e o da gordura foi de 7,03%, estando estes teores dentro do que preconiza a legislação vigente (BRASIL, 2022), que é de, no mínimo, 15% para a proteína e de, no máximo, 25% para a gordura.

As cinzas totais resultaram em 2,35%, maior quando comparado ao obtido por Ferreira e Silva (2018), que foi de 1,56%.

O pH alcançado (6,1%) indica que o produto está próximo da neutralidade, que é 7, enquanto os dados obtidos por Lima (2008) foram de 6,6%. Por consequência, a acidez presente no hambúrguer teve um percentual de 0,24%, com resultado inferior ao reportado por Lopes *et al.* (2021), que foi de 0,63%.

A cor instrumental obtida para L\* foi de 46,36, para o parâmetro a\* de 3,2 e para o parâmetro b\* de 11,66, valores estes inferiores aos reportados por França (2021), na elaboração de hambúrguer bovino com redução de sódio.

Cabe destacar que o produto formulado teve um sabor acentuado do alecrim e a crocância proveniente do amendoim, somando ao hambúrguer características naturais e agradáveis.

## **Conclusão**

A adição de alecrim, chá verde e amendoim ao hambúrguer, proporcionou aumento do conteúdo proteico, além de proporcionar um sabor agradável, tornando os hambúrgueres mais saudáveis devido a presença de vitamina E e antioxidantes.

Considera-se, assim, que um alimento *fast food*, como o hambúrguer, pode trazer benefícios à saúde, sendo ele elaborado com componentes que possuam propriedades funcionais.

## **Agradecimentos**

Agradecemos a Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI) pela infraestrutura disponibilizada para a realização do processamento dos hambúrgueres bovinos.

## **Referências**

ANGIONI, Alberto; BARRA, Andreia; CERETI, Elisabeta; BARILE, Daniela; COÏSSON, Jean Daniel; ARLORIO, Marco; DESSI, Sandro; CORONEO, Valentina; CABRAS, Paulo. Chemical composition, plant genetic differences, antimicrobial and antifungal activity investigation of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* L. **J. Agric. Food Chem.**, v. 52, n.



11, p. 3530-3535, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15161226/>. Acesso em: 8 set. 2023.

ANTUNES OLIVEIRA, Joannie Carla; VEIGA, Rogério da Silva. Impacto do uso do alecrim - *Rosmarinus officinalis* L. - para a saúde humana. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 12, 2019. DOI: 10.31415/bjns.v2i1.40. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/331882180\\_Impacto\\_do\\_uso\\_do\\_alecrim\\_-\\_Rosmarinus\\_officinalis\\_L\\_-\\_para\\_a\\_saude\\_humana](https://www.researchgate.net/publication/331882180_Impacto_do_uso_do_alecrim_-_Rosmarinus_officinalis_L_-_para_a_saude_humana). Acesso em: 8 set. 2023.

Brasil, 2022. PORTARIA SDA Nº 724, DE 23 DE DEZEMBRO DE 2022. **Regulamento Técnico de Identidade e Qualidade do hambúrguer**. Publicado em: 26/12/2022. Edição: 242. Seção: 1. Página: 10. Disponível em: <https://www.cidasc.sc.gov.br/inspecao/files/2023/04/PORTARIA-SDA-No-724-DE-23-DE-DEZEMBRO-DE-2022-RTIQ-Hamburguer.pdf>. Acesso em: 29 set. 2023.

FERREIRA, Rondinele Alberto dos Reis; SILVA, Rosalina Helena. **Avaliação da Composição Centesimal de Hambúrgueres Bovinos Encontrados nos Mercados de Uberaba**. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/08/910582/280-281-maio-jun-2018-79-84.pdf>. Acesso em: 29 set. 2023.

FRANÇA, Fabiana. **Impacto do uso de realçador de sabor obtido de subproduto de cogumelo sobre a qualidade de hambúrguer bovino com redução de sódio**. Disponível em: [https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/14080/TCC\\_FabianaFran%C3%A7a\\_verseo%20corrigida.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/14080/TCC_FabianaFran%C3%A7a_verseo%20corrigida.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 29 set. 2023.

LOPES, Graziela Alves Zanotto, **Caracterização química, física sensorial de produtos à base de amendoim**. 2012. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição. 96 f. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/1bb6b444-12d6-4b46-af06-c70ca230137d/content>. Acesso em: 29 set. 2023.

LOPES, Auxiliadora Cristina Correa Barata; REINALDO, Ingrid Brandão; LIMA, Nayara Pereira; SILVA, Ana Maria; FIRMINO, Elisângela Gonçalves; MELO, Nívea Maria Vieira. **Caracterização química e comparação entre hambúrguer artesanal e o industrializado**. Disponível em: <https://periodicos.ifma.edu.br/index.php/actatecnologica/article/view/952/126126207>. Acesso em: 29 set. 2023.

LIMA, Janice Ribeiro. **Caracterização físico-química e sensorial de hambúrguer vegetal elaborado à base de caju**. *Ciênc. agrotec.*, Lavras, v. 32, n. 1, p. 191-195, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cagro/a/fmMvXB5qjdbMXk7qNhVKHZw/?format=pdf>. Acesso em: 29 set. 2023.

JONALA, Ramakanth S.; DUNFORD, Nurhan T.; DASHIEL, Kenton E. **Tocopherol, phytosterol and phospholipid compositions of new high oleic peanut cultivars**. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 19, p. 601–605, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088915750600010X>. Acesso em: 8 set. 2023.



JÚNIOR, Walter José dos Reis. **Utilização de farinha da casca do abacaxi (ananas comosus (L.) merr.) para desenvolvimento de hambúrguer bovino com teor reduzido de gordura.** Disponível em: <https://tede.ufrj.br/jspui/handle/jspui/2568?mode=full>. Acesso em: 8 set. 2023.

PEARSON, Debra A.; FRANKEL, Edwin N.; AESCHBACH, Roberto; GERMAN, J. Bruce. Inhibition of endothelial cell- mediated oxidation of low-density lipoprotein by rosemary and plant phenolics. **J. Agric. Food Chem.**, v. 45, n. 3, p. 578-582, 1997. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jf9603893>. Acesso em: 8 set. 2023.

PERALTA, Ines.; GUIMARÃES, Maria Leonor.; ROCHA, Humberto; MATEUS, Teresa Letra. **Riscos e benefícios do consumo de carne vermelha.** Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Teresa-Mateus/publication/328571170\\_Riscos\\_e\\_beneficios\\_do\\_consumo\\_de\\_carne\\_vermelha/links/5bd5fb2d4585150b2b8c7bef/Riscos-e-beneficios-do-consumo-de-carne-vermelha.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Teresa-Mateus/publication/328571170_Riscos_e_beneficios_do_consumo_de_carne_vermelha/links/5bd5fb2d4585150b2b8c7bef/Riscos-e-beneficios-do-consumo-de-carne-vermelha.pdf). Acesso em: 8 set. 2023.

SCHIMITZ, Wanderlei; SAITO, Alexandre Yukio; ESTEVÃO, Dirceu; SARIDAKIS, Halha Ostrensky. **O chá verde e suas ações como quimioprotetor Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 26, n. 2, p. 119-130, 2005. Disponível em: <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/3561>. Acesso em: 8 set. 2023.

TALCOTT, Stephen T.; DUNCAN, Christopher E.; POZO-INSFRAN, David Del; GORBET, Daniel W. Polyphenolic and antioxidant changes during storage of normal, mid, and high oleic acid peanuts. **Food Chemistry, Florida, USA**: v. 89, p. 77-84, 2005. Disponível em: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-c24182e7-6f83-3e87-ad32-72a72245cc7a>. Acesso em: 8 set. 2023.

VESSONI, Natália Grando; PIAIA, Allan Fabro; BERNARDI, Daniela Miotto Bernardi. **Pesquisa de consumo de carne bovina, produtos cárneos, hambúrguer e alimentos funcionais.** Disponível em: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/88/122>. Acesso em: 8 set. 2023.



**DESENVOLVIMENTO DE LINGUIÇA DE FRANGO ENRIQUECIDA COM  
AÇAFRÃO (*Curcuma longa* L.), ORA-PRO-NÓBIS (*Pereskia aculeata* Mill.) E  
QUINOA (*Chenopodium quinoa* Willd)**

**Camile Eduarda Teodoro<sup>1</sup>; Daiana Luísa Beppler<sup>1</sup>; Eduarda Bárbara Weirich<sup>1</sup>; Júlia Liotto Griebler<sup>1\*</sup>; Leticia Pinheiro<sup>1</sup>; Milena Antoniazzi<sup>1</sup>; Paloma Zanoello<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Discente do Curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Campus Erechim, Erechim, RS, Brasil (\*julia.griebler@hotmail.com.br)

**RESUMO**

O aumento do consumo de carne de frango no Brasil e a necessidade de produtos com qualidade nutricional leva ao desenvolvimento de novos produtos. Estudos têm demonstrado a possibilidade da adição de ingredientes na formulação de linguiça de carne de frango que proporcionam propriedades funcionais, contribuindo para a saúde dos consumidores. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi a elaboração de uma linguiça de frango com adição de ora-pro-nóbis, açafirão e quinoa e sua caracterização físico-química. De acordo com os resultados obtidos para os teores de gordura e proteína, o produto elaborado está de acordo com a legislação vigente. Além de proporcionar benefícios à saúde devido aos ingredientes adicionados na formulação que possuem propriedades funcionais.

**Palavras-chave:** alimento funcional; embutido; produto avícola.

**Introdução**

Os alimentos funcionais são considerados uma nova tendência do mercado alimentício devido à razões como: a busca por dietas saudáveis; o reconhecimento pelas agências reguladoras dos benefícios dos alimentos funcionais para a saúde; a possibilidade de redução de custos no combate de doenças crônicas não transmissíveis, como obesidade, hipertensão arterial sistêmica, osteoporose, diabetes mellitus e câncer, por parte do Estado; e, o investimento pelas indústrias em pesquisas e novas tecnologias (MARINS; ARAUJO; JACOB, 2011).

O alimento para ser considerado funcional, deve conter componentes derivados de ingredientes naturais, além de exercer efeitos seletivos em uma ou várias funções do organismo cujos efeitos positivos possam ser justificados como funcionais ou mesmo saudáveis (SAQUETI *et al.*, 2019). Este tipo de alimento pode incluir proteínas vegetais, fibras alimentares e especiarias, a exemplo se podem citar o açafirão, a Ora-pro-nóbis e a quinoa.

O açafirão (*Curcuma longa* L.) apresenta ação antioxidante, hepatoprotetora; anti-inflamatória, anticâncer, antidiabética, antilipêmica, antidepressiva, analgésica, quimiopreventiva e cardioprotetora, capacidade hipocolesterolêmica, cicatrizante e antiobesidade. Adicionalmente, apresenta potencial no tratamento da artrite reumatoide, bem

como na nefroproteção, na antinocicepção e no tratamento da ansiedade, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Já os benefícios nutricionais da Ora-pro-nóbis (*Pereskia aculeata* Mill.) são baseados em sua grande disponibilidade de proteínas, além da grande quantidade de fibras alimentares e micronutrientes como vitaminas C, A e B9 (ácido fólico), além dos minerais ferro e cálcio. Ademais, suas proteínas são de fácil digestibilidade, com grandes quantidades de aminoácidos essenciais, como o triptofano (SILVA, 2019).

Enquanto a quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd), é considerada um alimento com propriedades funcionais por conter compostos como polifenóis, fibras (predominantemente insolúveis), ácidos graxos essenciais, carboidratos complexos, proteínas e peptídeos, que estão associados a seus efeitos fisiológicos na prevenção de inúmeras doenças, auxiliando na obesidade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, câncer, hipertensão arterial e lesões gástricas (NOWAK *et al.*, 2016).

Segundo Saqueti *et al.* (2019), os aditivos têm sido amplamente utilizados em produtos cárneos para reduzir os custos dos produtos e melhorar sua funcionalidade. Paixão *et al.* (2022) avaliou a adição de subprodutos da chia na elaboração de linguiça de frango. Já Alves *et al.* (2018), analisou a adição de ora-pro-nóbis no produto embutido devido às suas propriedades funcionais, baixo custo e fácil acesso.

Diante do exposto o objetivo do trabalho foi a elaboração de uma linguiça de frango com adição de açafrão, ora-pro-nóbis e quinoa e, a caracterização físico-química da mesma.

## **Material e Métodos**

O desenvolvimento do presente trabalho baseou-se em um levantamento de pesquisa bibliográfica em bases de dados online como Google Acadêmico, Instruções Normativas do Ministério da Agricultura e do Abastecimento e, Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS. O material foi selecionado de acordo com sua importância ao tema abordado e relevância da fonte, priorizando publicações atuais.

O desenvolvimento do produto foi efetuado em laboratório da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim, onde também foram realizados a produção e análise da linguiça elaborada.

### *Elaboração da linguiça de frango*

O quadro 1 apresenta a lista de ingredientes utilizados no preparo da linguiça, assim como suas respectivas quantias e porcentagens em relação com o produto final.

**Quadro 1 -** Ingredientes e respectivas quantidades usadas na preparação da linguiça.

<b>Ingredientes</b>	<b>(%)</b>	<b>Quantidade</b>
Água	4,72	177 mL
Açafrão	0,24	9,0 g
Carne de frango	79,98	3,0 kg
Especiarias*	0,42	15,92 g
Gordura	6,93	260 g
Quinoa	5,33	200 g
Ora-pro-nóbis	1,37	51,5 g
Sal	1,0	37,5 g

\*alho (1,8g), casca de limão Meyer (6g), cebola (5g), pimenta calabresa (1,12g) e salsa (2g).

Fonte: o autor.

### *Preparo dos ingredientes*

A quinoa foi cozida no microondas em intervalos de 1 minuto, somando ao final 8 minutos de cozimento. Em relação ao preparo da Ora-pro-nóbis, esta foi desidratada e posteriormente triturada e peneirada. Já o limão Meyer, teve as cascas devidamente raladas. Quanto aos demais componentes da receita, estes encontravam-se prontos para utilização. Todos os ingredientes foram adquiridos no comércio local.

### *Modo de preparo*

A produção da linguiça de frango contou com a utilização de carne de peito moída, além toucinhos suínos picados. Ademais, tal carne foi temperada com as especiarias (alho, cascas de limões Meyer, cebola, pimenta calabresa e salsa). Adicionou-se à mistura a Ora-pro-nóbis e o sal. Posteriormente, com as tripas devidamente hidratadas, estas foram preenchidas pela mistura, com funil próprio acoplado na máquina de moer carne, amarrando-se as pontas da tripa com barbante para divisão das porções (gomos da linguiça).

### *Determinações analíticas*



Umidade: foi determinada pelo método de dessecação em estufa (Luccadema, modelo Lucca-001) com circulação de ar, à 105°C, utilizando aproximadamente entre 3 a 5g de cada amostra de acordo segundo metodologia 012/IV (IAL, 2005). O percentual de umidade foi calculado a partir da equação 1.

$$\text{Umidade (\%)} = (N \times 100)/(P)$$

(Eq. 1)

Onde: N = (Peso do cadinho vazio + amostra) - (Peso do cadinho após dessecação); P = Peso da amostra.

pH: O pH foi determinado em pHmetro DIGIMED calibrado com soluções tampão de pH 4, 7 e 10 em amostras preparadas pela mistura de 10g de produto e 100mL de água destilada (IAL, 2008).

Acidez total titulável: A determinação da acidez total titulável foi realizada de acordo com a metodologia proposta pelo Instituto Adolfo Lutz (2008). O percentual de acidez foi calculado através da equação 2.

$$\text{Acidez (\%)} = (V \times f \times 100)/(P \times c)$$

(Eq. 2)

Onde: V = corresponde ao volume (mL) da solução de NaOH 0,1 M gastos na titulação; f = ao fator da solução de NaOH (0,1 M); P= a massa da amostra utilizada (g); e c = a correção da solução de NaOH 0,1 M (10).

Proteína: O teor proteico foi determinado pelo método de Kjeldahl, utilizando o sistema digestor-destilador (VELP – UDK 126A) (IAL, 2008). O percentual de nitrogênio e proteína foi calculado a partir das equações 3 e 4, respectivamente.

$$\text{Nitrogênio (\%)} = (14,01 \times V \times N)/(P \times 10)$$

(Eq. 3)

Onde: V = volume (mL) gasto de HCl; N = normalidade da solução padronizada (0,1N); P = peso em g de amostra.

$$\text{Proteína (\%)} = \text{Nitrogênio} \times f$$

(Eq. 4)

Onde: f = fator de conversão de nitrogênio para proteína da carne é 6,25.

Lipídios: A determinação dos lipídios foi realizada por extração em Soxhlet (Nova Ética®, modelo NT340), utilizando éter de petróleo (Química Moderna® 30-60°C) como extrator (IAL, 2008). O teor de lipídios foi calculado a partir da equação 5.

$$\text{Lipídios (\%,p/p)} = (R \times 100)/(P)$$

(Eq. 5)

Onde: R = n. de g de lipídios (Peso do balão com resíduo - Peso do balão vazio); P = n. de g de amostra.

Cinzas e resíduo mineral fixo: O resíduo mineral foi determinado por combustão da matéria orgânica em mufla (Lavoisier, modelo 400C), a 550°C por 6h. Inicialmente a amostra (~5g) foi pré-carbonizada em chapa de aquecimento (VELP, modelo RC). O percentual de resíduo mineral fixo foi calculado pela equação 6.

$$\text{Resíduo Mineral Fixo (\%,p/p)} = (R \times 100) / (P)$$

(Eq.6)

Onde: R = (Peso do cadinho final após incineração) - (Peso do cadinho vazio); P = Peso da amostra

Cor instrumental: foram avaliados utilizando um colorímetro Minolta (CR-400, Osaka, Japão) por meio do diagrama tridimensional de cores ( $L^*a^*b^*$ ), onde a coordenada  $L^*$  representa a luminosidade da amostra variando de 0 (escuro) a 100 (claro),  $a^*$  indica cromaticidade tendendo do verde (-80) ao vermelho (+100) e  $b^*$  mostra a cromaticidade que varia do azul (-50) ao amarelo (+70). De acordo com as instruções do fabricante, ao iniciar a medição, foi ajustado o equipamento ( $y=93,10$ ,  $x=0,3158$ ,  $y=3321$ ).

#### *Tratamento dos dados*

Os resultados das determinações analíticas foram tratados utilizando o Excel para determinação da média e desvio padrão.

### **Resultados e discussão**

A Figura 1 mostra o aspecto visual do produto final da linguiça de frango enriquecida nutricionalmente.



**Figura 1** - Aspecto visual da linguiça de frango com açafrão, ora-pro-nóbis e quinoa.



Fonte: o autor

No Quadro 2 são apresentados os resultados de acidez total, gordura, nitrogênio, pH, proteína, sólidos totais, umidade e cor instrumental ( $L^*$ ,  $a^*$  e  $b^*$ ) para a linguiça de frango elaborada, sendo que os mesmos foram comparados com valores estabelecidos pela legislação vigente e outras determinações constadas na literatura, com o objetivo de examinar se o produto está em condições ideais para consumo.

**Quadro 2** - Resultados de acidez total, gordura, nitrogênio, pH, proteína, sólidos totais, umidade e cor instrumental ( $L^*$ ,  $a^*$  e  $b^*$ ).

Análise	Média $\pm$ Desvio Padrão
Acidez total (%)	0,15 $\pm$ 0,01
Gordura (%)	1,75 $\pm$ 0,01
Nitrogênio (%)	3,14 $\pm$ 0,01
pH	6,12 $\pm$ 0,01
Proteína (%)	19,62 $\pm$ 0,02
Sólidos Totais (%)	28 $\pm$ 0,03
Umidade (%)	72, 65 $\pm$ 0,08



Cor instrumental	L *	44,58 ± 2,60
	a *	-2,43 ± 0,09
	b*	12,03 ± 3,08

A linguiça de frango apresentou 0,15% de acidez, demonstrando inconformidade com a legislação vigente que indica o máximo de 0,05% (FELL, 2022), o que pode ser explicado pela adição das cascas de limões Meyer.

Em relação à gordura, apresentou 1,75%, compreendida pelo toucinho adicionado, valor este condizente com a legislação que indica o máximo de 30% ((Instrução Normativa nº 4, de 31 de março de 2000). Já o nitrogênio constatado foi de 3,14%, estando dentro dos padrões máximos estabelecidos de 6,25% (Instrução Normativa nº 75, de 8 de outubro de 2020).

Com relação ao pH, segundo Mantovani *et al.* (2011) este deve oscilar entre 5,4 e 6,2 em produtos cárneos estando, portanto, o produto em consonância, com pH 6,12. Para Miyasaki *et al.* (2009) o desenvolvimento microbiano é propiciado em linguiça frescal devido ao pH próximo de 6,0 e atividade de água em torno de 0,98. Por este motivo, o produto deve ser refrigerado e receber tratamento térmico (frito ou assado) ao ser consumido.

A proteína verificada foi de 19,62%, logo, estando em concordância com a legislação que define o mínimo de 12% (Instrução Normativa nº 4, de 31 de março de 2000). Além disso, acerca dos sólidos totais, estes não possuem parâmetros mínimos ou máximos (BARROS, 2011). No que diz respeito à umidade, apresentou 72%, compreendendo excesso, já que o máximo estabelecido é de 70% (Instrução Normativa nº 4, de 31 de março de 2000).

No que se refere aos parâmetros instrumentais de cor, o valor de L\* foi 2,60, estando adequado. Já quanto às cromáticas a\* e b\*, é notório que o valor de b\* foi maior que o valor de a\*, corroborando com Nascimento *et al.* (2012) que indica maior intensidade do componente de cor amarelo e, conseqüentemente, formação de um produto com cor parda e esbranquiçada, correspondente a coloração da linguiça de frango. Cabe ainda ressaltar que o produto elaborado teve sabor agradável, com acentuada percepção das cascas de limões adicionados.

## **Conclusões**

Por meio da análise dos resultados obtidos, é possível constatar que a linguiça de frango com adição de açafrão, ora-pro-nóbis e quinoa pode compreender um relevante componente na alimentação, visto que possui substâncias que produzem efeitos benéficos à saúde, além de suas funções nutricionais básicas.

Ademais, tal produto está de acordo com os padrões exigidos pela legislação vigente quanto às determinações de gordura, nitrogênio, proteína, pH além de parâmetros instrumentais de coloração.

### **Agradecimentos**

A esta universidade e corpo docente por oportunizar conhecimento e vivências durante o percurso de formação acadêmica.

### **Referências**

ALVES, L. S.; FELICIANO, Y.; BESSA, M. O uso de PANC na gastronomia: produção de linguiça de ora-pro-nóbis. **Tecnologia em Gastronomia do Centro de Ensino Superior de Juiz de Fora**, Minas Gerais, 2018. Disponível em: <https://seer.uniacademia.edu.br/index.php/revistadegastronomia/article/view/1878/1218>. Acesso em: 08 set. 2023.

BARROS, F. Avaliações Bromatológicas e Microbiológicas de Linguiça Colonial Suína e Light. Trabalho de Conclusão de Curso. **Centro Universitário Univates**, Rio Grande do Sul, 2011. Disponível em: <https://www.univates.br/bduserver/api/core/bitstreams/ebf6493a-2510-431d-ab7d-fcc178355c0b/content>. Acesso em: 29 set. 2023.

BRASIL. Instrução Normativa nº 75, de 8 de outubro de 2020. Estabelece os requisitos técnicos para declaração da rotulagem nutricional nos alimentos embalados. **Requisitos técnicos para declaração da rotulagem**. Disponível em: <https://in75.tabelanutricional.com.br/>. Acesso em: 29 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Plantas medicinais de interesse ao SUS: *Curcuma Longa* L., Zinberaceae - Açafrão-da-terra, **Diário Oficial da União**, Distrito Federal, 2020. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes\\_sistematizadas\\_relacao\\_curcuma\\_longa.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/informacoes_sistematizadas_relacao_curcuma_longa.pdf). Acesso em: 15 set. 2023.

BRASIL. Secretaria de Defesa Agropecuária do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 4, de 31 de março de 2000. Aprova os Regulamentos Técnicos de Identidade e Qualidade de Carne Mecanicamente Separada, de Mortadela, de Linguiça e de Salsicha. **Diário Oficial da União**, São Paulo, 2000.

FELDER, R. M. **Princípios elementares dos processos químicos**. 3. ed., Rio de Janeiro, 2008. Tradução Martín Aznar.



FELL, E. L. **Adição de Nisina ou mistura de ácidos orgânicos e seus sais como conservantes de linguiça tipo calabresa produzidos em escala industrial.** Dissertação de mestrado. Programa de pós-graduação em Engenharia de Alimentos URI Erechim, 2022. Acesso em: 29 de setembro de 2023. Disponível em: [https://www.uricer.edu.br/cursos/arq\\_trabalhos\\_usuario/4970.pdf](https://www.uricer.edu.br/cursos/arq_trabalhos_usuario/4970.pdf).

INSTITUTO ADOLFO LUTZ (IAL). Métodos físico-químicos para análise de alimentos. 4. ed. 1. ed. digital. São Paulo, 2008. 1020p.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ (IAL). Métodos físico-químicos para análise de alimentos /coordenadores Odair Zenebon, Neus Sadocco Pascuet e Paulo Tiglea. 4. ed. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, 2005.

MANTOVANI, D.; CORAZZA, M. L.; FILHO, L. C.; COSTA, S. C. Avaliação Higiênico-Sanitária de Linguiças Tipo Frescal Após Inspeção Sanitária Realizada Por Órgãos Federal, Estadual e Municipal na Região Noroeste do Paraná. **Revista Saúde e Pesquisa**, Paraná, 2011. Disponível em: <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1927/1387>. Acesso em: 29 set. 2023.

MIYASAKI, K. N., CHIARINI, E., SANT´ANA, A. S., DESTRO, M. T., LANDGRAF, M., FRANCO, B. D. G. M. High prevalence, low counts and uncommon serotypes of *Listeria monocytogenes* in linguiça, a Brazilian fresh pork sausage. **Meat sci**, nov. 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0309174009001958?via%3Dihub>. Acesso em: 29 set. 2023.

MARIS, R. M., ARAUJO I. S. D. E., JACOB S.C. A propaganda de alimentos: orientação, ou apenas estímulo de consumo? **Ciência Saúde Coletiva**, v.16, n.9, p. 3873-3882, 2011.

NASCIMENTO, R. S.; FONSECA, A. B. M.; FRANCO, R. M.; MIRANDA, Z. B. Linguiças frescas elaboradas com carne de avestruz: características físico-químicas. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.42, n.1, p.184-188, jan., 2012.

NOWAK, V.; Du, J.; CHARRONDIÉRE, U. R (2016). Assessment of the nutritional composition of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd). **Food Chemistry**, 193,47 – 54, fev. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433286/>. Acesso em: 08 de set. 2023.

PAIXÃO, V. J. S.; OLIVEIRA, F. A. L.; REZENDE, J. A.; HENRY, F. C.; OLIVEIRA, R. F. Análises Físico-químicas em Formulações de Hambúrgueres e Linguiças Formuladas com Subprodutos da Chia (*Salvia hispânica* L). **Instituição do Programa de IC: Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://editoraessentia.iff.edu.br/index.php/confict/article/download/19505/17093>. Acesso em: 29 set. 2023.

SILVA, W. S. Potencial tecnológico da folha da *Pereskia aculeata* Miller (ora-pro-nóbis): Uma Revisão. Trabalho de conclusão de curso. **Universidade Federal de Santa Catarina**, Florianópolis, 2019. Disponível em:



<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/199740/TCC%20LARISSA%252%200WAINSTEIN.pdf?sequence=1>. Acesso em: 01 de set. 2023.

SAQUETI, B. H. *et al.* Enriquecimento funcional de carnes e produtos cárneos. **Universidade Estadual de Maringá**, Paraná, 2019. Disponível em: <<https://rdu.unicesumar.edu.br/bitstream/123456789/3510/1/BRUNO%20HENRIQUE%20FIGUEIREDO%20SAQUETI.pdf>>. Acesso em: 15 set. 2023.



## **ENCAPSULAMENTO POR LIOFILIZAÇÃO DE CAROTENOIDES PRODUZIDOS POR *Sporidiobolus salmonicolor* CBS 2636**

**Luana Gayeski<sup>1</sup>; Sara Santos<sup>2</sup>; Eunice Valduga<sup>3</sup>; Jamile Zeni<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos, URI Erechim

<sup>2</sup>Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim,  
097309@aluno.uricer.edu.br

<sup>3,4</sup>Professora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

### **RESUMO**

Carotenoides são uma classe de pigmentos responsáveis por cores que vão desde o amarelo ao vermelho e estão amplamente distribuídos na natureza, podendo ser sintetizados por plantas, algumas bactérias, fungos e algas. Devido suas características funcionais, os carotenoides são componentes que estão ganhando uma importância cada vez maior na dieta do ser humano. Essas moléculas possuem duplas ligações atuando como cromóforos e são responsáveis pela absorção de luz na faixa visual do espectro proporcionando a coloração característica, além de atuarem como compostos bioativos, principalmente devido sua capacidade antioxidante e atuação como precursor da vitamina A. No entanto, esses compostos possuem uma sensibilidade muito grande e podem ser facilmente degradados quando expostos a algumas condições ambientais, como luz, temperatura e oxigênio. Nesse sentido, torna-se interessante a utilização de técnicas de microencapsulamento para promover a proteção destes corantes. O objetivo do estudo foi encapsular extratos carotenogênicos produzidos pela levedura *Sporidiobolus salmonicolor* pela técnica de liofilização. O extrato carotenogênico foi caracterizado em carotenoides totais. Para avaliar os efeitos da composição da matriz goma arábica (GA) e maltodextrina (MD) na eficiência de encapsulamento de carotenoides empregou-se metodologia de planejamento de experimentos. O teor de carotenoides do extrato foi de 5014,12 µg/L. A máxima eficiência de encapsulamento de carotenoides foi de 90% com proporções de MD e GA de 5 e 30 g/L, respectivamente. Portanto, o encapsulamento por liofilização empregando materiais de parede compostos de GA e MD é uma técnica promissora que visa a preservação de pigmentos carotenogênicos, apresenta uma boa eficiência de encapsulamento e possibilita sua aplicação em alimentos.

**Palavras-chave:** extratos carotenogênicos; maltodextrina; goma arábica.

### **Introdução**

Com o avanço da tecnologia, a indústria tem voltado seus esforços para aplicar corantes que mantenham suas características durante toda a produção. Porém tais compostos, principalmente os intensificadores de cor, que tornam os produtos mais atraentes, de forma visual, aromática e palatável, vem ganhando notoriedade, tanto os naturais quanto os sintéticos. Carotenoides são uma classe de pigmentos responsáveis por cores que vão desde o amarelo ao vermelho e estão amplamente distribuídos na natureza, podendo ser sintetizados por plantas, algumas bactérias, fungos e algas. Deste modo, apresentam vantagens em relação aos artificiais, sendo mais sustentáveis, baratos, seguros e o seu processamento independe de mudanças

climáticas, gasto com safra, colheita e sazonalidade, entre outros aspectos. Além disso, destaca-se o fato de que, mesmo não sendo exclusivo deste processo, é possível controlá-lo e otimizá-lo totalmente, aumentando os rendimentos e reduzindo os custos gerais de processamento, utilizando por exemplo, resíduos agroindustriais.

Porém, devido a sua estrutura, os carotenoides podem ser facilmente degradados, principalmente, a suscetibilidade à isomerização e oxidação frente à ação de oxigênio, luz e altas temperaturas, causando alterações na cor e a perda de sua atividade biológica, além de apresentarem baixa solubilidade em água, o que dificulta o seu uso em algumas matrizes alimentares (CHEN *et al.*, 2017; PINTO *et al.*, 2018; RAM *et al.*, 2020).

Assim, como os carotenoides são suscetíveis a perder propriedades nutritivas, biológicas e tecnológicas quando expostos a fatores como ar, luz, calor e ácidos, o objetivo deste trabalho foi encapsulá-los pela técnica de liofilização, produzidos por *Sporidiobolus salmonicolor* CBS 2636 com maltodextrina e goma arábica. Para tal, alguns objetivos específicos foram delineados.

- Produzir carotenoides obtidos por *S. salmonicolor* CBS 2636 em biorreator em processo semicontínuo com resíduos agroindustriais;
- Encapsular o extrato de carotenoides pela técnica de liofilização avaliando os efeitos do material de parede a base de maltodextrina e goma arábica na eficiência do encapsulamento;
- Avaliar a estabilidade de estocagem das microcápsulas;

## **Material e Métodos**

### **1. Manutenção do microrganismo**

A produção de carotenoides em biorreator utilizando fermentação semicontínua foi realizada com a levedura *Sporidiobolus salmonicolor* CBS 2636 (*Centraalbureau voor Schimmelcultures*, Holanda) segundo Colet (2016) e Colet *et al.* (2017). Inicialmente, a cultura liofilizada de *S. salmonicolor* CBS 2636 foi hidratada em meio YM em estufa, a 25°C por 72 h. Posteriormente, a cultura foi transferida para placas de Petri contendo meio YMA, e incubada por 48 h, a 25°C. Após o crescimento, as placas foram mantidas refrigeradas no freezer a 4°C. A cada dois meses eram realizados repiques do microrganismo.

Para a manutenção da cultura utilizou-se meio YMA composto de 3g/L de extrato de levedura, 3g/L de extrato de malte, 5g/L de peptona de carne, 10g/L de glicose e 20g/L de ágar, e para o preparo do inóculo, o meio *Yeast Malt Extract* (YM) constituído de 3g/L de extrato de

levedura, 3g/L de extrato de malte, 5g/L de peptona e 10g/L de glicose. Após o preparo, ambos os meios foram esterilizados a 121°C, por 15 min.

Para o preparo do inóculo, uma alçada de células da cultura estoque foi transferida para um Erlenmeyer de 250 mL contendo 100 mL de meio YM e incubado em agitador orbital a 25°C, 180 rpm, por aproximadamente 48 h (ou até atingir uma densidade óptica (DO) de aproximadamente 0,7), sem iluminação.

### **1.1 Bioprodução de Carotenoides**

Um volume inicial de 1 litro do meio de cultura composto de 80g/L de glicerol bruto, 80g/L de água de maceração de milho e 20g/L de água de parboilização de arroz com pH ajustado em 4,0 (com ácido clorídrico 2mol/L) foi autoclavado a 121°C pelo tempo de 15 min, juntamente com o biorreator e, separadamente em Erlenmeyer, o meio a ser utilizado periodicamente em cada corte, a fim de serem esterilizados.

Após o resfriamento do sistema, iniciando a produção adicionou-se um volume de 100 mL do pré-inóculo ao biorreator com o meio de cultura nas condições: pH inicial 4,0, tempo de fermentação de 96 h, temperatura de 25°C, agitação de 180 rpm e vazão de ar de 1,5 vvm. Após 96 h, foi feito um corte de 50% do volume de trabalho do biorreator, ou seja, 500 mL foram retirados para a extração dos carotenoides e, em seguida, o mesmo volume (500 mL de meio de cultura fresco esterilizado) foi repostado ao biorreator, mantendo as mesmas condições de operação. Conduziu-se o processo por 288 h efetuando 3 cortes a cada 96 h de bioprodução.

### **1.2 Recuperação dos Carotenoides Totais**

A metodologia de extração e recuperação dos carotenoides totais foi realizada seguindo o método descrito por Valduga *et al.* (2009a) e Valduga *et al.* (2009b) com algumas modificações. Após a bioprodução, o meio fermentado foi centrifugado a 4°C, 4534 x g, por 10 min em centrífuga. Em seguida foi realizada centrifugação (4°C, 4534 x g, por 10 min) com 10 mL de água destilada, mais uma centrifugação nas mesmas condições, mas agora com 10 mL de éter dietílico para remoção do glicerol residual. E, por fim, novamente uma centrifugação (4°C, 4534 x g, por 10 min) com 10 mL de água destilada.

Terminada esta etapa, o rompimento celular foi alcançado através de macerações sucessivas com almofariz e pistilo utilizando nitrogênio líquido. Dimetilsulfóxido (DMSO) foi adicionado posteriormente em uma proporção de 2:1, DMSO:célula (v/v), e o material foi



vertido em tubos de centrífuga para serem aquecidos em banho ultrassônico a 55°C por 30 min com homogeneização periódica em Agitador Digital Vórtex.

Posteriormente, adicionou-se 10 mL da mistura de acetona: metanol na proporção 7:3 (v/v) e os tubos foram centrifugados a 4°C, 4534 x g, por 10 min. O sobrenadante foi coletado e foram realizadas sucessivas extrações com a mistura acetona: metanol, até que as células ficassem incolores, obtendo-se assim o extrato que foi solubilizado em metanol para ajuste do volume em balão volumétrico e a quantificação dos carotenoides totais foi realizada segundo Davies (1976) por espectrofotometria com comprimento de onda de 474nm.

O extrato contendo carotenoides foi então, armazenado em frasco de vidro âmbar recoberto com papel alumínio e caracterizado em termos de carotenoides totais, atividade antioxidante e armazenado sob-refrigeração para utilização nas etapas de encapsulamento.

### **1.3 Encapsulamento de carotenoides**

#### **1.3.1 Preparo das amostras**

Para realizar o encapsulamento de carotenoides foi utilizado o extrato de carotenoides foi concentrado em evaporador rotativo, isolado com papel alumínio, em temperatura de 65°C, com rotação de 165 rpm e pressão de 600 mmHg, obtendo-se um extrato de coloração laranja escuro a vermelho.

#### **1.3.2 Formação das microcápsulas**

Para a formação das microcápsulas, realizou-se um planejamento 2<sup>2</sup> com pontos axiais, baseados em informações da literatura (ETZBACH *et al.*, 2020; FOO; KHONG; YUSOFF, 2020; MENEGAZZI *et al.*, 2020), para a definição da composição da matriz a base de maltodextrina (0 – 35 g/L), goma arábica (0 – 35 g/L), avaliando a eficiência de encapsulamento (EE%). As variáveis como o volume de extrato concentrado de carotenoides (5% v/v), solução tampão fosfato pH 7,0 (90% v/v) e a quantidade de Tween 80 (2% p/v) foram fixadas.

#### **1.3.3 Secagem em Liofilizador**

Após preparadas as emulsões equivalentes a cada ensaio do planejamento, foi realizada a secagem por liofilização, em equipamento Liofilizador (modelo: Modulyo; fabricante: Edwards), acoplado a uma bomba de vácuo (modelo: RV8; fabricante: Edwards); a temperatura de -40°C a -60°C por 72h. O encapsulado foi coletado e armazenado em frascos de vidro âmbar, envoltos em papel alumínio e armazenados a 22°C ± 2°C, para imediata análise de eficiência de encapsulamento, rendimento, umidade, atividade de água e índices de cor.

### 1.3.4 Eficiência de Encapsulamento

Assim, para quantificar os carotenoides em superfície, pesou-se em triplicata 0,1g de amostra em tubos de centrífuga e adicionou-se 5 mL de hexano em cada um. Cada tubo foi agitado em um agitador Vórtex durante 10 segundos a 500 rpm e centrifugados a 10732 x g durante 10 min, a 25°C e coletou-se o sobrenadante em outros três tubos de ensaios que foram novamente centrifugados a 10732 x g durante 20 min a 25°C e reservados.

Para a quantificação dos carotenoides internos, adicionou-se 5 mL de tampão fosfato pH 7,0 à fração que sobrou nos tubos (um precipitado branco) e procedeu-se a agitação em vórtex durante 3 min a 3000 rpm. Em seguida, os tubos foram colocados em banho ultrassônico a 50°C por 4 min. Após, adicionou-se 10 mL de hexano em cada tubo e novamente foram agitados em vórtex por 2 min a 3000 rpm.

Os tubos foram centrifugados a 10732 x g durante 15 min a 25°C. Com auxílio de uma pipeta de Pasteur, foram retirados 2 mL de cada tubo e passados para tubos Eppendorfs, os quais foram centrifugados por 20 min a 13000 rpm. Passado esse tempo, o líquido dentro dos Eppendorfs foi transferido para outros Eppendorfs e novamente os tubos foram centrifugados por aproximadamente 40 min ou até a leitura permanecer estável na avaliação em espectrofotômetro (450 nm) o qual foi previamente zerado com hexano.

O resultado foi expresso em percentual de eficiência de encapsulamento (%EE), com o cálculo realizado através da Equação 1 (SUTTER; BUERA; ELIZALDE, 2007).

$$\%EE = \frac{ABScarotenoides_{totais} - ABScarotenoides_{superficie} \times 100}{ABScarotenoides_{totais}} \quad (1)$$

Onde ABS carotenoides<sub>totais</sub> são a soma da absorbância dos carotenoides internos (multiplicados pela diluição) com a absorbância dos carotenoides superficiais.

## 1.4 Determinações analíticas

### 1.4.1 Carotenoides Totais do extrato

A concentração total de carotenoides foi estimada pelo valor medido da absorbância a 448 nm, conforme Equação 2, descrita por Davies (1976). O coeficiente de extinção utilizado foi referente ao β-caroteno para o metanol, E<sub>1%1cm</sub> = 2550 (SILVA, 2004; RODRIGUEZ-AMAYA; KIMURA, 2004). Os resultados da concentração de carotenoides foram expressos em termos de carotenoides totais (µg/L).

$$C_t = \frac{E_v \times 10^6}{E_{1\%1cm} \times 100} \quad (2)$$

Onde Ct é são os carotenoides totais em  $\mu\text{g/L}$ , y é o volume da solução (L), E é a absorbância a 448 nm e E1%1 cm é coeficiente de extinção específico para o  $\beta$ -caroteno (2550).

### **1.5 Análise estatística**

Os resultados foram tratados estatisticamente mediante metodologia de planejamento de experimentos, e análise de variância (ANOVA), com nível de significância de 95% de confiança ( $p \leq 0,05$ ), usado para verificar as diferenças significativas entre as médias das análises/amostras, com auxílio do software Statistica, versão 5.0 (StatSoft, Inc., USA).

### **Resultados**

O extrato carotenogênico utilizado para a formação das microcápsulas apresentou um teor de carotenoides total de 5014,12  $\mu\text{g/L}$ , com aspecto visual de coloração alaranjada (Figura 1).

**Figura 1** - Aspecto visual do extrato de carotenoides.



**Fonte:** O autor (2022).



A Tabela 1 apresenta a matriz do delineamento composto central rotacional (DCCR)  $2^2$  com os valores codificados e reais das variáveis independentes (concentração de MD e GA) estudadas, e a resposta em eficiência de encapsulamento (EE%).

**Tabela 1** - Planejamento do experimento  $2^2$  com pontos axiais do encapsulamento de carotenoides variando a proporção de maltodextrina e goma arábica e resposta em relação à eficiência de encapsulamento (EE%).

Ensaio	Variáveis Independentes		Resposta
	MD (X <sub>1</sub> )	GA (X <sub>2</sub> )	EE (%)
1	5	5	8,03
2	30	5	27,52
3	5	30	90,00
4	30	30	81,71
5	0	17,5	82,56
6	35	17,5	86,00
7	17,5	0	79,12
8	17,5	35	84,39
9	17,5	17,5	86,41
10	17,5	17,5	83,98
11	17,5	17,5	80,74

\* Variáveis independentes fixas: volume de extrato concentrado de carotenoides (5% v/v), solução tampão fosfato pH 7,0 (90% v/v) e a quantidade de Tween 80 (2% p/v).

Legenda: GA (g/L) = goma arábica; MD (g/L) = maltodextrina; %EE = eficiência de encapsulamento.

Através da Tabela 1, pode-se observar que a maior eficiência foi no ensaio 3, onde este apresentou 90% de eficiência utilizando 5 g/L de MD e 30 g/L de GA. Valores aproximados foram obtidos nos ensaios 6 e 9, com 86 e 86,41% de eficiência, utilizando 35g/L de MD e 17,55 g/L de GA e 17,5 g/L de MD 17,55 g/L de GA, respectivamente.

A eficiência do encapsulamento define o teor da substância de interesse retida no interior das microcápsulas e depende, entre outros fatores, da afinidade desta substância com o



material de parede. A Equação 3 apresenta o modelo codificado de segunda ordem, que descreve a eficiência de encapsulamento por liofilização de carotenoides em função das variáveis independentes (concentração de goma arábica e maltodextrina), dentro da faixa estudada.

$$EE\% = 82,64 + 48,42 X^2 - 33,60. X_2^2 \quad (3)$$

Onde: %EE = Eficiência de encapsulado;  $X^2$  = Goma arábica (g/L).

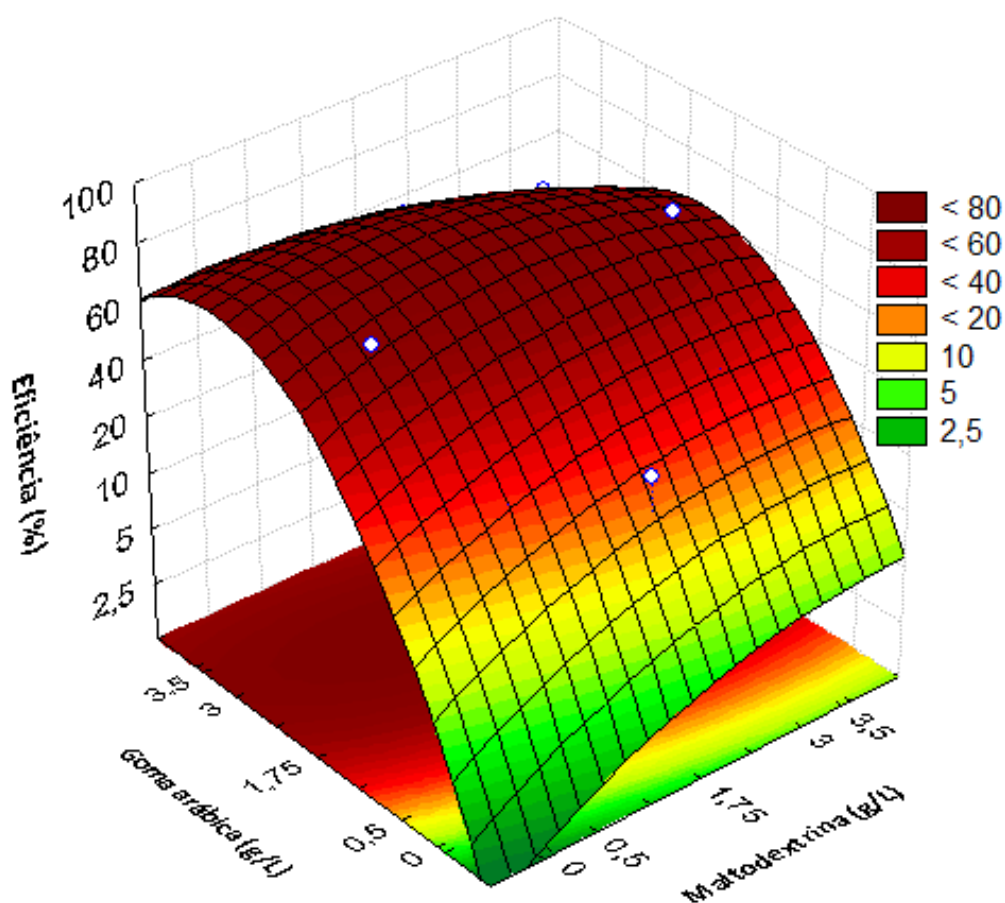
O modelo (Equação 3) foi validado pela análise de variância (Tabela 2), onde obteve-se um coeficiente de correlação de 0,87 e F calculado de 2,88 vezes maior que F tabelado, os quais permitiram a construção de superfície de respostas apresentadas na Figura 2.

**Tabela 2** - Análise de variância (ANOVA) para a eficiência do encapsulamento (EE%).

Causas de variação	Soma dos quadrados	Grau de liberdade	Quadrado médio	F <sub>calculado</sub>
Regressão	4695,78	2	2347,89	12,85
Resíduo	1461,57	8	182,70	
Falta de Ajuste	1443,57	6		
Erro Puro	18	2		
Total	6157,34	10		

Legenda: F<sub>tabelado 5%</sub> = 4,46; Coeficiente de correlação (R) = 0,87

**Figura 2** - Superfície de resposta para a eficiência do encapsulamento por liofilização em função da maltodextrina e da goma arábica.



**Fonte:** O autor (2022).

## Discussão

Na literatura há relatos de outras leveduras empregados na bioprodução e diferentes materiais de encapsulamento. Jiang; Zhu (2019) utilizando a levedura *Phaffia rhodozyma* Y119 e zeína e oligoquitosana, também, utilizando o método de liofilização conseguiram atingir eficiências de 79,99 a 97,72%. Ao comparar os resultados do presente estudo com os obtidos por Griep (2021) no encapsulamento por spray dryer utilizando os mesmos materiais de parede (goma arábica e maltodextrina, em proporções de 25 g/L), a máxima eficiência de encapsulamento foi de 61,73%, sendo que os valores de eficiência do presente estudo foram superiores (~90%). Demonstrando que a liofilização pode ser um método mais vantajoso para o encapsulamento deste carotenoide, visto que a eficiência de encapsulamento foi de aproximadamente 25% superior ao obtido em spray dryer (Griep, 2021). Nogueira; Prestes;

Burkert (2017) utilizando levedura *Phaffia rhodozyma* NRRL-Y 17268 e encapsulando pelo método de liofilização com material de parede proteína de soja obteve uma eficiência de 65%.

O efeito da goma arábica foi positivo (Tabela 1 e Figura 1) demonstrando que ao aumentar sua quantidade, houve uma tendência no aumento do teor de encapsulamento de carotenoides. Isso provavelmente se deve à estrutura da goma arábica, que é um heteropolímero altamente ramificado de açúcares, ácido glucurônico e uma parcela de proteína unida covalentemente à cadeia de carboidratos, sendo conhecido por suas propriedades de formar filmes aprisionando o material do núcleo e ainda, atuando como um bom emulsificante em substâncias apolares (Dickinson, 2003; Barbosa, 2009), em consequência, a %EE é significativamente afetada pela sua presença. É importante ressaltar que os resultados de eficiência de encapsulamento, são, por vezes, difíceis de serem avaliados e também comparados, já que as metodologias disponíveis carecem de alguns detalhes específicos, além de sofrerem variações diversas como, por exemplo, no uso de temperaturas diversas, na velocidade de centrifugação, na utilização de solventes, entre outros aspectos, que acabam limitando e tornando o processo demorado até ser otimizado (MOLNAR *et al.*, 2021).

## **Conclusões**

Este trabalho estudou o encapsulamento de extrato de carotenoides produzidos pela levedura *Sporidiobolus salmonicolor* através da liofilização utilizando maltodextrina e goma arábica como materiais de parede, variando suas concentrações.

Os resultados obtidos permitiram definir a melhor razão dos agentes encapsulantes e de acordo com os ensaios realizados com um planejamento DCCR 2<sup>2</sup> os resultados obtidos no presente trabalho indicam que o extrato de carotenoides pode ser encapsulado com diferentes concentrações de misturas de GA e MD como materiais de parede utilizando a técnica de liofilização. Verificou-se que o uso de uma quantidade fixa de extrato de 5% (v/v), 2% de Tween 80 (p/v), 0,9 L de Tampão fosfato pH 7,0 (v/v) e com proporções iguais a 5 e 30 g/L de MD e GA, respectivamente, demonstrou uma eficiência de encapsulamento de aproximadamente 90%.

## **Agradecimentos**

À Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Erechim; Agências de fomento que financiam o projeto e fornecem as bolsas de estudo e iniciação científica: CAPES, CNPq e FAPERGS.



## Referências

BARBOSA, M. I. M. J. **Microcápsulas de bixina: obtenção, aplicação e estudos de fotodegradação em sistemas-modelo**. Tese (Doutorado em Engenharia de Alimentos). Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.

CHEN, J.; LI, F.; LI, Z.; MCCLEMENTS, D. J.; XIAO, H. Encapsulation of carotenoids in emulsion-based delivery systems: Enhancement of  $\beta$ -carotene water-dispersibility and chemical stability. **Food Hydrocolloids**, [s. l.], v. 69, p. 49–55, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.01.024>>

COELHO, S. C.; ESTEVINHO, B.; ROCHA, F. Encapsulation in food industry with emerging electrohydrodynamic techniques: Electrospinning and electrospraying – A review. **Food Chemistry**, [s. l.], v. 339, n. July 2020, p. 127850, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127850>>

COLET, R. **Bioprodução de carotenoides por *Sporidiobolus salmonicolor* CBS 2636 em biorreator em batelada alimentada e semicontínuo com resíduos agroindustriais**. Tese (Doutorado). Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Campus Erechim. Departamento de Pós Graduação em Engenharia de Alimentos [s. l.], 2016.

COLET, R.; URNAU, L.; BAMPI, J.; ZENI, J.; DIAS, B. B.; RODRIGUES, E.; JACQUES, R. A.; DI LUCCIO, M.; VALDUGA, E. Use of low-cost agro products as substrate in semi-continuous process to obtain carotenoids by *Sporidiobolus salmonicolor*. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, [s. l.], v. 11, p. 268–274, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bcab.2017.07.015>>

DAVIES, B. H; Carotenoid. In: Goodwin, T. W. (ed.), *Chemistry and Biochemistry of Plants and Pigments*, **Academic Press, New York**, p. 138-165, 1976.

DICKINSON, E. Hydrocolloids at interfaces and the influence of the properties of dispersed systems, **Food Hydrocolloids**, v. 17, p. 25–39, 2003.

ETZBACH, L *et al.* Effects of carrier agents on powder properties, stability of carotenoids, and encapsulation efficiency of goldenberry (*Physalis peruviana* L.) powder produced by co-current spray drying. **Current Research in Food Science**, n. 3, p. 73–81, 2020.

FOO, S. C.; KHONG, N. M. H.; YUSOFF, F. M. Physicochemical, microstructure and antioxidant properties of microalgae-derived fucoxanthin rich microcapsules. **Algal Research**, [s. l.], v. 51, n. June, p. 102061, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.algal.2020.102061>>

JIANG, G. L.; ZHU, M. J. Preparation of astaxanthin-encapsulated complex with zein and oligochitosan and its application in food processing. **Lwt**, [s. l.], v. 106, n. October 2018, p. 179–185, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.02.055>>

MENEGAZZI, G. D. S.; TEIXEIRA, E. C.; PINTO, L. A. de A.; BURKERT, J. F. D. M. *Spray-drying* microencapsulation of carotenoids produced by *Phaffia rhodozyma*. **Industrial Biotechnology**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 300–308, 2020.





MOLNAR, A.; LAKAT, T.; HOSSZU, A.; SZEBENI, B.; BALOGH, A.; ORFI, L.; SZABO, A. J.; FEKETE, A.; HODREA, J. Lyophilization and homogenization of biological samples improves reproducibility and reduces standard deviation in molecular biology techniques. **Amino Acids**, [s. l.], v. 53, n. 6, p. 917–928, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00726-021-02994-w>>

NOGUEIRA, M. B.; PRESTES, C. F.; BURKERT, J. F. de M. Microencapsulation by lyophilization of carotenoids produced by *Phaffia rhodozyma* with soy protein as the encapsulating agent. **Food Science and Technology**, [s. l.], v. 37, n. Special Issue, p. 1–4, 2017.

NORKAEW, O.; THITISUTA, P.; MAHATHEERANONTA, S.; PAWIN, B.; SOOKWONG, P.; YODPITAK, S.; LUNGKAPHIN, A. Effect of wall materials on some physicochemical properties and release characteristics of encapsulated black rice anthocyanin microcapsules. **Food Chemistry**, v. 294, p. 493–502, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.05.086>

RAM, S.; MITRA, M.; SHAH, F.; TIRKEY, S. R.; MISHRA, S. Bacteria as an alternate biofactory for carotenoid production: A review of its applications, opportunities and challenges. **Journal of Functional Foods**, [s. l.], v. 67, n. February, p. 103867, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103867>>

REZVANKHAH, A.; EMAM-DJOMEH, Z.; ASKARI, G. Encapsulation and delivery of bioactive compounds using spray and freeze-drying techniques: A review. **Drying Technology**, [s. l.], v. 38, n. 1–2, p. 235–258, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/07373937.2019.1653906>>

RODRIGUEZ-AMAYA, D. B.; KIMURA, M. Harvest plus handbook for carotenoid analysis. Washington, DC e Cali. **International Food Policy Research Institute e International Center for Tropical Agriculture**, 2004.

ŠEREGELJ, V.; ČETKOVIĆ, G.; ČANADANOVIĆ-BRUNET, J.; ŠAPONJAC, V. T.; VULIĆ, J.; LEVIĆ, S.; NEDOVIĆ, V.; BRANDOLINI, A.; HIDALGO, A. Encapsulation of carrot waste extract by freeze and spray drying techniques: An optimization study. **Lwt**, [s. l.], v. 138, p. 110696, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110696>>

SILVA, M. C. **Alterações na biossíntese de carotenóides em leveduras induzidas por agentes químicos**. Tese (Doutorado em Ciência de Alimentos). Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, 2004.

SUTTER S. C; BUERA, M. P.; ELIZALDE, B. E.  $\beta$ -Carotene encapsulation in a mannitol matrix as affected by divalent cations and phosphate anion. **International Journal of Pharmaceutics**, v.332, n. 1-2, p. 45–54, 2007.

VALDUGA, E.; TATSCH, P. O.; TIGGEMANN, L.; TREICHEL, H.; TONIAZZO, G.; ZENI, J.; DI LUCCIO, M.; FÚRIGO, A. Carotenoids production: Microorganisms as source of natural dyes. **Química Nova**, [s. l.], v. 32, n. 9, p. 2429–2436, 2009. a.

VALDUGA, E.; TATSCH, P.; VANZO, L. T.; RAUBER, F.; DI LUCCIO, M.; TREICHEL, H. Assessment of hydrolysis of cheese whey and use of hydrolysate for bioproduction of



carotenoids by *Sporidiobolus salmonicolor* CBS 2636. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [s. l.], v. 89, n. 6, p. 1060–1065, 2009. b.



## **A IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM DE FERRITINA NO DESENVOLVIMENTO DE CÉLULAS TUMORAIS**

**Helen Fernanda Saccomori<sup>1</sup>; Regina Betoni Prando<sup>2</sup>, Sara Martins Tonin<sup>3</sup>; Helissara Silveira Diefenthaler<sup>4</sup>; Juliana Roman<sup>5</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Campus Erechim, helensaccomori@gmail.com

<sup>2</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Campus Erechim

<sup>3</sup> Farmacêutica. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Campus Erechim

<sup>4</sup> Professora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Campus Erechim

<sup>5</sup> Professora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Campus Erechim

<sup>6</sup> Professor. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Campus Erechim

### **RESUMO**

A ferritina é a principal proteína de armazenamento do ferro, encontrada na maioria dos organismos vivos; sendo armazenada no fígado, baço e medula óssea. Sua principal aplicação é como sinalizadora para detecção da quantidade de ferro no corpo, sendo assim usada para diagnóstico de anemias. É uma molécula de complexo estudo, que é amplamente revista há mais de 80 anos e continua rendendo novas características de ano a ano, mostrando que além de ter um papel importante no transporte de ferro, tem importância também na angiogênese, em processos inflamatórios, imunológico, como sinalizador de transdução, e no contexto do câncer. O seu uso no segmento de neoplasias vem sendo testado e estudado nos últimos anos para que essa proteína possa se tornar um marcador tumoral e esse estudo tem por objetivo esclarecer o uso da ferritina justamente para essa utilização. Esta pesquisa revisão bibliográfica acerca do uso dessa proteína para este fim de detecção, utilizando artigos nacionais e internacionais obtidos por meio de pesquisas nos websites Scielo e Pubmed, livros e monografias publicadas. Pode-se perceber ao longo da pesquisa que há vários estudos referentes ao seu uso como um marcador tumoral, tendo alguns indícios consideráveis em cânceres de mama e carcinomas orais, por exemplo. Porém, pode-se concluir que, apesar desses achados, ainda são necessários mais estudos para tornar a dosagem da ferritina importante para a detecção de células tumorais.

**Palavras-chave:** diagnóstico; ferro; neoplasias.

### **Introdução**

A ferritina é principal proteína de armazenamento do ferro, que é encontrada na maioria dos organismos vivos. Essa serve como um sinalizador para detectar a quantidade de ferro no corpo. Laufberger a descobriu em 1937 a partir do isolamento da ferritina do baço de um equino e, conseqüentemente após, vista em outros organismos como humanos, plantas, fungos e mamíferos (FAN *et al.*, 2013).

É uma proteína constituída por suas cadeias leves e pesadas que ficam ligadas de forma não covalente formando um complexo proteico hidrossolúvel de ferro, tendo em seu núcleo milhões de átomos de ferro (SALDANHA, 2009; KLUCK; STRAPAÇÃO, 2017).

Marcadores tumorais ou biológicos são macromoléculas que estão no tumor, sangue ou



em outros líquidos biológicos, onde seu surgimento e/ou mudanças de concentração se associam com o crescimento de células neoplásicas. Esses marcadores vêm a serem úteis na condução clínica dos pacientes com câncer, auxiliando no diagnóstico, no estadiamento, na resposta terapêutica, na possibilidade de recidivas e no prognóstico do paciente. (ALMEIDA *et al.*, 2007).

A ferritina sérica elevada mostrou ter um papel importante no transporte de ferro, angiogênese, processo inflamatório, sistema imunológico, como sinalizador de transdução, e no contexto do câncer em várias doenças humanas (HUANG *et al.*, 2019). Desta forma, o uso da ferritina como marcador tumoral vem sendo muito empregado, pois quando seu nível se apresenta aumentado, o prognóstico tende a ser pior, sobretudo em doenças tardias. Valores esses que são usados para complementar o tratamento contra os tumores, tendo em vista que quando forem estabilizados para o normal indicam efeitos positivos do tratamento (KLUCK; STRAPAÇÃO, 2017). Com isso, pode-se dizer que esse estudo tem por objetivo explorar a relação entre a ferritina e o desenvolvimento de neoplasias, para possível uso para diagnóstico.

## **Material e Métodos**

Esse estudo é uma revisão bibliográfica de caráter analítico a respeito do uso da ferritina como marcador tumoral. A coleta de dados foi realizada do dia 20 de agosto de 2019 até junho de 2020 e a base de dados utilizados para a pesquisa foram artigos internacionais e brasileiros, retirados de plataformas como o Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) E National Library of Medicine (PUBMED), algumas monografias já publicadas e livros. Foram considerados artigos do ano de 2008 até 2019, sendo que não foram limitados idiomas a serem usados na tentativa de alcançar uma quantidade e qualidade relevante de referencial teórico.

## **Resultados/Discussão**

O ferro é um dos elementos mais comuns que existem na terra (HOFFBRAND A.; Moss, A. H., 2018). É um importante oligoelemento potencialmente tóxico e essencial para a vida, sendo um componente que integra muitas proteínas. É metálico e está presente na hemoglobina, na mioglobina, na transferrina, na ferritina e em algumas enzimas como a catalase e peroxidase (MOTTA, 2009; FAN ; GAO; YAN, 2013).

É um metal de transição encontrado em solos e água, possuindo grande importância no metabolismo dos mamíferos pela facilidade em que ganha e perde elétrons. Tal característica faz com que ele possa doar elétrons para o oxigênio, gerando ânions superóxido e radical



hidroxil, que são tóxicos para algumas estruturas celulares, tornando assim, a regulação do ferro importante (SALDANHA, 2009). Por isso, é um determinante estabelecido do estresse oxidativo, sendo responsável pela indução de danos no DNA e ativação de algumas vias de sinalização (BRZÓSKA *et al.*, 2018)

A deficiência desse elemento é a causa mais comum de anemias, que afeta cerca de 500 milhões de pessoas em todo mundo, principalmente em populações em desenvolvimento (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

### *Absorção do ferro*

O ferro ingerido pode ser encontrado de duas formas: ferro heme e íons de ferro livre ou inorgânico. O primeiro aludido é absorvido pelos eritrócitos, tendo a forma de anel de ferroporfirina. Quando esse chega no citosol, é tirado desse complexo ferroporfirina, liberando íons de ferro até o sangue. O segundo citado tem sua absorção feita pela mucosa intestinal, que vai utilizar parte desse ferro para as mitocôndrias das suas próprias células e o restante chega na circulação sanguínea, através do citoplasma, e encontra a ferritina, que vai fixar esse ferro. Em uma dieta adequada, é consumido cerca de 10 a 15 mg/d de ferro. Entretanto, a quantidade que se consegue absorver é de apenas 1 a 2 mg/d (FERNANDA *et al.*, 2008; MOTTA, 2009).

O ferro ingerido está na forma férrica (ferro 3+) e é necessário converter até a forma ferrosa (ferro 2+) para poder ser absorvido. Essa transformação é feita pela enzima oxidase férrica, geralmente nas células da mucosa intestinal. Aproximadamente 25% do ferro fica armazenado no fígado, baço e na medula óssea na forma de ferritina ou ferro 3+ ligado a apoferritina, que é outra molécula de proteína. No momento que é necessário ferro para sintetizar heme ou mioglobina, por exemplo, esse será liberado da ferritina e, com a ajuda da transferrina, vai ser transportado até a síntese do heme (MOTTA, 2009).

### *Transporte do ferro*

Depois de absorvido, o ferro se encaminha para a circulação com a ajuda da transferrina, que é uma proteína transportadora sintetizada no fígado, que se liga ao ferro e o entrega para os eritroblastos, medula ou outros tecidos onde o ferro ficará armazenado, não ficando na forma de ferro livre no plasma. A captação desse ferro é feita pelo receptor de transferrina da superfície celular (MOTTA, 2009).

Um adulto possui cerca de 20 a 30% de ferro que circula no plasma ligado a transferrina, onde essa é capaz de transportar aproximadamente 30mg/dia de ferro para as células. A

afinidade do ferro pela transferrina vai reduzir a capacidade desse elemento de produzir radicais tóxicos (SALDANHA, 2009).

### *Marcadores tumorais*

Um marcador de tumor é uma molécula avaliável, que é alterada em quantidade ou qualidade na presença de um processo neoplásico. Podem ser proteínas (incluindo antígenos de superfície celular) e hormônios; e são produzidos diretamente pelo tumor ou pelo organismo em resposta a presença da neoplasia. É usado para identificar neoplasias ocultas, determinar o tecido de origem, refinar o prognóstico, detectar recorrência do tumor ou determinar a resposta à terapia (FRIEDRICHS *et al.*, 2010; OLIVEIRA; FONSECA, 2011).

Pode-se detectar e quantificar esses na corrente sanguínea, nos fluidos biológicos e em tecidos por meio de imuno-histoquímica. Cada marcador tumoral tem seu respectivo valor de referência e taxas acima destas levam o paciente a monitoramento e consequente investigação do que pode estar ocorrendo (OLIVEIRA; FONSECA, 2011).

### *Ferritina*

A ferritina é a principal proteína de armazenamento do ferro encontrada na maioria dos organismos vivos. Não é indicador de transporte, mas os níveis séricos de ferritina são amplamente medidos como indicadores do status do ferro, servindo como um sinalizador para detectar a quantidade de ferro no corpo (FAN; GAO; YAN, 2013 ; KELL; PRETORIUS, 2014). Na presença de processos inflamatórios, a concentração dessa pode estar aumentada pelas citocinas que incorporam o ferro nos hepatócitos. Assim, ela pode ser considerada uma proteína de fase aguda e sua concentração, quando fala-se de inflamação, pode aumentar ou diminuir em até 25% (MIRAGLIA *et al.*, 2015).

Essa faz com que o ferro esteja disponível para diversos processos celulares importantes, além de proteger lipídeos, DNA, e proteínas dos efeitos tóxicos potenciais do ferro sérico (JAAFARI-ASHKAVANDI *et al.*, 2019 ; STRASSER-WEIPPL; LUDWIG, 2014).

Esta proteína está presente em concentração baixa no sangue, e é capaz de declinar precocemente quando tem-se deficiência do ferro, sendo assim usada como indicador sensível dessa deficiência. A ferritina geralmente contém 1% do ferro sérico, podendo se equilibrar com os depósitos do corpo e é capaz de alterar antes mesmo de poder visualizar alterações por algumas doenças (MOTTA, 2009).

A molécula é capaz de incorporar até 4500 átomos de ferro em uma forma não tóxica,

mas biodisponível. (ALKHATEEB; CONNOR, 2013). Ela é dividida em cadeias leves (cadeia L) e pesadas (cadeia H). A cadeia H é importante para a oxidação de Ferro 2+ em Ferro 3+, pois só ela possui atividade enzimática necessária para essa conversão. Enquanto isso, a cadeia L auxilia na formação do núcleo de ferro da cadeia H (FAN; GAO; YAN, 2013; HU *et al.*, 2019).

#### *Aplicação clínica da ferritina*

A ferritina é estudada há quase 80 anos. No entanto, continua sendo uma molécula complexa, com novas características que são descobertas de ano a ano. Mesmo assim, a ferritina sérica elevada mostrou que, além de ter um papel importante no transporte de ferro, tem importância também na angiogênese, em processos inflamatórios, imunológicos (como sinalizador de transdução) e no contexto do câncer. Estudos recentes revelaram que os níveis de expressão de ferritina estavam intimamente associados a vários tumores malignos, incluindo câncer de pulmão e carcinoma hepatocelular primário. No entanto, o papel da ferritina na carcinogênese ainda não está totalmente esclarecido (HU *et al.*, 2019; HUANG *et al.*, 2019).

Em pacientes com tumor renal, a concentração sérica de ferritina é significativamente maior do que comparado a de pacientes controles e, além disso, está associada a presença de metástase a distância. Níveis séricos extremamente altos ou baixos de ferritina também estão relacionados como fator de risco independente para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC)(HUANG *et al.*, 2019 ; UCHINO *et al.*, 2018).

A ferritina sérica alta está associada ainda a um mau prognóstico no câncer de pâncreas, câncer colorretal e linfoma de células T periférico. Um nível aumentado de ferritina foi detectado em outros tumores, incluindo o mamário e os carcinomas orais (JAAFARI-ASHKAVANDI *et al.*, 2019; SONG *et al.*, 2018).

A elevação da ferritina sérica associada ao câncer é provavelmente causada por um estado inflamatório. Um estudo demonstrou que a ferritina é secretada a partir de macrófagos associados a tumores (TAMs). Os TAMs têm um papel importante na progressão do tumor por meio de mecanismos diretos para moléculas procarcinogênicas e mecanismos indiretos de ligação de ferro e liberação de ferritina. A ferritina TAM no microambiente tumoral demonstrou ser um elemento importante na promoção da proliferação de células cancerígenas e do crescimento tumoral no câncer de mama. Além disso, algumas células tumorais podem até mesmo secretar ferritina. Esses níveis elevados de ferritina colaboram com um ambiente propício para uma doença mais agressiva e com pior prognóstico (JAAFARI-ASHKAVANDI

*et al.*, 2019; LEE; JEON; SHIM, 2019; SONG *et al.*, 2018).

Em alguns casos, a ferritina estava associada com a hemoglobina, onde, em tumores avançados, o nível sérico dessa estava inversamente correlacionado com o nível de hemoglobina; ou seja, a ferritina aumentava à medida que o nível de hemoglobina diminuía. Os resultados mostraram que a razão ferritina / hemoglobina foi um fator prognóstico independente para prever a sobrevida em pacientes com câncer pulmonar de não pequenas células (CPCNP) avançado. Como fator prognóstico, a proporção ferritina-hemoglobina foi comparável à do nível de PCR, biomarcador de inflamação sistêmica. Assim, a ferritina é um biomarcador exclusivo relacionado ao hospedeiro que pode representar a carga tumoral (LEE; JEON; SHIM, 2019).

As cadeias pesadas e leves da ferritina são codificadas pelos genes FTH1 e FTL1, respectivamente. O gene FTH1 é expresso de forma diferente e anormal, tendo papel nos tecidos de várias malignidades, como, por exemplo, tumores astrocitários do cérebro, câncer de próstata e no tumor de mama. Ainda, a cadeia FTH1 foi recentemente considerada uma proteína de bom valor prognóstico para o tumor triplo negativo mamário. Foi encontrado que a expressão de FTH1 é elevada no tumor renal e que pode servir como um excelente fator para diagnóstico e prognóstico como biomarcador. Ademais, valores altos de RNA mensageiro de FTH1 podem contribuir com o desenvolvimento do tumor, assim seus valores podem servir como um alvo terapêutico na busca da cura do tumor (HUANG *et al.*, 2019). Outro dado demonstrado foi que a expressão do receptor TfR1 (receptor de transferrina) em células em proliferação, como as células cancerígenas, pode ser até 100 vezes maior do que em células normais. Isso pode ocorrer devido à proliferação rápida de células que requerem mais ferro. O fato de o receptor ser altamente expressado em uma gama ampla de neoplasias e ser internalizado com eficiência, fazem dele um excelente alvo para diagnóstico e tratamento de tumores (FAN; GAO; YAN, 2013).

Em estudos clínicos, o nível sérico de ferritina foi comparado com a taxa de resposta à quimioterapia a base de platinas em pacientes com CPNPC avançado, e um nível sérico elevado de ferritina foi um fator prognóstico independente para um baixo resultado de sobrevida de pacientes com CPNPC avançado. Em relação ao mecanismo do câncer, um estudo relatou que o aumento da ferritina sérica é resultado de inflamação e estresse oxidativo, e não de sobrecarga de ferro (LEE; JEON; SHIM, 2019).

Entretanto, foi demonstrado que 90% dos pacientes com tumor pulmonar e câncer vesical apresentaram diminuição da ferritina. Tal fato pode ser pelo resultado de uma anemia



ou ressecção tumoral. Mas os níveis podem estar elevados numa pessoa anêmica pelo status de inflamação crônica (JAAFARI-ASHKAVANDI *et al.*, 2019).

Outras pesquisas mostraram que as ferritinas no citosol são elevadas em tecidos cancerígenos. A ferritina citosólica, por exemplo, é expressa em carcinomas mamários em valores até 10 vezes maior que nos tecidos mamários benignos ou sem alterações, indicando, assim, que a ferritina citosólica pode estar envolvida na progressão do tumor (FAN; GAO; YAN, 2013).

O uso da ferritina para indicar um prognóstico está sendo muito usado e pesquisado, pois, em muitos casos de tumor, quando o nível aumenta, o prognóstico é pior, especialmente em doenças tardias. Porém, outros estudos dizem que embora o papel da ferritina intracelular está bem reconhecida, a significância do seu nível sérico é pouco entendida ainda na prevenção do câncer (KLUCK; STRAPAÇÃO, 2017; JAAFARI-ASHKAVANDI *et al.*, 2019).

## Conclusões

A ferritina é uma proteína envolvida em diversas patologias e sua dosagem tem diversas funcionalidades. Por meio dos artigos revisados, pode-se perceber que vários estudos apontam o uso da ferritina no âmbito oncológico e clínico. Entretanto, apesar dos dados obtidos serem promissores, são necessários mais estudos para poder explorar essa molécula, avaliando assim, a sua usabilidade em outros tipos de neoplasias e averiguando a sensibilidade e especificidade do teste, para assim buscar um maior entendimento do seu potencial.

## Referências

ALKHATEEB, A. A.; CONNOR, J. R. The significance of ferritin in cancer: Anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1836, n. 2, p. 245-254, dez. 2013.

ALMEIDA, J. R. C. DE *et al.* Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 305-316, 28 set. 2007.

BRZÓSKA, K. *et al.* Carcinogenesis-related changes in iron metabolism in chronic obstructive pulmonary disease subjects with lung cancer. **Oncology Letters**, 19 set. 2018.

FAN, K.; GAO, L.; YAN, X. Human ferritin for tumor detection and therapy. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 5, n. 4, p. 287–298, 18 abr. 2013.



FERNANDA, M. *et al.* **Deficiência de ferro e ferritina em obesos mórbidos submetidos à gastroplastia com derivação em y de roux e anel de silicone.** *53(2)*, 44–48. 2008.

FRIEDRICH, K. R. *et al.* Evaluation of Serum Ferritin as a Tumor Marker for Canine Histiocytic Sarcoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 904–911, 18 jun. 2010.

HOFFBRAND A., V.; MOSS, A. H., P. (2018). **Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand** (S. De Fraga (ed.); 7th ed.). ARTMED EDITORA LTDA.

HU, Z. *et al.* Ferritin: A potential serum marker for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. **Oncology Letters**, v. 17, n. 1, p. 314–322, 1 jan. 2019.

HUANG, H. *et al.* Value of Ferritin Heavy Chain (FTH1) Expression in Diagnosis and Prognosis of Renal Cell Carcinoma. **Medical Science Monitor**, v. 25, p. 3700–3715, 19 maio 2019.

JAAFARI-ASHKAVANDI, Z. *et al.* Serum Levels of Zinc, Copper and Ferritin in Patients with Salivary Gland Tumors. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 20, n. 2, p. 545–548, 1 fev. 2019.

KELL, D. B.; PRETORIUS, E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. **Metallomics: integrated biometal science**, v. 6, n. 4, p. 748–73, 2014.

KLUCK, A. J.; STRAPAÇÃO, G. FERRITINA E TELOMERASE COMO MARCADORES TUMORAIS Ferritina And Telomerase As Tumor Markers. **Caderno de Saúde e Desenvolvimento**, 11.2017.

LEE, S.; JEON, H.; SHIM, B. Prognostic Value of Ferritin-to-Hemoglobin Ratio in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 7, p. 1717–1725, 2019.

MIRAGLIA, Fernanda *et al.* A ferritina sérica é bom marcador de deficiência de ferro em adolescentes obesos? **International Journal of Nutrology**, v. 8, n. 4, p. 72–76, 2015.  
<https://ijn.zotarellifilhoscientificworks.com/index.php/ijn/article/view/92>

MOTTA, Valter. **Bioquímica Clínica para o Laboratório - Princípios e Interpretações.** [Digite o Local da Editora]: MedBook Editora, 2009. *E-book*. ISBN 9786557830260. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786557830260/>. Acesso em: 17 out. 2022.

OLIVEIRA, G. G.DE; DA FONSECA, C. A. USO DE MARCADORES TUMORAIS NO DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER. *Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia*, v. 8, n. 2, p. 15, 2011. DOI: 10.5216/ref.v8i2.14898. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/14898>. Acesso em: 18 out. 2019

SALDANHA, Valdiane. **FERRITINA: intervalos de referência para adultos no Estado do Rio Grande do Norte.** 2009. 91 f. Dissertação (Mestrado em Bioanálises e Medicamentos) -



Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2009. SONG, Anna *et al.* Significance of serum ferritin as a prognostic factor in advanced hepatobiliary cancer patients treated with Korean medicine: a retrospective cohort study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, 7 jun. 2018. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2240-7>

STRASSER-WEIPPL, Kathrin.; LUDWIG, Heinz. Ferritin as prognostic marker in multiple myeloma patients undergoing autologous transplantation. **Leukemia & Lymphoma**, v. 55, n. 11, p. 2520–2524, 18 mar. 2014.

UCHINO T. et al, Serum levels of ferritin do not affect the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma undergoing radiofrequency ablation. **PLoS ONE**, 13(7), 1–15. 2018.



## **AVALIAÇÃO DO EFEITO DOS AMINOÁCIDOS LEUCINA E GLICINA SOBRE PARÂMETROS DE COMPORTAMENTO EM PLANÁRIAS**

**Camila Caetano Solek<sup>1</sup>; Julia Leandra Pelicer<sup>2</sup>; Valentina de Aguiar Pedott<sup>2</sup>; Itamar Luís Gonçalves<sup>2</sup>; Alexandre Umpierrez Amaral<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Graduanda de Medicina, Universidade Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus Erechim. Endereço: Rua São Paulo, 52, Centro, Erechim-RS. Email: Camilacaetanosolek@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus Erechim.

### **RESUMO**

A doença do xarope do bordo (DXB) e a hiperglicinemia não-cetótica (HNC) são erros inatos do metabolismo de aminoácidos caracterizados pelo acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina) e glicina, respectivamente. A fisiopatologia ainda não é bem entendida, acredita-se que os metabólitos acumulados nos pacientes possam estar envolvidos nessas alterações. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da leucina e glicina sobre parâmetros de comportamento em planárias (*Girardia tigrina*), para determinar a viabilidade da utilização desse modelo animal para o estudo da patogênese dessas doenças. Para tanto, os parâmetros comportamentais, como distância total percorrida, velocidade média, aceleração média e taxa de exploração foram quantificados e analisados em planárias expostas aos aminoácidos leucina e glicina, na concentração de 5 mM, em três protocolos distintos: 1) efeito comportamental direto, sem pré-incubação; 2) efeito comportamental após pré-incubação de 1 hora com os aminoácidos; 3) efeito comportamental após pré-incubação de 6 horas com os aminoácidos. Os resultados mostraram que a glicina e a leucina não alteraram o comportamento das planárias de forma direta. Por outro lado, quando as planárias foram pré-incubadas com esses aminoácidos, foram observadas redução na aceleração média e aumento na taxa de exploração pela glicina, além de diminuição na aceleração média e distância percorrida e aumento na taxa de exploração pela leucina, sendo que os efeitos foram mais intensos após 6 horas de incubação. Com base nesses resultados, pode-se concluir que a leucina e a glicina alteram parâmetros comportamentais em planárias, possuindo um efeito tempo dependente, podendo se constituir no futuro um modelo animal para o estudo da patogênese da DXB e HNC.

**Palavras-chave:** doença do xarope do bordo; hiperglicinemia não-cetótica; planárias.

### **Introdução**

Os erros inatos do metabolismo compreendem atualmente um grupo de mais de 1000 enfermidades catalogadas, com incidência geral de 1 a cada 2000 nascidos vivos. Essas doenças são causadas por uma mutação específica no gene que codifica uma proteína, especialmente enzimas. O resultado do defeito na atividade de uma enzima do metabolismo ocasiona na falta ou excesso de metabólitos no organismo do paciente acometido por tais patologias genéticas, ocasionando uma variedade de sintomas clínicos em vários tecidos (BEAUDET *et al.* 2010; KIM *et al.* 2010).



A doença do xarope do bordo (DXB), que se classifica como um erro inato do metabolismo com predominância de sintomatologia neurológica e elevada mortalidade, é causada pela deficiência do complexo enzimático da desidrogenase dos  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada, fundamental para a degradação dos aminoácidos de cadeia ramificada (ACR) leucina, isoleucina e valina, provocando assim seu acúmulo (CHUANG *et al.* 2019). A prevalência da DXB é de 1:150.000 nascidos vivos (STRAUSS *et al.*, 2020). Os pacientes podem apresentar sinais de encefalopatia aguda nas primeiras semanas de vida, bem como complicações neurológicas progressivas ao longo do tempo. Acredita-se que o acúmulo dos ACR e seus respectivos  $\alpha$ -cetoácidos no cérebro dos pacientes sejam decisivos para o desenvolvimento das lesões cerebrais, embora os mecanismos de toxicidade ainda não tenham sido plenamente elucidados (CHUANG *et al.*, 2019). O tratamento convencional dos pacientes acometidos se baseia na restrição dos ACR da dieta para diminuir o acúmulo dos metabólitos, sendo, contudo, pouco efetivo no controle da progressão da sintomatologia neurológica para um número considerável de pacientes (CHUANG *et al.*, 2019). Portanto, um melhor entendimento dos mecanismos de toxicidade dos metabólitos acumulados na doença pode contribuir para o surgimento de novas estratégias terapêuticas para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

A hiperglicinemia não cetótica (HNC) é um erro inato do metabolismo autossômico recessivo que impede a degradação da glicina, a qual se acumula em tecidos e líquidos biológicos do indivíduo. A doença é causada por mutações nos genes que codificam as proteínas do sistema de clivagem da glicina, mais especificamente as proteínas P (glicina descarboxilase dependente de fosfato de piridoxal), H (um ácido lipóico contendo proteína transportadora de hidrogênio) e T (uma proteína dependente de tetraidrofolato). Defeitos na proteína P foram identificados em pelo menos 80% dos pacientes (NOWAK *et al.*, 2022).

O diagnóstico é confirmado após coleta de líquido contendo glicina e ainda mensurando o metabolismo hepático da glicina. Existem várias formas de apresentação da doença, de acordo com a fase da vida em que os sintomas passam a ocorrer: no fenótipo neonatal, a sintomatologia é evidente nos primeiros dias após o nascimento, em que se percebe letargia, hipotonia, movimentos involuntários, apneia e até mesmo a morte. Na fase infantil, a HNC desenvolve retardo mental com episódios de delírio, coreia e distúrbios visuais. No fenótipo tardio, diplegia e atrofia óptica são as principais patologias. Os sintomas podem desenvolver-se somente na fase adulta na minoria dos pacientes (HANOSH; JOHNSTON, 2019). Embora pouco eficazes para controlar os sintomas da HNC, os tratamentos para melhora na qualidade de vida dos



pacientes incluem formas de diminuir a concentração de glicina no organismo do paciente e uso de antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato para controlar as convulsões (NOWAK *et al.*, 2022).

O estudo da neurotoxicidade dos ACR tem sido desenvolvido majoritariamente em modelos das doenças em roedores. Estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que os metabólitos acumulados na DXB e a HNC são capazes de alterar a homeostase redox e energética cerebral, além de induzir neuroinflamação (AMARAL; WAJNER, 2022; PARMEGGIANI *et al.*, 2023). Embora a utilização de roedores tenha trazido muitos avanços no entendimento da fisiopatologia dessas doenças, faz-se necessário o desenvolvimento de modelos das doenças em outros animais considerados de manipulação mais simples, manutenção mais barata e que contribua para o princípio dos 3 Rs na experimentação animal (*Reduction* - redução, *Replacement* - substituição e *Refinement* - refinamento) (FISCHER *et al.*, 2022). Esse princípio foi introduzido por Bill Russell e R.L Burch, em 1959, buscando adequar a realização de pesquisas científicas de qualidade com o uso do menor número de animais vertebrados, especialmente mamíferos, e proporcionar o melhor bem-estar durante a experimentação.

Neste contexto, as planárias (*Girardia tigrina*), animais invertebrados representantes do Filo Platyhelminthes, podem ser uma importante ferramenta para estudar doenças com sintomatologia neurológica, já que a neurotoxicidade de diversas substâncias já foi determinada analisando seus comportamentos (BOLL *et al.* 2018). Além disso, as planárias possuem ótimo custo-benefício à medida que possuem manutenção barata e fácil manuseio. Ainda, salienta-se que os projetos de pesquisa envolvendo as planárias dispensam aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), uma vez que apenas a manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata, demandam a aprovação do CEUA (RN 55 / 2022 do CONCEA, Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica - DBCA). Diante do exposto, o presente estudo teve por objetivo investigar o efeito da leucina e glicina sobre parâmetros de comportamento em planárias (*Girardia tigrina*), para verificar a viabilidade da utilização desse modelo animal para o estudo da patogênese da DXB e da HNC.

## **Material e Métodos**

### **Materiais**

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos de firmas especializadas e os demais materiais foram disponibilizados pelo laboratório 11.15 da URI Erechim, sob supervisão do Prof. Alexandre Umpierrez Amaral.

### **Animais**

As planárias utilizadas para esse experimento foram doadas pela professora Suzana Benke Amato, do departamento de Zoologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Após doação, os animais são cultivados em duas estufas no laboratório 11.15 da Universidade Integrada do Alto Uruguai e das Missões, onde são mantidas sob temperatura controlada de 22 graus celsius em potes de plástico contendo água deionizada com controle de reposição de íons ( $\text{NaHCO}_3$  0,286 mM;  $\text{CaSO}_4$  0,110 mM;  $\text{MgSO}_4$  0,128 mM;  $\text{KCl}$  0,0134 mM). Ademais, as planárias são alimentadas semanalmente com pedaços de fígado bovino e tem a água dos potes trocada no dia seguinte. Vale salientar que as planárias são utilizadas somente uma vez em cada experimento, sendo transferidas para potes separados em outro cultivo. O uso de platelmintos, como as planárias, dispensa aprovação do CEUA. Salienta-se que o mesmo foi cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob número A4DD359, estando assim, aprovado para execução.

### **Parâmetros de Comportamento**

Para a análise dos parâmetros de comportamento foi utilizado um N de 8 planárias para cada grupo experimental, totalizando 24 planárias por experimento. Os grupos experimentais analisados foram: 1) Controle (ausência dos aminoácidos); 2) 5 mM glicina; 3) 5 mM leucina. Os aminoácidos foram dissolvidos na solução das planárias. As concentrações supracitadas foram baseadas em estudos anteriores (AMARAL *et al.*, 2010; MOURA *et al.*, 2014).

A fim de analisar o comportamento em diferentes condições, três protocolos experimentais foram implementados: 1) efeito direto: as planárias foram colocadas em placas de petri individualmente, sobrepostas por um papel quadriculado de 5x5 mm, contendo 20 mL da solução das planárias (controle) ou da solução dos aminoácidos de acordo com cada grupo experimental, e tiveram seu comportamento registrado por meio de uma câmera filmadora direcionada para a placa de petri, durante os primeiros 5 minutos de exposição; 2) efeito após



pré-incubação por 1 hora: as planárias foram pré-incubadas por 1 hora em placa de 24 poços contendo 1 mL da solução das planárias (controle) ou da solução dos aminoácidos de acordo com cada grupo experimental e, após, foram transferidas para placa de petri contendo 20 mL da solução das planárias e tiveram o seu comportamento registrado por meio de uma câmera filmadora direcionada para a placa de petri durante os primeiros 5 minutos; 3) efeito após pré-incubação por 6 horas: as planárias foram pré-incubadas por 6 horas em placa de 24 poços contendo 1 mL da solução das planárias (controle) ou da solução dos aminoácidos de acordo com cada grupo experimental e, após, foram transferidas para placa de petri contendo 20 mL da solução das planárias e tiveram o seu comportamento registrado por meio de uma câmera filmadora direcionada para a placa de petri durante os primeiros 5 minutos.

Após filmagem, os vídeos foram carregados em um notebook para análise, que foi feita através do software ToxTrac (versão 2.98), sendo que os parâmetros de distância total percorrida, velocidade média, aceleração média e taxa de exploração foram quantificados (RODRIGUEZ *et al.* 2018).

### **Análise estatística**

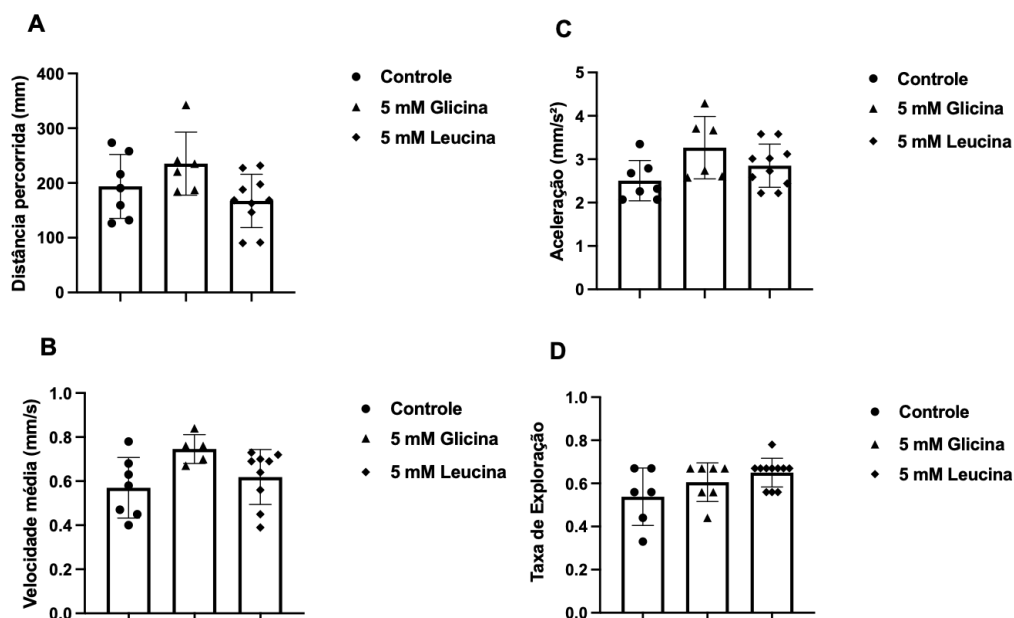
Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão e analisados estatisticamente pela Análise de Variância (ANOVA) de uma via seguida pelo teste de *Tukey*, adotando *p* menor que 0,05 como significativo. As análises foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 9.0.

### **Resultados**

Os resultados obtidos foram agrupados em três figuras, separando as planárias por protocolo experimental: Figura 1 - Efeito direto; Figura 2 - Efeito após 1 hora de pré-incubação; Figura 3 - Efeito após 6 horas de pré-incubação. Na figura 1, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos relativos ao efeito direto da glicina e leucina.



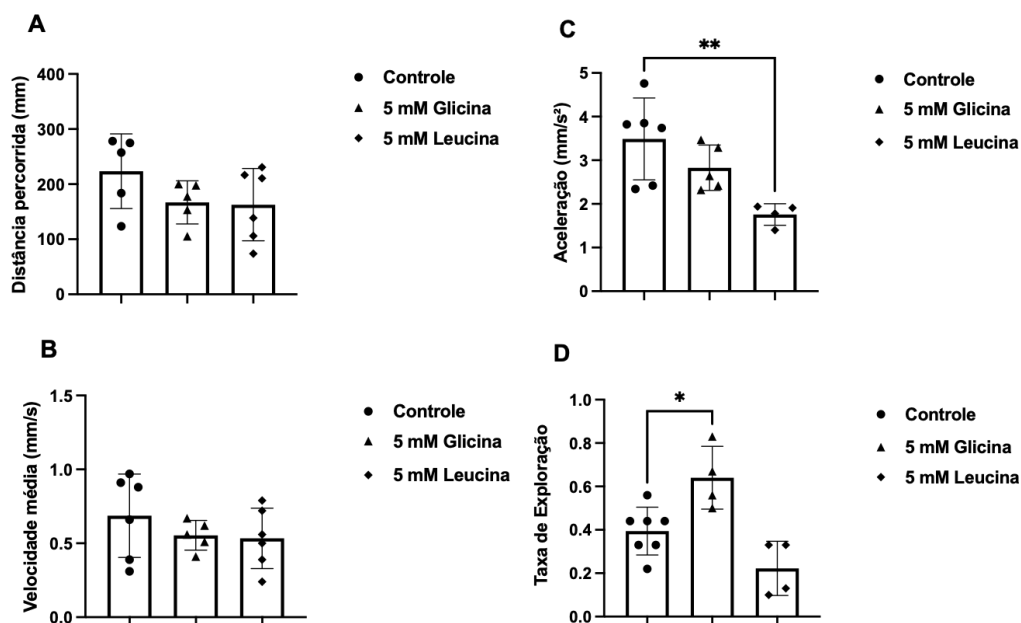
**Figura 1** - Efeito direto da glicina e leucina sobre parâmetros de comportamento nas planárias. Os dados representam média  $\pm$  desvio padrão de 5 a 11 experimentos independentes. Não foram observadas diferenças significativas.



Fonte: O próprio autor (2023).

Pode-se observar na figura 2, painel C, que a leucina diminuiu significativamente a aceleração média após 1 hora de pré-incubação com as planárias, em comparação com o grupo controle ( $F_{(2,12)}=7,637$ ,  $P=0,0073$ ). Por outro lado, a glicina foi capaz de aumentar a taxa de exploração da placa pelas planárias (painel D), quando comparada ao grupo controle ( $F_{(2,12)}=11,66$ ,  $P=0,0015$ ).

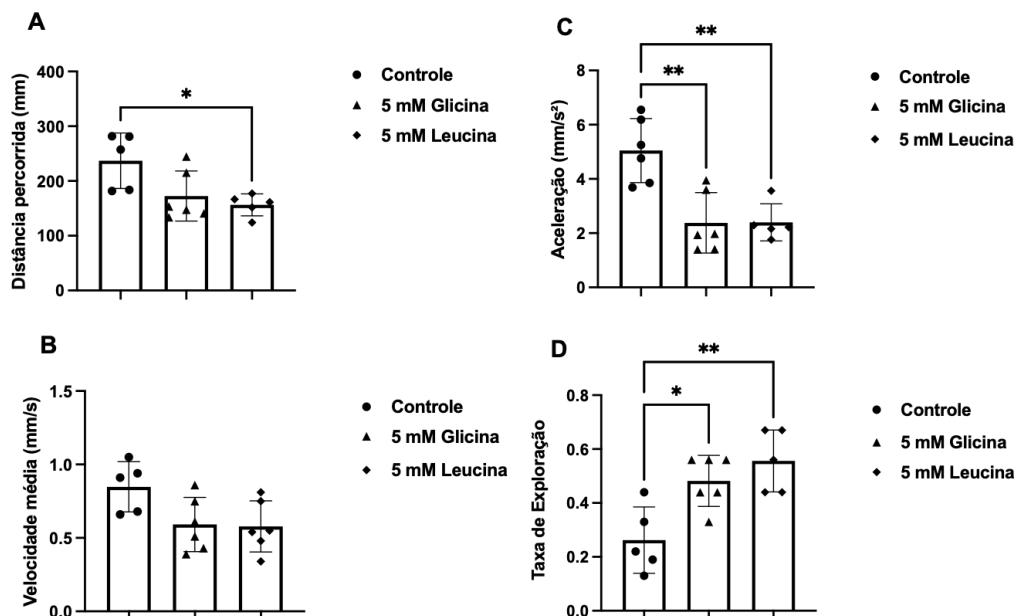
**Figura 2** - Efeito da glicina e leucina sobre parâmetros de comportamento nas planárias após 1 hora de pré-incubação. Os dados representam média  $\pm$  desvio padrão de 4 a 7 experimentos independentes. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  quando comparados ao grupo controle.



Fonte: O próprio autor (2023).

Por conseguinte, quando o protocolo de seis horas de pré-incubação foi aplicado, nota-se na figura 3 (Painel A) uma redução importante na distância percorrida (Painel A) ( $F_{(2,13)}=5,389$ ,  $P=0,0197$ ) provocada pela leucina, bem como da aceleração média (Painel C) provocadas pela leucina e glicina ( $F_{(2,14)}=12,80$ ,  $P=0,0007$ ). Quanto à taxa de exploração (painel D), verifica-se aumento significativo do grupo glicina e leucina quando comparada ao grupo controle ( $F_{(2,13)}=5,389$ ,  $P=0,0197$ ).

**Figura 3** - Efeito da glicina e leucina sobre parâmetros de comportamento nas planárias após 6 horas de pré-incubação. Os dados representam média  $\pm$  desvio padrão de 5 a 6 experimentos independentes. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  quando comparados ao grupo controle.



Fonte: O próprio autor (2023).

## Discussão

A DXB e a HNC são erros inatos do metabolismo de aminoácidos com predominância de sintomatologia neurológica. Embora se acredite que o acúmulo intracerebral dos ACR e seus respectivos cetoácidos estejam envolvidos no dano cerebral na DXB, bem como o acúmulo da glicina na HNC, os mecanismos neurotóxicos desses compostos ainda não estão completamente compreendidos, o que limita o surgimento de novas estratégias terapêuticas. O uso de roedores tem sido amplamente utilizado como modelos experimentais para o estudo da patogênese dessas doenças e de outros erros inatos do metabolismo, onde muito avanço foi alcançado nas últimas décadas. No entanto, faz-se necessário o surgimento de modelos alternativos ao uso de roedores, considerando o princípio dos 3 Rs na experimentação animal (*Reduction* - redução, *Replacement* - substituição e *Refinement* - refinamento). Neste particular, o uso de planárias tem se mostrado cada vez mais frequente em análises experimentais de neurotoxicidade, devido a simplicidade de seu sistema neurológico e a semelhança com o sistema nervoso de mamíferos, principalmente quando se trata de neurotransmissores (ALGERI *et al.*, 1983; VENTURI *et al.*, 1989).



De forma geral, o presente estudo demonstrou alterações em parâmetros de comportamento locomotor das planárias quando em contato com os aminoácidos leucina e glicina, cujos efeitos foram mais proeminentes quando as planárias foram submetidas a protocolos de incubação com esses aminoácidos. A glicina foi capaz de diminuir a aceleração média e aumentar a taxa de exploração, enquanto a leucina reduziu a aceleração média e a distância total percorrida e aumentou a taxa de exploração. Essas modificações podem estar relacionadas a alterações neurológicas nas planárias, uma vez que são parâmetros utilizados na literatura para avaliar neurotoxicidade e/ou neuromodulação em modelos experimentais utilizando esses animais.

Neste contexto, Raffa evidencia em seu estudo diminuição da velocidade das planárias que estão em abstinência por cocaína, enquanto Rawls encontrou diminuição do comportamento locomotor como um efeito de neurotoxicidade da metanfetamina (RAFFA; DESAI, 2004; RAWLS *et al.*, 2008). Um estudo de Mokkarala demonstrou a diminuição da mobilidade após exposição de planárias à energéticos, assim como outro estudo demonstra que as planárias quando expostas a temperaturas entre sete e doze graus possuem movimentação mais devagar que o habitual e contrações corporais (CAO *et al.*, 2020; MOKKARALA *et al.*, 2022).

Além disso, um modelo de parkinsonismo induzido por inibição da tirosina hidroxilase em planárias evidenciou redução na velocidade das planárias, indicando importante papel da dopamina na regulação da atividade locomotora desses organismos (PROKAI *et al.*, 2013). Ainda, exposição de planárias a metformina apresentou uma tendência a hipercinesia (YIN *et al.*, 2022), enquanto o glifosato (FUSELIER *et al.*, 2023) e o cádmio (WU *et al.*, 2014) causaram redução na atividade locomotora das planárias. Por fim, um estudo avaliou a neurotoxicidade de dezenas de compostos em planárias e, dentre outros parâmetros, alterações na atividade locomotora desses animais foi também detectada (HAGSTROM *et al.*, 2019).

## **Conclusões**

A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir que a glicina e a leucina foram capazes de provocar mudanças comportamentais importantes nas planárias, sendo estas alterações mais intensas quanto maior o tempo de incubação com os aminoácidos. Embora mais estudos sejam necessários para melhor caracterizar os efeitos aqui descritos, as alterações comportamentais encontradas sugerem que tanto a leucina como a glicina provocam alterações neurológicas nas planárias. Portanto, acredita-se que a exposição desses aminoácidos em planárias tem potencial



para se constituir, no futuro, um modelo experimental alternativo para o estudo da patogênese da DXB e HNC.

### Agradecimentos

Os autores expressam um agradecimento especial ao nosso grupo de pesquisa, responsável por inúmeras discussões, valiosos ensinamentos e colaborações fundamentais durante o experimento. Ao Dr. Alexandre Amaral, queremos agradecer pela orientação sólida e pelas oportunidades proporcionadas. Ao Dr. Itamar Luís Gonçalves, nosso reconhecimento pelo auxílio na análise estatística. Por fim, à Acadêmica de Farmácia, Júlia Pelicer, expressamos nossa gratidão pelo apoio nas práticas laboratoriais.

### Referências

- ALGERI, S. *et al.* Effects of dopaminergic agents on monoamine levels and motor behavior in planaria. **Comparative Biochemistry and Physiology. C, Comparative Pharmacology and Toxicology**, v. 74, n. 1, p. 27–29, 1983.
- AMARAL, A. U. *et al.* Alpha-ketoisocaproic acid and leucine provoke mitochondrial bioenergetic dysfunction in rat brain. **Brain Research**, v. 1324, p. 75–84, 2010.
- AMARAL, A. U.; WAJNER, M. Pathophysiology of maple syrup urine disease: Focus on the neurotoxic role of the accumulated branched-chain amino acids and branched-chain  $\alpha$ -keto acids. **Neurochemistry International**, v. 157, p. 105360, 2022.
- BEAUDET, A. L.; SCRIVER, C. R.; SLY, W. S.; VALLE, D. Genetics, biochemistry, and molecular bases of variant human phenotypes. Valle D.L., & Antonarakis S., & Ballabio A., & Beaudet A.L., & Mitchell G.A.(Eds.), **The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. McGraw Hill, 2019.
- BOLL, P. K.; LEAL-ZANCHET, A. M. Diversity out of simplicity: interaction behavior of land planarians with co-occurring invertebrates. **Zoology**, v. 126, p. 110–118, 2018.
- CAO, Z. *et al.* Extreme Environmental Stress-Induced Biological Responses in the Planarian. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–11, 2020.
- CHUANG, D. T. *et al.* Maple syrup urine disease (Branched-Chain ketoaciduria). In: Valle, D.L., Antonarakis, S., Ballabio, A., Beaudet, A.L., Mitchell, G. A. (Eds.), **The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease** McGraw-Hill, New York City (NY), 1–74.2019.
- FISHER, M.; FURLAN, A. L. **Métodos Alternativos ao Uso de Animais no Ensino**. [s.l.] PUCPress, 2022.



FUSELIER, S. *et al.* Comparative toxicity assessment of glyphosate and two commercial formulations in the planarian *Dugesia japonica*. **Frontiers in toxicology** vol. 5 1200881. 2023.

HAGSTROM, D. *et al.* Comparative Analysis of Zebrafish and Planarian Model Systems for Developmental Neurotoxicity Screens Using an 87-Compound Library. **Toxicological Sciences**, v. 167, n. 1, p. 15–25, 2019.

HANOSH, A.; JOHNSTON, M. V. Nonketotic Hyperglycinemia. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA. eds. **The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**. McGraw Hill; 2019.

KIM, C. A. *et al.* **Genética na prática pediátrica**. 2 Ed. Editora Manole: São Paulo, 2010. MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES/CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL. **RN 55 / 2022, Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica - DBCA**, 2022.

MOKKARALA, P. *et al.* Energy drink produces aversive effects in planarians. **Physiology & Behavior**, v. 255, p. 113933, 2022.

MOURA, A. P. *et al.* Evidence that glycine induces lipid peroxidation and decreases glutathione concentrations in rat cerebellum. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 395, n. 1-2, p. 125–134, 2014.

NOWAK, M.; CHUCHRA, P.; PAPROCKA, J. Nonketotic Hyperglycinemia: Insight into Current Therapies. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 11, p. 3027, 2022.

PARMEGGIANI, B. *et al.* Glycine disrupts myelin, glutamatergic neurotransmission, and redox homeostasis in a neonatal model for non ketotic hyperglycinemia. **Biochimie**, p. S0300-9084(23)001839, 2023.

PROKAI, D. *et al.* An exploratory evaluation of tyrosine hydroxylase inhibition in planaria as a model for parkinsonism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 12, p. 23289–23296, 2013.

RAFFA, R. B.; DESAI, P. Description and quantification of cocaine withdrawal signs in Planaria. **Brain Research**, v. 1032, n. 1-2, p. 200–202, 2005.

RAWLS, S. M. *et al.* Nociceptin attenuates methamphetamine abstinence-induced withdrawal-like behavior in planarians. **Neuropeptides**, v. 42, n. 3, p. 229–237, 2008.

RODRIGUEZ, A. *et al.* ToxTrac: a fast and robust software for tracking organisms. **Methods in Ecology and Evolution** vol 9 (3), 460-464, 2018.

STRAUSS, K. A. *et al.* Branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 129, n. 3, p. 193–206, 2020.



VAN HOVE, J. L. *et al.* Nonketotic Hyperglycinemia. **GeneReviews®**, edited by Margaret P Adam et. al., University of Washington, Seattle, 2002.

VENTURINI, G. *et al.* A pharmacological study of dopaminergic receptors in planaria. **Neuropharmacology**, v. 28, n. 12, p. 1377-1382, 1989.

WU, J.-P.; LEE, H.-L.; LI, M.-H. Cadmium Neurotoxicity to a Freshwater Planarian. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 67, n. 4, p. 639-650, 2014.

YIN, D. *et al.* Genotoxicity Evaluation of Metformin in Freshwater Planarian *Dugesia japonica* by the Comet Assay and RAPD Analysis. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 1-7, 2022.



## **COAGULOGRAMA: IMPORTÂNCIA DOS CUIDADOS PRÉ-ANALÍTICOS E ANALÍTICOS NA GARANTIA DA QUALIDADE DOS RESULTADOS**

**Munique Foppa<sup>1</sup>; Leticia Bruna Petrowicz<sup>1</sup>; Priscila Foppa<sup>1</sup>; Etiene Diema Vial<sup>1</sup>; Andressa Boff<sup>1</sup>, Chaline Bruna Potrick<sup>1</sup>; Marisa Lúcia Romani Paraboni<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> URI Câmpus de Erechim, aluna do Curso de Farmácia, Departamento de ciências biológicas e da saúde; 040976@aluno.uricer.edu.br

<sup>2</sup> URI Câmpus de Erechim, Professora Departamento de Ciências biológicas e da Saúde

### **RESUMO**

A coagulação do sangue é usada para interromper e manter a hemostasia no caso de uma lesão que resulte na perda da integridade da parede do vaso, estando envolvida em diversos processos fisiológicos. Para avaliar a hemostasia o exame mais comum é o coagulograma. Objetivos: verificar os interferentes relacionados com a fase pré-analítica e como são os utilizados os controles de qualidade nos testes de coagulação. Metodologia: Realizada a revisão de literatura com a busca de dados foi realizada a partir de livros e periódicos presentes na biblioteca da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI Erechim) e por artigos científicos encontrados nas bases de dados online do Google Acadêmico, SciELO, Pubmed e Periódicos Capes. Resultados: A fase pré-analítica é uma etapa de grande importância para se obter um resultado confiável, é onde ocorre a maioria dos erros laboratoriais. Também se faz necessário realizar o controle de qualidade interno e externo da qualidade para garantir resultados satisfatórios. Conclusão: alguns testes indicados anteriormente no coagulograma foram substituídos por testes mais específicos e sensíveis e adaptados para execução de testes controle de qualidade. A fase pré-analítica indicada como indispensável que o laboratório de análises clínicas para garantia da qualidade.

**Palavras-chave:** coagulograma, fase pré-analítica, hemostasia

### **Introdução**

A hemostasia é um evento que envolve diversos processos fisiológicos, pois quando o vaso sanguíneo é lesado, acontece uma intensa vasoconstrição. As plaquetas se fixam na região danificada e se agregam formando um tampão hemostático temporário, denominada primeira fase de coagulação ou hemostasia primária. Em seguida acontece a segunda fase de coagulação ou hemostasia secundária que ocorre através da via intrínseca e extrínseca fazendo parte da cascata da coagulação (AMARAL, 2014).

O exame mais utilizado para analisar a coagulação sanguínea é o coagulograma, exame de triagem que compõe: tempo de coagulação, tempo de sangramento, prova do laço, retração do coágulo, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e contagem plaquetária (PIMENTA, 2016).





A solicitação do coagulograma é muito importante principalmente no pré-operatório de cirurgias, também é para investigar sangramentos espontâneos. O coagulograma de um paciente com manifestações hemorrágicas identifica alterações tanto da hemostasia primária quanto da cascata de coagulação e hemostasia secundária (AMARAL, 2014).

O objetivo da avaliação laboratorial da coagulação sanguínea, é detectar as causas e determinar a intensidade do defeito da hemostasia responsável tanto por doenças hemorrágicas como trombóticas, além de ajudar na monitorização de terapêutica antitrombótica (ZAGO,2013).

Para avaliar se há ocorrência de uma hemostasia adequada existem vários exames laboratoriais, no entanto, há aqueles que possuem maior relevância por serem mais abrangentes e eficientes, sendo indispensáveis para um bom diagnóstico (PEREIRA, 2011).

Os testes mais usados na avaliação da hemostasia podem ser classificados como funcionais ou imunológicos. Os testes funcionais levam em consideração a atividade da proteína a ser testada enquanto os testes imunológicos detectam sua presença em anticorpos específicos, independentemente de sua função (ZAGO,2013).

Neste contexto, para um resultado confiável e preciso nas provas de coagulação se faz necessário primeiramente respeitar os protocolos adequados de preparo do paciente e coleta do sangue, bem como um excelente controle de qualidade na prática clínica. O controle de qualidade externo faz uma avaliação comparativa com outros laboratórios e o controle de qualidade interno é uma maneira de cada laboratório medir individualmente suas variações diárias (DIAS, 2014).

Com a preocupação clínico laboratorial sobre utilização adequada do coagulograma, este estudo tem como objetivo verificar os interferentes relacionados com a fase pré-analítica e como são os utilizados os controles de qualidade nos testes de coagulação utilizados atualmente na prática médica e laboratorial.

## **Material e Métodos**

Esse estudo de revisão de literatura foi realizado com leitura sistemática, ressaltando os pontos abordados pelos autores pertinentes ao assunto em questão. A busca de dados será realizada a partir de livros e periódicos presentes na biblioteca da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI Erechim) e por artigos científicos encontrados nas bases de dados online do Google Acadêmico, SciELO, Pubmed e Periódicos Capes.



Para a pesquisa foram utilizados os seguintes descritores de busca: coagulograma, provas de coagulação, hemostasia, fases pré-analítica, controle de qualidade. A análise de dados foi realizada de forma qualitativa.

## **Resultados**

### **Principais interferentes nos testes de coagulação**

O laboratório de análises clínicas tem função indispensável na promoção da saúde, além de prestar apoio ao diagnóstico. Entre os processos que envolvem a análise de uma amostra, a fase pré-analítica é uma etapa de extrema importância para se obter um resultado confiável, e é onde ocorre a maioria dos erros laboratoriais (SOUZA, 2021).

Para melhor compreender as fontes dos erros em laboratórios clínicos, primeiramente devemos conhecer as fases e os processos que compõem esse tipo de serviço de diagnóstico, sendo elas a fase pré-analítica, analítica e pós-analítica (PIMENTA, 2016).

A fase pré-analítica começa com a solicitação da análise, passando pela obtenção da amostra e finda ao se iniciar a análise propriamente dita. A fase analítica é um conjunto de operações específicas utilizadas para a realização das análises de acordo com os métodos específicos. A fase pós-analítica é a última fase dos procedimentos laboratoriais, incluindo a emissão e a conferência dos resultados pelo responsável técnico (TEIXEIRA, 2016).

Apesar de que em cada uma dessas fases analíticas sejam sujeitas a erros, a fase pré-analítica é a mais suscetível, sendo que 70% dos erros laboratoriais acontecem durante essa fase (DU TOIT, 2022). Os principais erros estimados que afetam a confiança do diagnóstico são erros de solicitação de exames, sequência incorreta de análises e exames, erros na identificação do paciente, no manuseio de amostras e de transporte até chegar no setor da fase analítica. Para a fase analítica, presume-se que as maiores fontes de erros sejam perda de amostras, mistura de amostras, falha de equipamentos e erros de resultados. Finalmente, na fase pós-analítica, as principais fontes de erros estão relacionadas aos resultados (SILVA, 2022).

Um dos principais cuidados na fase pré-analítica nos exames de coagulação é padronizando o tempo de centrifugação dos tubos das amostras coletadas para garantir a qualidade dos exames, sendo assim a centrifugação é um dos pontos mais críticos, que se aumentado ou reduzido o tempo pode prejudicar a segurança dos resultados. O tempo de centrifugação da amostra é de 15 minutos, reduzindo esse tempo pode acabar com uma separação inadequada do plasma. Assim os exames de coagulação devem ser feitos em amostras de plasma pobre em plaquetas (OLIVEIRA, 2019).



A coleta de sangue deve ser feita com tubos contendo citrato de sódio e deve ser coletado até a indicação contendo no tubo ou aproximadamente 90% do volume. O enchimento inadequado dos tubos altera a proporção fixa de sangue anticoagulante. O enchimento acima do valor indicado no tubo causa a diluição da amostra devido ao volume do anticoagulante e pode causar o aumento do tempo de coagulação devido o citrato (MAGNETTE, 2016).

Na obtenção do plasma para a realização do teste, deve ser observada a presença de coágulos, precipitados e sinais de hemólise. O coágulo pode ser causado por uma coleta difícil, por uso demorado do torniquete. Vários motivos podem causar hemólise da amostra como coleta difícil ou muito demorada, tentativas malsucedidas, uso errado de dispositivos, a velocidade da centrifugação e o transporte inadequado da amostra (MAGNETTE, 2016).

Sempre que possível a coleta dos exames de coagulação devem ser feitas no laboratório em que vai ser realizado os testes, caso contrário deve ser encaminhado o mais rápido possível sem refrigeração em temperatura ambiente (15-25°C) para o laboratório pois o atraso da coleta e a análise pode levar a degradação in vitro das proteínas de coagulação (MAGNETTE, 2016).

Os principais erros nos testes que compõem o coagulograma são a falta de entendimento sobre as boas práticas e treinamento não eficaz sobre os testes como no tempo de sangramento (TS). O teste de Tempo de Coagulação (TC) está sujeito a muitas interferências, como medicações que podem aumentar ou diminuir o tempo de coagulação, a temperatura do banho-maria e o garroteamento prolongado. O Teste de Ativação da Protombina (TP) o garroteamento não deve ultrapassar 1 minuto, utilizar tubo contendo citrato de sódio, homogeneizar a amostra, perguntar para o paciente se ele faz uso de algum medicamento. Ou seja, os erros mais frequentes acontecem na aplicação do torniquete, punção no paciente, anticoagulante errado, excesso no tempo ou temperatura do banho-maria podendo alterar o resultado dos exames interferindo no diagnóstico médico (PIMENTA, 2016).

Os laboratórios devem cumprir com as normas que visam reduzir erros, realizando programas com a finalidade de diminuir falhas e resultados de impacto relevantes. Assim os trabalhadores dos laboratórios clínicos devem possuir conhecimento necessário para todas as normas evitando futuras falhas (SOUZA *et al.*, 2022).

### **Controle interno e externo de qualidade**

Em um laboratório de análises clínicas a garantia da qualidade é alcançada tendo o total e absoluto controle sobre todas as etapas do processo, como a padronização de cada atividade



envolvida desde o atendimento do paciente até a liberação do laudo. Com isso é possível conseguir a qualidade que se almeja, e com a gestão de qualidade garanti-la (CHAVES, 2010).

O controle de qualidade Interno tem o objetivo de avaliar a precisão de um método sendo necessário realizar análise de alíquotas de uma mesma amostra. É importante incluir amostras com valores normais e anormais para garantir que um método seja controlado em diferentes níveis de resultados. Especificamente para os testes de coagulação, o material deve ficar armazenado a  $-80^{\circ}\text{C}$  ou estar em forma liofilizada para não comprometer sua estabilidade e os resultados. O descongelamento deve ser realizado a  $37^{\circ}\text{C}$  por cinco minutos. Para testes de triagem (TP, TTPA, TT) deve-se incluir um controle normal e um controle anormal a cada início de rotina. O material controle deve ser tratado exatamente como uma amostra. São indicados quatro tipos de materiais para o controle de coagulação: controle normal (origem comercial), controle anormal (origem comercial), pool de plasma normal (geralmente preparado no laboratório) e plasma de paciente pré-diagnosticado com uma coagulopatia conforme RDC 302:2005 (BRASIL, 2016; ANVISA, 2005).

O controle de qualidade Externo consiste na comparação da exatidão dos exames de um laboratório com outros conforme RDC 302:2005. Os laboratórios participam analisando amostras-controles de valores desconhecidos que são enviadas pelo programa (BRASIL, 2016; ANVISA, 2005).

Alguns específicos indicados como parte do coagulograma e incluídos na avaliação de distúrbios da coagulação comprovadamente não apresentam finalidade diagnóstica. Dentre eles podemos citar a prova do laço, tempo de sangramento, tempo de coagulação e retração do coágulo. Durante muitos anos a triagem dos distúrbios da coagulação foi feita pelos tempos de coagulação e sangramento, no entanto, ambos estão abandonados para este fim, seguindo recomendações atuais como os testes de triagem como o tempo de protombina e tempo de tromboplastina parcial ativada, por serem mais específicos e sensíveis e adaptados para execução de testes controle de qualidade (PEREIRA, 2011).

As determinações impostas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), definidas por Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) que incluem a RDC nº 50/2002, a RDC nº 306/2004 e a RDC nº 302/2005 contemplam a garantia da qualidade com exigência do Controle de interno e externo (SANTOS, 2015).

Sendo assim, os resultados devem satisfazer a necessidade de seus clientes, sendo eles, pacientes e médicos, e permitir a determinação e a realização correta do diagnóstico, tratamento e prognóstico das doenças (SANTOS, 2015).



## **Conclusão**

De acordo com os estudos avaliados, podemos concluir que o coagulograma é de extrema importância em procedimentos cirúrgicos e serve para avaliar sangramentos. Pode-se avaliar que alguns testes indicados anteriormente na literatura tem indicação de retirada por não apresentar finalidade diagnóstica sendo substituídos por testes mais específicos e sensíveis e adaptados para execução de testes controle de qualidade. Os maiores interferentes dos exames acontecem na fase pré-analítica indicando como indispensável que o laboratório de análises clínicas garanta a qualidade com um inserindo capacitações nas equipes, bem como controle de qualidade interno e externo.

## **Referências**

- AMARAL CO, NASCIMENTO FM, PEREIRA, FD; PARIZI AG; STRAIOTO FG, AMARAL MS. Bases para interpretação de exames laboratoriais na prática odontológica. *Unopar Cient Biol Saude*. 2014;16(3):229 -37.
- PIMENTA DZ, ZANUSSO JG. Principais fatores pré-analíticos interferentes nos exames laboratoriais do coagulograma completo. *Uningá Review*. 2016; 25(3):56-61
- DIAS JM. Exames laboratoriais de triagem de coagulação solicitados para pacientes pré-operatórios: uma revisão bibliográfica. Campina Grande: Universidade Federal de Campina Grande, 2014. Trabalho de Conclusão de curso.
- PEREIRA JP, FAUSTINO SM, RODRIGUES AS. Análise dos problemas encontrados na execução do coagulograma em laboratórios da cidade de Macapá- Amapá. *Rev. Ciência Equatorial*. 2011; 1(1):50-57.
- ZAGO MA, FALCÃO RP; PASQUINI R. Tratado de Hematologia. Atheneu. 2013.
- SOUSA AC, JUNIOR RO. Principais erros na fase pré-analítica de exames laboratoriais: uma revisão bibliográfica integrativa. 2021; 10(16):1-8. doi: 10.33448/rsd-v10i15.23662.
- TEIXEIRA JC, CHICOTE SR, DANEZE ER. Não conformidades identificadas durante as fases pré-analítica, analítica e pós analítica de um laboratório público de análises clínicas. *Nucleus*, Ituverava. 2016; 13(1):251-60. doi: 10.3738/1982.2278.1503.
- DU TOIT M, CHAPANDUKA Z, ZEMLIN AE. The impact of laboratory staff training workshops on coagulation specimen rejection rates. *Plus one*. 2022; 17(7):e0268764. doi: 10.1371/journal.pone.0268764.
- SILVA EA, RIBEIRO LC, SOUZA LT, VITORINO MG, VALADARES AC. Assertividade em Exames Laboratoriais - A Importância das Fases Pré e Pós-Analítica com Foco no Diagnóstico Final. 2022.



OLIVEIRA BR, CRUZ BR, MOSS MF, BORATO DC. Influência do tempo de centrifugação em testes de coagulação: tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial. 2019.

MAGNETTE A, CHATELA In M, CHATELAIN B, TEN CATE H, MULLIER F. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thromb J.* 2016; 14:49. doi: 10.1186/s12959-016-0123-z.

SOUZA RL, SOUSA DS, BARBOSA MC; SILVA AF, RESENDE LJ; BRITA GC; NASCIMENTO JJ; OLIVEIRA TV. Erros pré-analíticos em laboratórios de análises clínicas: uma revisão. *Brazilian Journal of Health Review.* 2022; 4(2):9132-42.

CHAVES CD. Controle de qualidade no laboratório de análises clínicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [online]. 2010; 46(5):352. doi: 10.1590/S1676-24442010000500002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 140 p. : il. Modo de acesso: World Wide Web: ISBN 978-85-334-2427-2.

SANTOS AP; JUNIOR GZ. Controle de qualidade em laboratórios clínicos. *Rev Uningá.* 2015; 45:60-7.

ANVISA. Resolução RDC no 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos. Brasília (DF): Diário Oficial da República Federativa do Brasil; 2005 [quoted Jan 5, 2017].



## **CORRELAÇÃO ENTRE TAXA GLICÊMICA ELEVADA E INFECÇÃO URINÁRIA EM PACIENTES DE UMA INSTITUIÇÃO DE REPOUSO DO NORTE GAÚCHO**

**Júlio César Cusma<sup>1</sup>; Tatiane Ellen Manica<sup>1</sup>; Emanuelle Vendruscolo Dandolini<sup>1</sup>; Taís Dambros<sup>2</sup>; Mariluce da Rocha Jaskulski<sup>3</sup>; Helissara Silveira Diefenthaler<sup>4</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmicos do curso de Farmácia - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim - juliocesarcusma35@gmail.com

<sup>2</sup> Farm. Taís Dambros – Farmacêutica

<sup>3</sup> Profa. Mariluce da Rocha Jaskulski - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus de Erechim

<sup>4</sup> Profa. Helissara Silveira Diefenthaler - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus de Erechim

<sup>5</sup> Prof. Luiz Carlos Cichota - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus de Erechim

### **RESUMO**

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de o hormônio exercer perfeitamente seus efeitos. Geralmente está associado ao desenvolvimento de algumas infecções, principalmente, Infecções do Trato Urinário (ITU), pois a hiperglicemia acaba favorecendo o crescimento de bactérias. O crescimento da população idosa é uma variável muito observada principalmente no Brasil, e, quando associado a alguma doença, como o Diabetes Mellitus, leva o indivíduo a danos maiores. A correlação entre o diabetes e ITU se justifica pela neuropatia diabética, o que acaba prejudicando o sistema geniturinário. Este trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência de infecções urinárias em pacientes com taxa glicêmica elevada, pertencentes ao Lar do Idoso, na cidade de Erechim/RS e determinar a prevalência do tipo de microrganismo presente na população envolvida. Dos 100 pacientes analisados, o microrganismo mais encontrado na urocultura foi a *Escherichia coli*. Os pacientes com 60 anos de idade, foram os que obtiveram o valor da taxa glicêmica mais elevada, totalizando 1% dos casos. Quanto à urocultura, a maioria dos casos foi negativa, ou seja 76%. Não houve uma correlação significativa entre a urocultura e o valor da glicemia, possivelmente pelo baixo percentual de pacientes considerados diabéticos (1%). De acordo com os microrganismos encontrados neste estudo, observou-se que a prevalência de *Escherichia coli* corroborou com a literatura existente.

**Palavras-chave:** trato urinário, *diabetes mellitus*, bactérias.

### **Introdução**

O crescimento da população idosa é um fenômeno observado na maioria dos países e também no Brasil. O envelhecimento é um processo fisiológico, dinâmico, em que ocorrem alterações na capacidade de adaptação homeostática, podendo assim, suprimir algumas das etapas do controle postural, levando a um aumento da instabilidade. Porém, o envelhecimento associado a doenças, como o Diabetes Mellitus (DM), leva o indivíduo a prejuízos maiores. O Diabetes Mellitus constitui uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade de o hormônio exercer adequadamente seus efeitos, podendo levar ao

desenvolvimento de doenças associadas e complicações (FRANCISCO *et al.*, 2010).

Os cuidados com a automonitorização da glicemia, a prática regular de atividade física, a administração de medicamentos (antidiabéticos orais e/ou insulina) e a adoção de uma alimentação saudável, são de extrema relevância para manter os níveis glicêmicos estáveis e, sendo assim, prevenir as complicações crônicas decorrentes desta doença (RAMOS; FERREIRA, 2011).

As infecções que geralmente acometem a população são as Infecções do Trato Urinário (ITU), podem ser normalmente relacionadas à doenças como o Diabetes Mellitus e à hiperglicemia. Estas doenças podem beneficiar o crescimento das bactérias, logo, o sistema imunitário será prejudicado. A correlação entre o DM e ITU se justifica pela neuropatia diabética, que leva a prejuízos no sistema geniturinário (FERREIRA; BARROS; BRAGA, 2016). Portanto, esse estudo tem como objetivo avaliar a correlação entre a taxa glicêmica elevada e a ITU em pacientes idosos.

### **Material e Métodos**

A pesquisa foi realizada seguindo a metodologia retrospectiva documental, por meio de consulta de exames de 100 pacientes, pertencentes ao Lar do idoso, sendo 64 do sexo feminino e 36 do sexo masculino, que realizaram dosagens de glicemia e cultura de urina, atendidos no Laboratório de Análises Clínicas Universitário da URI, localizado na cidade de Erechim-RS, no período de 2015 a 2017.

Os valores médios de glicose do grupo com e sem infecção urinária foram comparados pelo teste t, adotando p menor que 0,05 como diferença significativa. O teste de comparação de médias foi realizado no software GraphPad Prism 6.0. A distribuição dos valores de glicose, e a prevalência de infecção urinária por diferentes microrganismos foi avaliada através de estatística descritiva.

As identidades, bem como os dados particulares dos participantes deste estudo, foram mantidos em sigilo, sendo que os resultados obtidos foram utilizados apenas para fins descritivos. Este protocolo de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da URI, com um número de aprovação 2.470.906.

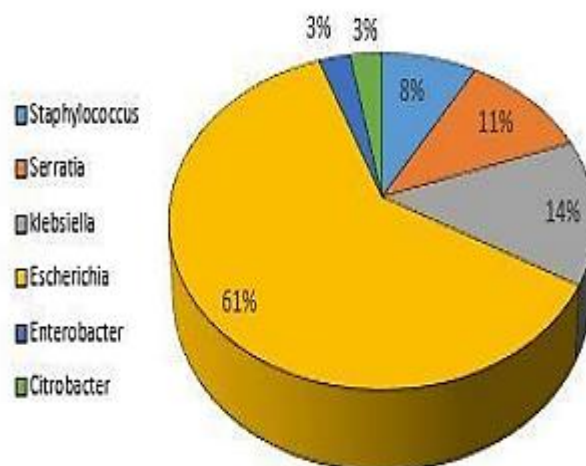
### **Resultados**

De acordo com os resultados encontrados, a Figura 1 representa o percentual de microrganismos encontrados em amostras de urina dos pacientes de uma instituição de repouso.



A bactéria que prevaleceu no estudo foi *Escherichia coli*, sendo encontrada em 61% dos casos, seguida por *Klebsiella* 14%, *Serratia* 11%, *Staphylococcus* 8% e *Citrobacter* e *Enterobacter* em 3% dos casos.

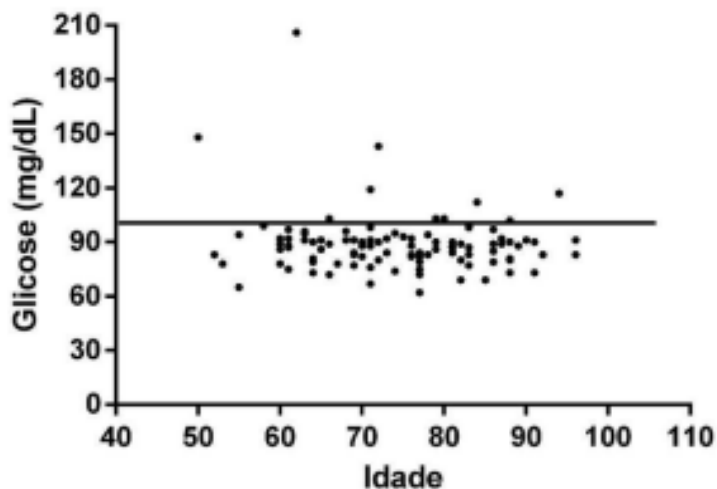
**Figura 1** - Porcentagem de microrganismos encontrados.



Fonte: Autor.

Na Figura 2 está representado o valor da taxa glicêmica encontrado de acordo com a idade de cada paciente. 94% dos pacientes com idade entre 50 e 95 anos, tiveram como resultado o valor da glicemia entre 70 e 100mg/dL. Apenas um paciente com 60 anos de idade obteve o valor da taxa glicêmica mais elevada, aproximadamente 210 mg/dL. Um paciente com 70 anos, e um paciente com 71 anos, obtiveram o valor glicêmico igual a 120mg/dL e 150mg/dL, respectivamente. Um paciente com 50 anos de idade obteve o valor glicêmico igual a 150mg/dL. Um dos pacientes obteve valor da glicemia igual a 110mg/dL e um paciente com 92 anos obteve valor da glicose igual a 115mg/dL.

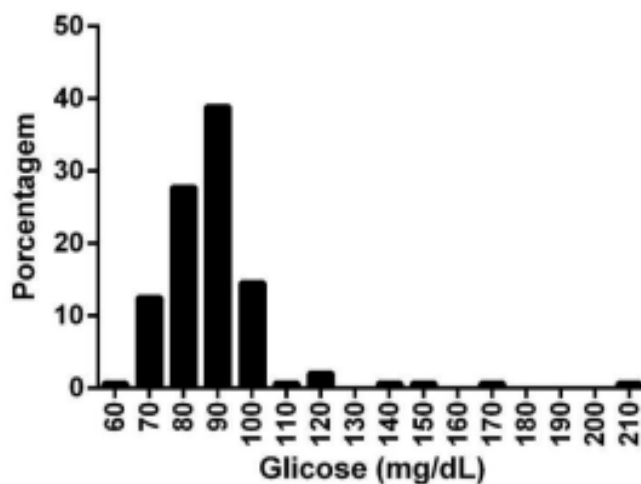
**Figura 2** - Correlação entre a idade dos pacientes e o valor da taxa glicêmica.



Fonte: Autor.

A Figura 3, se refere ao percentual de pacientes relacionado ao valor da taxa glicêmica encontrada. Entre os pacientes analisados, 39% destes apresentaram o valor glicêmico igual a 90mg/dL, 28% valor glicêmico de 80mg/dL e 13% apresentaram resultados de 100mg/dL, 12% obtiveram taxa glicêmica de 70mg/dL, 2% dos casos referem-se a taxa de glicose igual a 120mg/dL e 1% obtiveram taxa glicêmica de 60mg/dL. Os pacientes que obtiveram valor glicêmico igual a 110, 140, 150, 170 e 210mg/dL, representaram 1% dos casos.

**Figura 3** - Porcentagem de pacientes em estudo relacionado a taxa glicêmica.

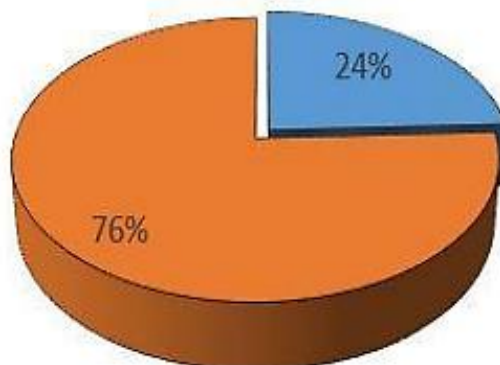


Fonte: Autor.

A figura 4 representa o resultado encontrado da urocultura, sendo que, em 76% dos

casos, foram resultados negativos. O restante dos casos, ou seja, 24%, se refere a urocultura positiva.

**Figura 4** - Resultado da urocultura.

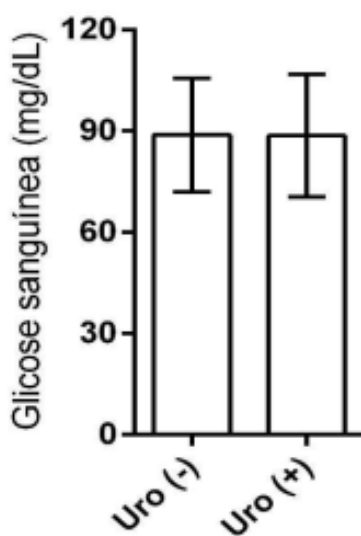


■ Urocultura + ■ Urocultura -

Fonte: Autor.

Com relação a figura 5, observamos que não houve diferença significativa entre os participantes do estudo com relação a taxa de glicemia e positividade da urocultura, possivelmente devido a um percentual baixo (1%) de pacientes com taxa de glicemia elevada.

**Figura 5** - Correlação entre valor da glicemia e Urocultura.



Fonte: Autor.

## Discussão



Segundo Ferreira, Barros, Braga (2016) em um estudo que avaliou o perfil de infecção urinária associada à taxa de glicemia alterada, foram identificados 21 tipos de microrganismos naqueles indivíduos considerados diabéticos. A *Escherichia coli*, foi o microrganismo que mais foi encontrado na urocultura, isolada em 52,9% dos pacientes, seguida por 8,7% com *Staphylococcus coagulase negativa*, 7,7% *Staphylococcus aureus*, 6,7% *Klebsiella pneumoniae*, e 1,9% *Proteus mirabilis*. Além destes, outros agentes bacterianos foram identificados (22,1%).

Já no grupo dos pacientes considerados não diabéticos, foram identificados 21 tipos de microrganismos, sendo que a maior prevalência encontrada também foi de *Escherichia coli*, isolada em 42,9% dos pacientes, seguida por 9,5% de *Klebsiella pneumoniae*, 8,3% de *Staphylococcus coagulase negativa*, 6,0% de *Proteus mirabilis* e 3,6% de *Staphylococcus aureus*, acompanhados de outros microrganismos (29,7%).

De acordo com o estudo dos autores Ferreira, Barros, Braga (2016) foi encontrado uma maior prevalência de ITU e glicemia alterada em pacientes idosos, onde a média de idade foi de 62,3 anos. Naqueles considerados diabéticos, esta média foi de 63,5 anos, e naqueles considerados não diabéticos foi de 60,8 anos, sendo que a maioria eram mulheres.

Já Francisco *et al.* (2010) em um outro estudo observou que, dos 1.949 idosos entrevistados, 1.025 (57,3%) eram mulheres. A média de idade foi de 69,7 anos. A prevalência estimada de diabetes mellitus auto-referida foi de 14,9% para homens e 15,8% para mulheres.

Entretanto, Sewif *et al.* (2015) mostrou que a população estudada foi classificada de acordo com o status glicêmico; pacientes com glicemia controlada ( $HbA1c < 6,5$ ) e pacientes com glicemia descontrolada ( $HbA1c \geq 6,5$ ). O número de indivíduos com ITU foi claramente maior no grupo glicêmico descontrolado ( $n = 197$ , 78,2%) em comparação ao grupo glicêmico controlado ( $n = 55$ , 21,8%). A média de idade foi significativamente menor para os diabéticos com glicemia controlada ( $48 \pm 16$  anos) quando comparada àquela ( $63 \pm 16$  anos) para os diabéticos com glicemia não controlada.

Em um estudo realizado por Ferreira, Barros, Braga (2016) observou-se que, cerca de 55,3% dos pacientes foram considerados diabéticos, e, 44,7% não diabéticos. Foram avaliados os dados de 5.352 pacientes que realizaram urocultura e glicemia de jejum em um mesmo momento, sendo que, destes, 188 (3,5%) apresentaram ITU e glicemia alterada. Nestes indivíduos, a média de idade foi de 62,3 anos, sendo observada uma maior prevalência de ITU em mulheres (149; 79,2%).



Estes pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles considerados diabéticos (104/188; 55,3%), pois relataram o uso de medicamentos específicos para o controle da taxa de glicemia, e apresentaram glicemia alterada, sendo maior ou igual a 126 mg/dL, ou hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%. Já aqueles considerados não diabéticos (84/188; 44,7%) não relataram o uso de medicamento específico para a doença, possuíam glicemia de jejum menor ou igual a 125 mg/dL ou hemoglobina glicada menor que 6,4%.

Estes autores constataram também que a média da taxa de glicemia de jejum na população em análise foi de 149 mg/dL variando entre 100 mg/dL e 423 mg/dL. Entre os considerados diabéticos e não diabéticos, esta taxa foi de 181,8 mg/dL (100-423mg/dL) e 108,3 mg/dL (100-125 mg/dL), respectivamente. Além disso, estas taxas também foram maiores em mulheres.

Conforme o estudo de Chitã *et al.* (2017) a prevalência de ITUs em pacientes com DM foi de 12,0%, sendo maior em mulheres que em homens e maior em pacientes com DM tipo 2 em comparação com pacientes com DM1.

Porém Hirji *et al.* (2012) observaram a incidência de ITU em 46,9 por 1000 pessoas-ano (intervalo de confiança de 95% (IC) 45,8-48,1) entre pacientes com diabetes e 29,9 (IC95% 28,9-30,8) para pacientes sem diabetes. Comparado aos pacientes não diabéticos, o risco de ITU foi de 1,53 (IC95% 1,46-1,59) para todos os pacientes diabéticos; e 2,08 (IC 95% 1,93-2,24) para pacientes com diabetes previamente diagnosticada.

Boyko *et al.* (2005) em sua pesquisa, demonstraram não ter diferença significativa entre pacientes diabéticos e não diabéticos com relação à predisposição às ITUs, concluindo que não há diferença quanto a via de infecção urinária entre os mesmos.

Já Burekovic *et al.* (2014) afirmaram que pacientes diabéticos possuem fatores predisponentes para o desenvolvimento de infecções, pois a hiperglicemia tem como uma de suas consequências o comprometimento do sistema imunitário, o qual ocasiona uma redução da capacidade de fagocitose dos microrganismos pelas células brancas.

## **Conclusões**

Em nosso estudo concluímos que não houve uma correlação entre a taxa glicêmica elevada e ITUs, possivelmente pelo baixo percentual de pacientes (1%) considerados diabéticos. Com relação aos microrganismos encontrados neste estudo, observamos que houve prevalência de *Escherichia coli* nos exames analisados, corroborando com a literatura existente.



Notamos que ainda existem outros fatores predisponentes que favorecem a ocorrência de ITUs em pacientes idosos. Assim, a infecção no trato urinário destes, permanece como uma importante patologia a ser considerada.

## Referências

- ANJOS, D. M. C. A. *et al.* Avaliação da capacidade funcional em idosos diabéticos. **Fisioterapia e Pesquisa**, p. 73-8, 2012.
- BOYKO, E. J. *et al.* Risk of urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria among diabetic and nondiabetic postmenopausal women. **American Journal of Epidemiology**. 557-64, Mar, 2005.
- BUREKOVIC, A.; DIZDAREVIC, A. B.; GODINJAK, A. Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients-predictor of Acute Infections. **Medical Archives**. 163-6. Jun, 2014.
- CHITĂ, T. *et al.* Urinary tract infections in Romanian patients with diabetes: prevalence, etiology, and risk factors. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. Oct, 2017.
- FERREIRA, R. C.; BARROS, C. E.; BRAGA, A. L. Perfil de infecção urinária associada à taxa de glicemia alterada. **Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Departamento de Biomedicina**, Goiânia, p. 346-51, 2016.
- FRANCISCO, P. M. S. B. *et al.* Diabetes auto-referido em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, p. 175-184, jan, 2010.
- FU, A. Z. *et al.* Risk characterization for urinary tract infections in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and Its Complications**. p. 805–810, 2014.
- GARCIA, A. C. F. C.; PEREIRA, J. C. Alteração renal em pacientes diabéticos. **Revista Digital FAPAM**, Pará de Minas, v. 6, n. 6, dez, 2015.
- HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário: ITU. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 49, n. 1, p. 109-116, jan, 2003.
- HIRJI, I. *et al.* Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD). **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 26, p. 513–516, Nov./Dec, 2012.
- RAMOS, L.; FERREIRA, E. A. P. Fatores emocionais, qualidade de vida e adesão ao tratamento em adultos com diabetes tipo 2. **Revista Brasileira de crescimento e desenvolvimento humano**, São Paulo, v. 21, n. 3, p. 867-877, 2011.
- RIBEIRO, J. P.; ROCHA, S. A.; POPIM, R. C. Compreendendo o significado de qualidade de vida segundo idosos portadores de diabetes mellitus tipo II. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v. 14, n. 4, p. 765-771, out./dez, 2010.



SEWIF, M. *et al.* Prevalence of Urinary Tract Infection and Antimicrobial Susceptibility among Diabetic Patients with Controlled and Uncontrolled Glycemia in Kuwait. **Journal of Diabetes Research**, Dec, 2015.

SROUGI, M. Infecções do trato urinário. **Revista Medicina de São Paulo**, p. 102-12. São Paulo, jul./dez, 2005.

TORRES, H. C.; PACE, A. E.; STRADIOTO, M. A. Análise sociodemográfica e clínica de indivíduos com diabetes tipo 2 e sua relação com o autocuidado. **Cogitare Enfermagem**, p. 48-54, 2010.

VIEIRA NETO, O. M. Infecção do trato urinário. **Medicina de Ribeirão Preto**, v. 36, n. 2/4, p. 365-369, abr./dez, 2003.

WILKE, T. *et al.* Real life treatment of diabetes mellitus type 2 patients: An analysis based on a large sample of 394,828 German patients. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 106, Issue 2, p. 275 – 285, Nov, 2014.

YU, S. *et al.* Disease burden of urinary tract infections among type 2 diabetes mellitus patients in the U.S. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 28, Issue 5, p. 621 – 626, Sep./Oct, 2014.

## **ESTUDO DA PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DE UM HOSPITAL NO NORTE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL**

**Natiele Scatolin<sup>1</sup>, Luan Felipe de Bruin<sup>2</sup>; Sara Santos<sup>2</sup>; Leandro Antônio Gritti<sup>3</sup>; Mariluce da Rocha Jaskulski<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Farmacêutica bioquímica, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus de Erechim, Departamento de Saúde.

<sup>2</sup> Acadêmicos do curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus de Erechim, Departamento de Saúde. luandebruin10@gmail.com

<sup>3</sup> Professores do curso de Farmácia e Medicina, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus de Erechim, Departamento de Saúde.

### **RESUMO**

Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é definida como pneumonia que ocorre mais de 48 horas após a intubação endotraqueal e o início da ventilação mecânica (VM). É a complicação infecciosa mais prevalente em terapia intensiva, com taxas que variam de 9% a 40%. A PAVM está aliada a um aumento no período de hospitalização, repercutindo significativamente nos custos hospitalares. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, e o objetivo do mesmo foi estudar a PAVM em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em um hospital no norte do estado do Rio Grande do Sul. A coleta de dados foi realizada por meio da análise dos prontuários dos pacientes que foram incluídos no estudo. Os critérios de inclusão foram todos os pacientes admitidos na UTI adulto, que desenvolveram pneumonia após 48 horas ou mais de ventilação mecânica e os prontuários foram disponibilizados por meio do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) da instituição, contendo variáveis para a composição do estudo. Foi realizada uma análise descritiva e apresentadas através de tabelas em um software e para as variáveis numéricas optou-se pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A taxa de PAVM foi 6,3%, como fatores de risco associado à sua ocorrência, identificaram-se idade superior a 60 anos, tempo de VM maior que 10 dias, sexo masculino e presença de doença pulmonar obstrutiva crônica. O microrganismo mais prevalente isolado na cultura se secreções respiratórias do trato inferior foi a *Escherichia coli* e quanto à evolução do paciente, o resultado da variável idade apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho (óbito ou alta), sendo que a média de idade dos pacientes que foram a óbito (71,17 anos) é maior do que a média de idade dos pacientes que tiveram alta (60,94 anos). Nesse contexto, medidas de prevenção de PAVM em UTI devem ser implementadas e mantidas, com avaliação contínua, que podem seguramente contribuir para redução das taxas e promoção da qualidade e segurança no cuidado ao paciente.

**Palavras-chave:** pneumonia; ventilação mecânica; uti.

### **Introdução**

A pneumonia hospitalar, especialmente a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM), é uma das principais complicações em unidades de terapia intensiva (UTI). Essa infecção é comum em UTIs, com taxas de incidência variando de 9% a 40% e impacto significativo em custos hospitalares. O diagnóstico da PAVM é exigido pela falta de





especificidade dos critérios clínicos, o que destaca a importância dos exames microbiológicos para um diagnóstico preciso.

A incidência da PAVM aumenta com a duração da ventilação mecânica, e os pacientes em ventilação mecânica são mais suscetíveis devido à redução das defesas do organismo e ao risco de aspiração de material contaminado. A mortalidade associada à PAVM é específica, variando de 20% a 60%, refletindo a gravidade da doença subjacente.

Além disso, a formação da equipe de saúde que cuida de pacientes em ventilação mecânica desempenha um papel crucial na prevenção da PAVM. Desta forma, o estudo tem como objetivo estudar a pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital no norte do estado do Rio Grande do Sul, avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento da pneumonia hospitalar indicar os agentes etiológicos envolvidos na infecção, assim como investigar a evolução dos pacientes envolvidos na infecção.

### **Material e Métodos**

Este é um estudo de coorte retrospectivo realizado de janeiro de 2017 a dezembro de 2019 em um hospital no norte do Rio Grande do Sul, com 102 leitos, incluindo 10 de UTI para adultos. O hospital atende pacientes clínicos e cirúrgicos e tem um serviço ativo de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), que implementou recentemente um protocolo de prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM).

Ao longo dos três anos internaram na UTI 875 pacientes adultos e os dados foram coletados a partir de prontuários de pacientes que atenderam aos critérios de inclusão. Os quais foram considerados aqueles que desenvolveram pneumonia após 48 horas ou mais de ventilação mecânica. Os prontuários foram disponibilizados pelo SCIH da instituição e continham informações sobre sexo, idade, diagnóstico na admissão, uso e duração da ventilação mecânica, tempo de internação na UTI, antibioticoterapia prévia à cultura, resultados de culturas e antibiogramas, bem como a evolução/desfecho do paciente (alta, óbito ou transferência). O estudo concentrou-se em cerca de 55 pacientes com PAVM.

Os critérios utilizados para definir o PAVM seguiram as diretrizes da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e incluíram critérios radiológicos, clínicos e laboratoriais. A análise inicial dos dados incluiu uma descrição detalhada das variáveis usando tabelas no Microsoft Excel. Para variáveis numéricas, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney, e o software R Studio foi enviado para análises subsequentes. O estudo foi aprovado



com o parecer 25097319.0.0000.5351, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Erechim.

## **Resultados**

A população foi constituída de 875 pacientes adultos internados na UTI, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, sendo 284 no ano de 2017, 297 em 2018 e 294 em 2019. Aplicando os critérios de inclusão previamente mencionados, obteve-se uma amostra de 55 pacientes. O tempo médio de internação foi de 15,4 dias e o tempo médio de VM foi de 12,6 dias.

A causa de internação por doença respiratória também ocorreu em uma grande parte dos pacientes admitidos na UTI. A maior parte dos pacientes fizeram uso de antibioticoterapia prévia à cultura.

Quanto ao desfecho dos pacientes, a maior parte evoluiu para alta para as unidades de internações do referido hospital, sendo que o óbito foi reportado em 18 pacientes (32,7%), sendo que 14 dos mesmos foram a óbito no período de internação na UTI menor que 15 dias. Apenas 2 foram transferidos para outros hospitais.

A tabela 1 mostra a distribuição anual dos microrganismos encontrados em amostras do trato respiratório inferior de pacientes com PAVM, sendo dos pacientes que tiveram realizado o exame de cultura, 33 amostras foram colhidas por meio de aspirado traqueal, 3 de escarro e 2 de lavado broncoalveolar. O microrganismo mais prevalente foi a *Escherichia coli*, seguido do gênero *Klebsiella* spp., ambos bacilos Gram-negativos. 4 pacientes que fizeram PAVM foram contaminados por mais de um microrganismo.

**Tabela 1** - Distribuição dos microrganismos encontrados em amostras isoladas de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica na UTI adulto.

Microrganismos	Ano de Internação		
	2017	2018	2019
	N	n	n
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	1	0
<i>Candida albicans</i>	2	0	1
<i>Candida albicans/</i> <i>Burkholderia spp</i>	0	1	0
<i>Enterococcus spp./ Klebsiella</i> <i>aerogenes</i>	0	0	1
<i>Escherichia coli</i>	5	2	0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	1	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa/</i> <i>Klebsiella aerogenes</i>	1	0	0
<i>Serratia liquefaciens</i>	2	1	0
<i>Serratia liquefaciens/</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1
<i>Staphylococcus aureus</i> <b>MRSA</b>	0	2	0
<i>Stenotrophomonas</i> <i>maltophilia</i>	0	0	1
Pacientes que não realizaram cultura	5	8	4
Culturas negativas	1	2	3

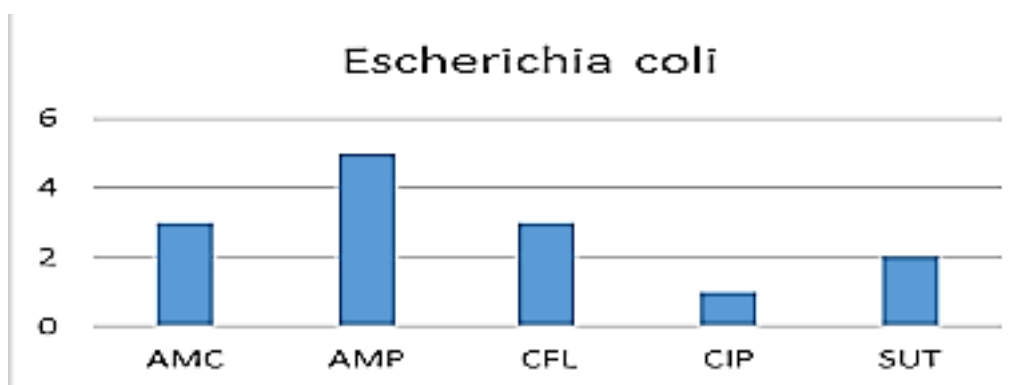
**MRSA:** *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

No presente estudo notou-se uma redução considerável de infecções por *Escherichia coli* durante o período dos três anos. Percebe-se que com o passar dos anos teve mais admissões

na UTI adulto, porém com uma redução de infecções por PAVM, o que reforça a importância de uma SCIH atuante em hospitais, principalmente em UTIs.

Seis pacientes possuíam cultura com resultado negativo para microrganismos patogênicos em amostras do trato respiratório inferior, atestando que todos eles faziam uso de antibioticoterapia prévia à coleta da amostra para a realização da cultura e 17 dos mesmos não realizaram o exame cultural. O gráfico 1 mostra o perfil de resistência dos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica na UTI adulto por *Escherichia coli*, microrganismo isolado com maior prevalência.

**Gráfico 1** - Perfil de resistência dos pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica na UTI adulto por *Escherichia coli*. AMC: amoxicilina/ácido clavulânico, AMP: ampicilina, CFL: cefalotina, CIP: ciprofloxacino, SUT: sulfametoxazol/trimetoprim.



Nota-se que no gráfico, a classe das penicilinas foi a mais prevalente quanto a resistência (ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico), seguido das cefalosporinas (CFL, CRO, CPM).

A tabela 2 associa os isolados com a taxa de mortalidade, sendo possível observar que para a PAVM causada por *Candida albicans*, a taxa de mortalidade foi de 100%, seguido pelos microrganismos Gram-negativos *Pseudomonas aeruginosa* (50%), *Escherichia coli* (66,7%), *Klebsiella pneumoniae* e *Serratia liquefaciens* (33,3%), ressaltando que os pacientes acometidos pela infecção por *Candida albicans*, não utilizavam antifúngico prévio à cultura.

**Tabela 2** - Isolados associados à mortalidade na pneumonia associada à ventilação mecânica.

<b>Microrganismo</b>	<b>Taxa de mortalidade</b>
<i>Acinetobacter spp.</i>	0%
<i>Candida albicans</i>	100%
<i>Candida albicans/Bulkholderia spp.</i>	0%
<i>Enterococcus spp./Klebsiella aerogenes</i>	0%
<i>Escherichia coli</i>	66,7%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33,3%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50%
<i>Pseudomonas aeruginosa/Klebsiella aerogenes</i>	0%
<i>Serratia liquefaciens</i>	33,3%
<i>Serratia liquefaciens/Staphylococcus aureus</i>	0%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0%
<i>Staphylococcus aureus MRSA</i>	0%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0%

A tabela 3 aponta a distribuição das classes de antimicrobianos utilizados como antibioticoterapia prévia à cultura por pacientes acometidos por PAVM e durante os três anos do presente estudo, observa-se que a classe das cefalosporinas foram as mais utilizadas. É



notável que no ano de 2018, o uso da classe dos carbapenêmicos não foram utilizados. O uso das fluoroquinolonas foi reduzido no decorrer do período. A classe das mesmas não foi utilizada no ano de 2019, o que pode justificar o alerta exibido em janeiro de 2019 no boletim da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o uso das fluoroquinolonas, reportando que as mesmas estão associadas à ocorrência de eventos adversos tardios graves, incapacitantes e potencialmente irreversíveis, que afetam vários sistemas, órgãos e sentidos.

**Tabela 3** - Distribuição das classes de antimicrobianos utilizados como antibioticoterapia prévia à cultura por pacientes acometidos por pneumonia associada à ventilação mecânica.

Classe de antimicrobianos utilizados	Ano de internação		
	2017 n	2018 n	2019 n
<i>Carbapenêmicos</i>	3	-	5
<i>Cefalosporinas</i>	8	4	7
<i>Fluoroquinolonas</i>	4	3	-
<i>Glicopeptídeos</i>	2	-	5
<i>Macrolídeos</i> <i>Lincosamidas</i>	e 4	3	4
<i>Penicilinas</i>	4	4	2
<i>Outros</i> (oxacilina, <i>sulfametoxazol+trimetop</i> <i>im)</i>	2	1	-

Os fatores de risco mais associados com a PAVM foram possuir idade superior a 60 anos e estar ventilados mais do que 10 dias, seguido de ser do sexo masculino e ter realizado



uso de antibioticoterapia prévia. Todos os fatores estão de acordo com as Diretrizes Assistenciais Hospital Albert Einstein, 2012 e com as Diretrizes Brasileiras, 2007.

## Discussão

Comparado ao atual estudo, taxa semelhante foi encontrada por Marques *et al.* (2014), em um trabalho realizado por um período de seis meses com todos os pacientes que fizeram PAVM (n=40), 70% do sexo masculino e com tempo médio de VM de 16 dias. Na análise de Resende *et al.* (2013), o óbito ocorreu em 26 (78,8%) dos casos e somente a presença de comorbidade mostrou significativa associação. Um total de 22 óbitos por PAVM foram reportados no estudo de Patil e Patil (2017), e neste os isolados com bacilos Gram-negativos e múltiplos microrganismos, apresentaram maior taxa de mortalidade quando comparados com isolado único. Estudo encontrando maior taxa de PAVM foi realizado por Figueiredo, Vianna e Nascimento (2013) em um período de 10 meses, identificando 36,84%. O estudo cita, que os pacientes que permaneceram na UTI por mais de 30 dias apresentaram risco relativo de adquirir infecção hospitalar de 6,94 vezes maior em relação àqueles que permaneceram por menos de 5 dias.

Costa *et al.* (2016), cita que a PAVM é de causa multifatorial, os indivíduos mais acometidos foram do sexo masculino, com idade acima de 60 anos e que apresentaram alguma comorbidade.

Lahoorpour, Delpisheh e Afkhamzadeh (2013) encontraram a família *Enterobacteriaceae*, sendo a *Klebsiella spp.* como maior parte dos isolados culturais. No estudo de Brixner, Krummenauer e Renner (2017), dois pacientes acometidos pela infecção, foram isolados microrganismos Gram-positivos e em outros dois, Gram-negativos. Mota *et al.* (2017) isolaram em sua maioria microrganismos Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*), seguido de Gram-negativos. Patil e Patil (2017) isolaram os Gram-negativos na maior parte das culturas, sendo *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* e *Escherichia coli*, respectivamente. Na análise de Resende *et al.* (2013), para as 32 amostras para as quais foram obtidos resultados de culturas laboratoriais, 22 apresentaram um agente etiológico e 10 tinham cultura polimicrobiana, na qual foram isolados até três microrganismos diferentes. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* e membros da família *Enterobacteriaceae* foram os mais frequentes. Três espécies de fungos foram encontradas em quatro amostras de aspirado traqueal. Costa *et al.* (2016) cita que os maiores índices de mortalidade da PAVM estão associados com patógenos de alto risco como a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*



*aureus*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus* hemolíticos e *Streptococcus pneumoniae*.

No estudo de Resende *et al.* (2013), os antimicrobianos mais utilizados como antibioticoterapia prévia foram cefepime, ceftriaxona, ciprofloxacino e imipenem. Costa *et al.* (2016) afirma que um fator importante a ser observado é a administração inicial da antibioticoterapia, pois é imprescindível para o paciente que ele receba o antibiótico adequado já nas primeiras horas de detecção da PAVM, mas quando isso não acontece pode vir a ocorrer uma resistência bacteriana, o que vai acarretar ao paciente, inúmeras consequências, e a maior delas é o óbito. Uma maneira de diminuir essas resistências bacterianas é implantar protocolos para evitar o uso indiscriminado de antibióticos. É importante também que se tenha conhecimento da microbiota local, para que esses protocolos sejam baseados em cima desses dados epidemiológicos locais, isso porque, os padrões de sensibilidade bacteriana variam, não somente entre os hospitais, mas também entre as unidades de um mesmo hospital.

No estudo de Lahoorpour, Delpisheh e Afkhamzadeh (2013), os principais fatores de risco da PAVM foram VM, história de exposição à antimicrobianos e febre. Costa *et al.* (2016) reforçam que os fatores de riscos modificáveis se enquadram nas medidas de prevenção da PAVM, alguns desses fatores modificáveis são: a educação permanente dos profissionais e uma correta lavagem das mãos, portanto é possível prevenir a PAVM com algumas medidas simples adotadas pela equipe multidisciplinar, pois todos os cuidados que envolvem os pacientes em VM são de suma importância no que diz respeito à prevenção como também no tratamento da PAVM. Patil e Patil (2017) reforçam que a intubação de emergência, reintubação, traqueostomia, maior duração de VM, avanço de idade, comorbidades preexistentes e uso prévio de antimicrobianos, foram os fatores de risco para o desenvolvimento da PAVM.

## **Conclusões**

Por meio deste estudo foi possível constatar que a taxa de PAVM foi 6,3%, como fatores de risco associado à sua ocorrência, identificaram-se idade superior a 60 anos, tempo de VM maior que 10 dias, uso prévio de antimicrobianos, prevalência no sexo masculino e presença de doença pulmonar obstrutiva crônica. O microrganismo mais prevalente isolado na cultura se secreções respiratórias do trato inferior foi a *Escherichia coli* e quanto à evolução do paciente, o resultado da variável idade apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos





no desfecho (óbito ou alta), sendo que a média de idade dos pacientes que foram a óbito (71,17 anos) é maior do que a média de idade dos pacientes que tiveram alta (60,94 anos). As variáveis tempo de UTI, tempo de ventilação mecânica, sexo e ano de internação não apresentaram diferença estatisticamente significativas para o desfecho, apresentando distribuição homogênea entre os grupos.

Nesse contexto, medidas de prevenção de PAVM em UTI devem ser implementadas e mantidas, com avaliação continuada, que podem seguramente contribuir para redução das taxas e promoção da qualidade e segurança no cuidado ao paciente.

## **Referências**

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde**. Brasília, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4++Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>. Acesso em: 14 out. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Critérios diagnósticos das infecções relacionadas à assistência à saúde**. Brasília, 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Nota+t%C3%A9cnica+n%C2%BA+03-2019+GVIMS-GGTES-ANVISA/85f6927c-761d-43bd-ba95-b4115bf30600>. Acesso em: 21 out. 2019.

BRIXNER, B.; KRUMMENAUER, E. C.; RENNER, J. D. P. Baixa incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica em UTI adulto. **Journal of Infection Control**, v. 6, n. 4, 2017.

COSTA, J. B. *et al.* Os principais fatores de risco da pneumonia associada à ventilação mecânica em UTI adulta. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 7, n. 1, p. 16-26, 2016.

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA TRATAMENTO DAS PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NO HOSPITAL E DAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33. Supl 1: S 1-S 30, 2007.

FIGUEIREDO, D. A.; VIANNA, R. P. T.; NASCIMENTO, J. A. Epidemiologia da infecção hospitalar em uma unidade de terapia intensiva de um hospital público municipal de João Pessoa – PB. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 17, n. 3, p. 233-240, 2013.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. **Diretrizes Assistenciais: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica**. São Paulo 2012. Disponível em: Acesso em: 25 jan. 2020.



LAHOORPOUR, F.; DELPISHEH A.; AFKHAMZADE A. Risk factors for acquisition of ventilator-associated pneumonia in adult intensive care units. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, n. 29 p. 1105-1107, 2013.

MARQUES, M. L. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes politraumatizados com pneumonia associada à ventilação mecânica na unidade de terapia intensiva do 34 hospital universitário evangélico de Curitiba. **Revista Médica da Universidade Federal do Paraná**, v. 1. N. 1, p. 10-14, 2014.

MOTA, E. C. *et al.* Incidência da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. **Medicina (Ribeirão Preto Online)**, v. 50, n. 1, p. 39- 46, 16 fev. 2017.

PATIL, H. V.; PATIL, V. C. Incidence, bacteriology, and clinical outcome of ventilator associated pneumonia at tertiary care hospital. **Journal of Natural Science, Biology and Medicine**, v. 8, n. 1, p. 46-55, 2017.

RESENDE, M. M. *et al.* Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in northern Brazil: an analytical descriptive prospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, 13:119, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **Quinolonas: Banimento e Restrição do Uso pela “European Medicines Agency” (EMA)**. Disponível em: [https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2019/02/Boletim\\_SBI\\_Jan\\_2019.pdf](https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2019/02/Boletim_SBI_Jan_2019.pdf). Acesso em: 19 fev. 2020.



## **IMPORTÂNCIA DA DETERMINAÇÃO DA FAIXA DE VALORES DE REFERÊNCIA PRÓPRIOS EM LABORATÓRIOS CLÍNICOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**Kalinka Kendra Mayeski<sup>1</sup>; Ana Carolina da Silva<sup>2</sup>; Mariluce da Rocha Jaskulski<sup>3</sup>;  
Alexandre Umpierrez Amaral<sup>4</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Graduanda de Biomedicina. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus de Erechim. Departamento de Ciências da Saúde. Av. Sete de Setembro, 1621 - Fátima, Erechim - RS, 99709-910.  
*E-mail: 101797@aluno.uricer.edu.br.*

<sup>2</sup> Farmacêutica.

<sup>3,4 e 5</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus de Erechim. Departamento de Ciências da Saúde.

### **RESUMO**

Diante da importância dos testes laboratoriais no âmbito diagnóstico – visto que os resultados contribuem com cerca de 70% dos dados utilizados nas decisões médicas, torna-se cada vez mais importante oferecer serviços laboratoriais confiáveis. Justifica-se este trabalho devido à importância do estabelecimento de valores de referência próprios nos laboratórios clínicos. O objetivo principal é reunir os estudos mais relevantes quanto à importância da determinação de valores de referência próprios para testes laboratoriais. Este estudo prima pelo maior conhecimento a respeito do desenvolvimento de valores de referência próprios que enriqueçam o laudo laboratorial com uma informação que retrate a realidade dos indivíduos aos quais se destina o resultado deste teste. Podem ser realizados estudos com intervalos de referência, diretos e indiretos, com análise dos dados descritos em detalhes suficientes para permitir a compreensão completa do processo e identificar quaisquer pontos fracos ou fortes de um estudo. Assim, é de responsabilidade do laboratório clínico definir se irá criar seus próprios valores de referência, validar valores de bulas de reagentes fornecidos pelos fabricantes ou adotar valores disponíveis na literatura científica. Os valores de referência próprios de um laboratório retratam de forma fidedigna a realidade da população de determinado local, respeitando suas características. Dessa forma, valores de referência próprios determinados por um estudo correto e detalhado, apresentando uma análise estatística rigorosa, podem ser implementados na rotina clínica laboratorial, conferindo maior qualidade ao serviço.

**Palavras-chave:** diagnóstico; monitoramento; laudo laboratorial.

### **Introdução**

A temática principal deste estudo é evidenciar a importância da determinação de valores de referência próprios para os testes laboratoriais em laboratórios clínicos. Isso se deve ao fato de que tal disposição proporciona valores condizentes com as características locais dos indivíduos, os quais retratam de forma fidedigna a realidade de determinada população, auxiliam a interpretação dos resultados e direcionam uma conduta correta.

Justifica-se este trabalho devido à importância do estabelecimento de valores de referência próprios nos laboratórios clínicos, e torna-se assim, necessário o desenvolvimento de estudos bibliográficos que evidenciem tal importância para incentivar posteriores trabalhos

para a determinação desses valores de referência, uma vez que estes refletem as condições e características dos indivíduos para qual serão destinados os testes.

Este trabalho tem como objetivo principal reunir os estudos mais relevantes quanto à importância da determinação de valores de referência próprios para testes laboratoriais. Dessa forma, seguiram-se algumas etapas para a elaboração do estudo, dentre as quais se destacam: a análise dos principais aspectos apresentados pelos estudos selecionados, a avaliação das conclusões dos estudos incluídos na revisão narrativa e, por fim, a comparação das abordagens dos estudos referentes ao tema proposto.

O desenvolvimento deste estudo prima pelo maior conhecimento a respeito do estabelecimento de valores de referência próprios que enriqueçam o laudo laboratorial com informações que retratem a realidade dos indivíduos aos quais se destinam os resultados destes testes.

### **Metodologia**

Este trabalho refere-se a uma revisão bibliográfica feita mediante a leitura narrativa dos estudos relevantes sobre o tema em questão, ressaltando os principais pontos abordados pelos autores.

Realizou-se um acesso eletrônico nas bases de dados Google Acadêmico, Periódico Capes, PubMed e SciELO, sendo a delimitação do período de tempo de publicação de 2000 a 2019, utilizando como descritores de busca os termos: “*determinações laboratoriais*”, “*laboratório clínico*” e “*valor de referência*”. Foram encontrados estudos relevantes sobre a temática abordada quando combinados os descritores de busca, sendo estes em língua portuguesa e inglesa. Ainda, foram acessadas demais produções bibliográficas, como teses e dissertações, legislações e mídias eletrônicas.

Os critérios de seleção e exclusão basearam-se na relação com a temática deste trabalho, na qualidade da fonte de dados e na delimitação do período de tempo de publicação. Foram selecionadas as publicações que possuíam ao menos um dos critérios de seleção.

### **Resultados e Discussão**

No decorrer do processo de assistência à saúde, grande parte das decisões clínicas são baseadas em informações contidas nos resultados dos testes laboratoriais. Assim, os laboratórios clínicos desempenham um papel fundamental neste processo e por isso, devem garantir uma assistência à saúde de qualidade e baseada em evidências (SHCOLNIK, 2014).



A medicina baseada em evidências busca o direcionamento dos testes laboratoriais a fim de garantir a efetividade dos exames diagnósticos. As diretrizes, protocolos e legislação primam por difundir melhores práticas laboratoriais, reduzindo a variabilidade, elevando a confiabilidade e aumentando a qualidade da assistência à saúde (CAMPANA; OPLUSTIL; FARO, 2011).

Diante da importância dos testes laboratoriais no âmbito diagnóstico – visto que os resultados contribuem com cerca de 70% dos dados utilizados nas decisões médicas (FORSMAN, 1996; CAMPANA; OPLUSTIL; FARO, 2011) – torna-se cada vez mais importante oferecer serviços laboratoriais confiáveis. Dos custos anuais com assistência à saúde, os exames laboratoriais representam apenas 2,3% do custo total, porém são essenciais para a prática médica atual. Dos mais de 4.000 testes laboratoriais disponíveis para utilização clínica, cerca de 500 testes são realizados com regularidade por diversos pacientes que buscam assistência à saúde (RAO, 2016).

Segundo Campana, Oplustil e Faro (2011), no laboratório clínico do futuro haverá um direcionamento das informações proporcionando uma evolução dos laudos com base em textos e imagens, uma maior ênfase na necessidade de informações aos médicos e pacientes e maior preocupação com a segurança e confidencialidade.

Em razão da importância da qualidade nos processos laboratoriais e visando auxiliar o diagnóstico de forma eficaz, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou em 2005 uma legislação que regulamenta o funcionamento dos laboratórios clínicos no país (ANVISA, 2005). Esta legislação possibilitou uma atualização nos laboratórios clínicos, para que estes acompanhassem os avanços tecnológicos e aprimorassem seus processos e sua infraestrutura. Neste documento é definido que os laboratórios clínicos devem possuir valores de referência para os testes e fornecê-los nos laudos laboratoriais.

Entende-se por valor de referência, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Federação Internacional de Química Clínica (IFCC) e o Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) (2000), como “O conjunto de resultados obtidos por observação ou análise quantitativa em um grupo selecionado de indivíduos submetidos a determinado teste, baseados em critérios definidos”.

Um dos componentes mais importantes de um laudo laboratorial é o valor de referência, o qual auxilia na interpretação dos resultados e direciona a conduta médica. Segundo Solberg (1987), uma tarefa importante para os laboratórios clínicos é fornecer valores de referência confiáveis para uma interpretação correta dos resultados laboratoriais. Esses valores baseiam-



se na inclusão de uma porcentagem fixa de indivíduos de referência dentro do intervalo descrito pelos limites superior e inferior de referência (JONES *et al.*, 2018).

Diante disso, é de responsabilidade do laboratório clínico definir se irá criar seus próprios valores de referência, validar valores de bulas de reagentes fornecidos pelos fabricantes ou adotar valores disponíveis na literatura científica. Embora seja a opção mais desejável, determinar os próprios valores de referência é o método mais trabalhoso, oneroso e exige uma metodologia adequada quando comparado às outras opções. No entanto, dadas às características da população brasileira, nem sempre validar valores de bulas ou adotar valores da literatura – na sua maioria estrangeira – são adequados à realidade nacional visto que a população brasileira se caracteriza pela miscigenação de uma diversidade de raças, etnias, povos, classes sociais e econômicas (FERREIRA; ANDRIOLO, 2008; SLHESARENKO; ANDRIOLO, 2016; SZWARCOWALD; ROSENFELD, 2019).

Novos métodos analíticos em laboratório clínico são amplamente validados em termos de desempenho analítico, incluindo imprecisão, faixa dinâmica, sensibilidade analítica, especificidade analítica e correlação com o método atual. Quando se trata de definir um intervalo de referência, a maioria dos laboratórios opta por adotar o intervalo de referência sugerido pelo fabricante de seus reagentes. Embora eles possam realizar uma revisão dos intervalos ou definir, por meio de estudos, seus próprios intervalos de referência (HOROWITZ, 2008).

A abordagem direta é o processo recomendado para definir um intervalo de referência, pois os indivíduos que representam a população de referência são selecionados e amostrados respeitando todas as variáveis definidas. A análise estatística dos dados é realizada gerando valores de referência específicos (JONES *et al.*, 2018).

Abordagens indiretas para criar valores de referência apresentam uma execução mais rápida, detalhada e utilizam uma vasta quantidade de dados. Essa abordagem consiste na análise dos resultados gerados na rotina laboratorial e armazenados no banco de dados do laboratório, utilizando técnicas estatísticas apropriadas para determinar os valores de referência. A forma indireta é uma alternativa a abordagem tradicional quando comparados os aspectos práticos, como tempo e custo da equipe, necessários para a realização de estudos diretos com voluntários saudáveis definidos. No entanto, se a abordagem indireta for usada para obter valores de referência precisos, várias considerações devem ser abordadas (FARRELL; NGUYEN, 2019; JONES *et al.*, 2019).



Grossi *et al.*, 2005 desenvolveram um projeto para criação de valores de referência “internos” aplicáveis a grandes bancos de dados, objetivando obter um número considerável de indivíduos que constituem um grupo de amostras de referência e/ou um pequeno desvio da normalidade dos resultados dos testes. Gerando assim, valores específicos para os indivíduos atendidos e para tecnologia analítica utilizada. Os autores desenvolveram valores de referência para diferentes analitos por análise retrospectiva de grande número de dados coletados durante um período de três anos, isso possibilitou formular valores de referência internos para determinada instituição com base nos indivíduos atendidos pela mesma (GROSSI *et al.*, 2005).

É importante realizar estudos com intervalos de referência, diretos e indiretos, com análise dos dados descritos em detalhes suficientes para permitir a compreensão completa do processo e identificar quaisquer pontos fracos ou fortes de um estudo (JONES *et al.*, 2018). A partir da publicação destes estudos, observa-se que valores de referência próprios podem ser implementados nos laboratórios clínicos, adequando-os a realidade da população atendida pelo serviço.

### **Conclusões**

Diante do exposto é possível concluir a importância da determinação de valores de referência próprios. Estes valores retratam de forma fidedigna a realidade da população de determinado local, respeitando suas características. Dessa forma, valores de referência próprios determinados por um estudo correto e detalhado, apresentando uma análise estatística rigorosa, podem ser implementados na rotina clínica laboratorial, conferindo maior qualidade ao serviço.

Logo, devido ao fato de se tratar de um assunto emergente no meio científico, torna-se necessário maior número publicações a respeito do assunto, tanto revisões bibliográficas - como esta, que reafirma a importância de estudar e implementar valores de referência -, quanto estudos práticos que confirmem a aplicabilidade desta determinação.

### **Referências**

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dispõe sobre regulamentação técnica para funcionamento de laboratórios clínicos. **Resolução da Diretoria Colegiada** - RDC nº 302, 2005.

CAMPANA, G. A.; OPLUSTIL, C. P.; FARO, L.B. Tendências em medicina laboratorial. J Bras Patol Med Lab, v. 47, n. 4, p. 399-408, 2011.



CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory. **Document C 28-A2**, 2000.

FARRELL, C.L., NGUYEN, L. Indirect Reference Intervals: Harnessing the Power of Stored Laboratory Data. **Clin Biochem Rev.**, v. 40, n. 2, p. 99-111, 2019.

FERREIRA, C. E. S.; ANDRIOLO, A. Intervalos de referência no laboratório clínico. **J Bras Patol Med Lab**, v. 44, n. 1, p. 11-16, 2008.

FORSMAN, R. W. Why is the laboratory an afterthought for managed care organization? **Clin Chem**, v. 42, n. 5, p. 813-816, 1996.

GROSSI, *et al.* The REALAB project: A new method for the formulation of reference intervals based on current data. **Clin Chem**, v. 51, n. 7, p. 1232-1240, 2005.

HOROWITZ, G. L. Reference intervals: practical aspects. **EJIFCC**, v. 19, n. 2, p. 95-105, 2008.

JONES, G.R.D. *et al.* Indirect methods for reference interval determination - review and recommendations. **Clin Chem Lab Med**, v. 57, n. 1, p. 20-29, 2019.

RAO, L. **Fatores que influenciam os exames laboratoriais.** In: WILLIAMSON, M. A.; SNYDER L. M. Wallach - Interpretação de exames laboratoriais. 10<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 1250 p.

SHCOLNIK, W. Erros relacionados ao laboratório. In: SOUSA, P.; MENDES, W.; orgs. **Segurança do paciente: conhecendo os riscos nas organizações de saúde.** Rio de Janeiro: FIOCRUZ, v. 1, p. 227-252, 2014.

SLHESSARENKO, N.; ANDRIOLO, A. The importance of determining reference intervals for Laboratory Medicine. **J Bras Patol Med Lab**, v. 52, n. 2, p. 68-69, 2016.

SOLBERG, H.E. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. **Clin Chim Acta**, v. 165, p. 111-118, 1987.

SZWARCWALD, C. L.; ROSENFELD, L. G. Valores de referência para exames laboratoriais de colesterol, hemoglobina glicosilada e creatinina da população adulta brasileira. **Rev Bras Epidemiol**, v. 22, 2019.





## **PERFIL DE MICRORGANISMOS E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM HEMOCULTURAS DE UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

**Rudimar Guralski<sup>1</sup>; Marina Lima Ferrari Gambeta<sup>2</sup>; Mariluce da Rocha  
Jaskulski<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Acadêmico de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

<sup>2</sup>Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.  
marinagambeta@gmail.com

<sup>3</sup>Professora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

### **RESUMO**

A sepsé é um dos principais motivos do prolongamento de internações hospitalares e a causa de uma grande quantidade de óbitos anualmente no Brasil. Ela está diretamente associada a infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e às Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), que são setores críticos para o desenvolvimento deste tipo de infecção devido a múltiplos fatores, como a instabilidade hemodinâmica dos pacientes, procedimentos invasivos e uso de imunossupressores. O objetivo desta pesquisa foi de avaliar a prevalência de microrganismo em hemoculturas e verificar o nível resistência deles. Neste estudo foram analisadas 98 hemoculturas positivas provenientes de uma UTI do norte do estado do Rio Grande do Sul, no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021. As infecções da corrente sanguínea foram mais prevalentes em pacientes do sexo masculino (58,16%) e com faixa etária de 60 a 70 anos (23,66%). Foram isoladas 19 espécies de microrganismos, sendo a maioria dos casos de bactérias Gram-positivas (76,58%). As bactérias com maior percentagem foram o *Staphylococcus* sp. coagulase negativa meticilina resistente (MRSCN) (43,88%), *Staphylococcus aureus* (11,22%) e *Enterococcus* sp.(6,12%). O *Staphylococcus* sp. coagulase negativa (MRSCN) apresentou alto padrão de resistência com os antimicrobianos testados especialmente os beta-lactâmicos. No *Staphylococcus aureus* verificou-se resistência significativa às lincosamidas e aos macrolídeos. O *Enterococcus* sp. apresentou apenas um caso de resistência ao sulfametoxazol. Os óbitos ocorreram em 55,11% dos casos, sendo o MRSCN, o microrganismo que mais causou óbitos em números totais. O monitoramento contínuo da identificação do agente etiológico e os teste suscetibilidade aos antimicrobianos são excelentes estratégias, no que diz respeito a aspectos como a ineficácia terapêutica e bactérias multirresistentes.

**Palavras-chave:** hemocultura; antimicrobianos; UTI.

### **Introdução**

O problema da resistência antimicrobiana é um assunto emergente no contexto de problemas de saúde na esfera mundial. A velocidade como algumas drogas deixam de ser efetivas no combate de microrganismos nos alerta sobre uma futura crise em saúde. No Brasil, a sepsé é a principal causa de morte não cardiológica em UTIs, possui uma prevalência de 30% e leva a morte em 55% dos acometidos (ILAS, 2015). As UTIs além de serem local de tratamento tornam-se também ambientes favoráveis às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), devido aos múltiplos procedimentos invasivos que aí são realizados e a



rotatividade de pacientes. Quando um microrganismo atinge a corrente sanguínea podemos ter uma bacteremia primária, secundária ou uma sepse.

O conceito de bacteremia é definido como sendo a existência de bactérias na corrente sanguínea. Ela pode acontecer de forma espontânea durante infecções de tecidos, como resultados do uso de cateteres, ou procedimentos, geniturinários, odontológicos, gastrointestinais, curativos e outros procedimentos (BUSH, 2020).

A sepse está ligada diretamente aos casos mais graves e é responsável por um grande número de óbitos dentro de estabelecimentos de saúde. Segundo Forrester (2021), a sepse é uma resposta desajustada a infecções que leva disfunção de órgãos e causa sério risco a vida. O choque séptico é caracterizado por uma redução crítica da perfusão tecidual, podendo ocorrer o colapso de múltiplos órgãos, incluindo pulmões, rins e fígado.

Os exames microbiológicos são de fundamental importância no diagnóstico dessas infecções. É por meio desse tipo de exame que podemos avaliar a existência de microrganismos em amostras biológicas e identificar a sua espécie. Através dos exames de cultura também é possível testar a ação de antimicrobianos frente às bactérias e assim elaborar um plano terapêutico adequado, visando garantir a melhora do paciente e reduzir o uso indiscriminado destes.

O uso empírico de antimicrobianos pode desencadear múltiplos mecanismos de resistência em bactérias. É de responsabilidade da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) estabelecer estratégias e critérios para o uso racional dos antimicrobianos, assim como analisar o perfil epidêmico do hospital. Neste trabalho foram investigadas as espécies mais prevalentes de bactérias e o perfil de resistência frente aos antimicrobianos, por meio dos resultados de hemoculturas. Espera-se dessa forma contribuir para maior compreensão sobre a importância da prevenção da multirresistência em microrganismos.

## **Material e Métodos**

Essa pesquisa é um estudo descritivo e retrospectivo, realizado na UTI adulto de um hospital no norte do Rio Grande do Sul de janeiro de 2018 a dezembro de 2021. Os dados, anonimizados, incluem resultados de hemoculturas, testes de suscetibilidade aos antibióticos, idade, sexo e desfecho em relação ao óbito. Foram identificados microrganismos causadores de infecções sanguíneas e seu perfil de resistência antimicrobiana. Os critérios de inclusão abrangem pacientes internados na UTI com hemocultura positiva, enquanto os de exclusão referem-se a não internados ou com hemocultura negativa. O estudo foi aprovado pela direção



do hospital e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Regional do Alto Uruguai e das Missões-Câmpus Erechim, o qual foi aprovado sob o parecer nº 5.713.825. O trabalho está cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob número A5251F7. A análise dos dados foi realizada utilizando software estatístico (Microsoft Excel).

## **Resultados**

Entre os anos 2018 a 2022 estiveram internados na UTI 2771 pacientes dos quais foram coletados 947 exames de hemoculturas sendo 98 positivas. O maior número de casos positivos foi observado nos anos de 2020 e 2021, período este que ocorreu a pandemia COVID-19, visto que aumentou exponencialmente o número de pacientes internados em unidades de terapia intensiva. O ano de 2018 apresentou 10 casos de hemoculturas positivas, o ano de 2019 teve 19 casos, o ano de 2020 apontou 28 casos e o ano de 2021 revelou 41 casos.

Da amostra de dados coletada, quando avaliada a distribuição por sexo, nota-se uma prevalência maior em pacientes masculinos. O sexo masculino somou 57 casos e o sexo feminino 41 casos. Com relação à faixa etária dos pacientes envolvidos na pesquisa, a maior quantidade de infecções da corrente sanguínea esteve na faixa de 60 a 70 anos.

Das 98 hemoculturas positivas foram isoladas 19 espécies de microrganismos. As bactérias Gram-positivas foram as que apresentaram um número mais significativo, seguido pelas bactérias Gram-negativas. Além disso, percebeu-se um número expressivo de fungemias.

Os fungos foram encontrados em 8 hemoculturas representando 8,11% das amostras. O fungo mais prevalente foi a *Candida albicans* responsável por 5 (62%) casos de infecções e a *Candida sp* (não albicans) com 3 (38%) casos. Quando avaliadas as espécies de microrganismos causadoras das ICSs percebeu-se que o *Staphylococcus sp.* coagulase negativa (MRSCN) foi o mais prevalente com 43,88% dos casos positivos, na sequência esteve o *Staphylococcus aureus* (11,22%) e o *Enterococcus sp.* (6,12%) conforme demonstrado na tabela 1:

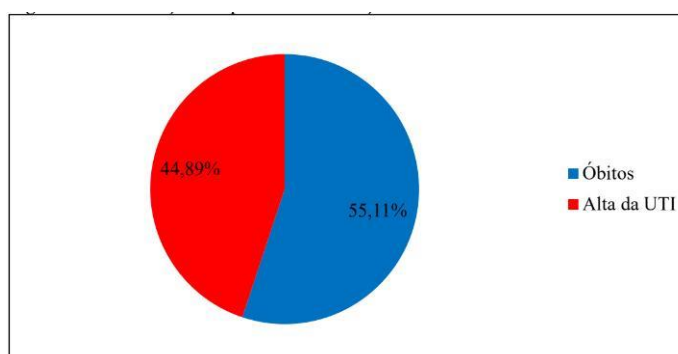
**Tabela 1** - Principais microrganismos encontrados nas hemoculturas

<b>Microrganismo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Staphylococcus sp. coagulase negativa</i> (MRSCN)	43	43,88%
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	11,22%
<i>Enterococcus sp.</i>	6	6,12%
<i>Candida albicans</i>	5	5,10%
<i>Escherichia coli</i>	5	5,10%
<i>Staphylococcus sp coagulase negativa</i>	4	4,08%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	4,08%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3,06%
<i>Candida sp.</i> (não albicans)	3	3,06%
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	2	2,04%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	2,04%
<i>Morganella morganii</i>	2	2,04%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2	1,02%
<i>Bacillus sp.</i>	1	1,02%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1,02%
<i>Streptococcus sp.</i>	1	1,02%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,02%
<i>Serratia sp.</i>	1	1,02%
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,02%

Fonte: Autor (2023).

A sepse é uma patologia muito grave que acomete muitas vezes pacientes já debilitados que podem evoluir a óbito. Quando avaliado o desfecho clínico dos casos das 98 hemoculturas positivas comprova-se a gravidade da sepse. Evoluíram a óbito 55,11% dos pacientes com algum tipo de infecção na corrente sanguínea e 44,89% destes receberam alta da unidade de terapia intensiva (Figura 1).

**Figura 1-** Distribuição dos pacientes em relação ao desfecho clínico



Fonte: Autor (2023).



O nível de letalidade ou a gravidade da sepse pode ser avaliada relacionando com o microrganismo. Através dos dados coletados, também foi possível verificar a relação do número de óbitos por microrganismo. Na tabela 2 observa-se a percentagem de óbitos relacionado ao número total de cada microrganismo encontrado.

**Tabela 2** - Percentagem de óbitos por microrganismo.

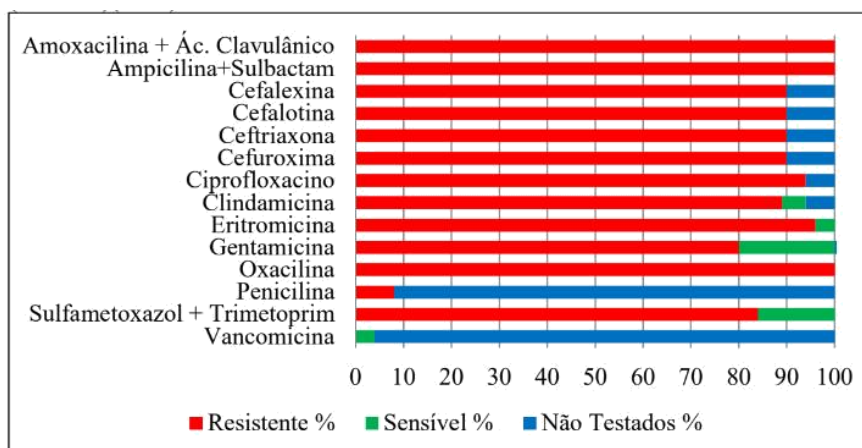
<b>Microrganismo</b>	<b>Óbitos (%)</b>
<b>Candida sp.</b> (não albicans)	100,00
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100,00
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	100,00
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100,00
<i>Streptococcus sp.</i>	100,00
<i>Staphylococcus sp coagulase negativa</i>	75,00
<i>Staphylococcus aureus</i>	72,73
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66,66
<i>Candida albicans</i>	60,00
<i>Escherichia coli</i>	60,00
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i> (MRSCN)	51,16
<i>Enterococcus sp.</i>	50,00
<i>Klebsiella aerogenes</i>	50,00
<i>Morganella morganii</i>	50,00
<i>Streptococcus pyogenes</i>	50,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25,00

Fonte: Autor (2023).

O *Staphylococcus coagulase negativa* metilina resistente (MRSCN), foi o

microrganismo mais prevalente, quando analisado o perfil de resistência aos antimicrobianos pelo método de disco difusão, percebeu-se um alto nível de resistência em quase todas as classes de antimicrobianos, inclusive alguns mostrando pan-resistência, conforme representado na figura 2.

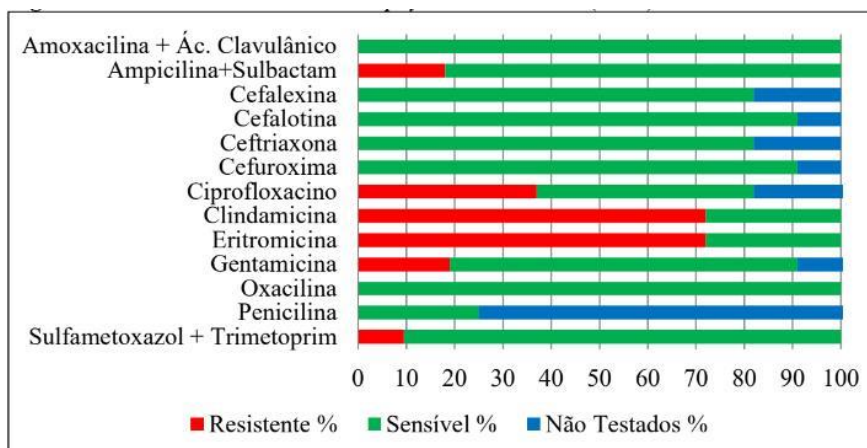
**Figura 2** - Perfil de resistência do *Staphylococcus coagulase negativa meticilina* Resistente (MRSCN) (n=43)



Fonte: Autor (2023)

Por outro lado, o *Staphylococcus aureus* possui índices menores de resistência permitindo um maior número de opções terapêuticas, conforme a figura 3.

**Figura 3** - Perfil de resistência do *Staphylococcus aureus* (n=11).



Fonte: Autor (2023)



Diversos fatores de risco justificam o aumento da resistência microbiana, os quais estão relacionados a diferenças regionais ou locais representadas pelas características de cada hospital, pelo tipo de atendimento e pela qualidade do serviço, o que explicaria os perfis microbiológicos. Estas diferenças contribuem para um cenário preocupante, principalmente quando se trata do desenvolvimento de superbactérias, que são de difícil tratamento e erradicação (BASSO *et al.*, 2016).

### **Discussão**

Para Soares *et al.* (2021), o aumento expressivo de casos de sepse em pacientes acometidos pela doença pandêmica da COVID-19 justifica-se pelo tempo de internação, por aspectos etiológicos como imunodepressão, uso de ventilação mecânica e cateteres nasais, sondas vesicais e outros. Estes equipamentos que garantem o suporte quando associados a infraestrutura crítica e falta de cuidado criam oportunidades para o desenvolvimento de infecções.

Foletto *et al.* (2019), em sua pesquisa avaliou 870 hemoculturas de todos os setores de outro hospital do sul do Brasil. Em sua pesquisa também evidenciou uma maior incidência de casos em pacientes do sexo masculino (53%). Os pesquisadores também sugerem que os hormônios femininos estejam relacionados com uma melhor função imunológica em mulheres especialmente pelo estrogênio fazendo que pessoas do sexo masculino estejam mais suscetíveis a infecções do que as do sexo feminino.

Dallacorte *et al.* (2016) encontraram resultados semelhantes em seus estudos, aos que foram encontrados no presente estudo. Pacientes com idades entre 51 a 60 anos representaram 20,88% das amostras positivas, com idade de 61-70 anos representam 21,90% e faixa etária dos 71-80 anos representam 19,52% das amostras positivas. Segundo os autores, a justificativa para elevação dos casos nessas faixas etárias é o comprometimento do sistema imunológico que se torna mais frágil com o passar dos anos. O estilo de vida, também são fatores que favorecem o desenvolvimento de infecções da corrente sanguínea. Assim como o tempo de permanência hospitalar, o uso de cateteres, sondas, ventilação mecânica são fatores importantes para o desenvolvimento da sepse, segundo os mesmos autores.

O estudo de Foletto *et al.* (2019) em um hospital universitário indicou que as bactérias Gram-positivas foram responsáveis por 65,2% das infecções da corrente sanguínea, seguido pelas bactérias Gram-negativas representando 30,1% e pelos fungos 4,7%. Os resultados do presente estudo são semelhantes aos apresentados pelo autor.



Dallacorte *et al.* (2016), evidenciaram em sua pesquisa a prevalência de 17,97% de *Staphylococcus aureus*, 16,26% de *Staphylococcus epidermidis* e *Klebsiella pneumoniae* 14,52%, sendo estes os três mais prevalentes. Importante lembrar, que em sua pesquisa o número de hospitais e amostras analisadas foi muito superior.

Recentemente em um hospital de Pernambuco foi realizado um estudo sobre a prevalência e resistência de microrganismo em uma UTI de um hospital universitário. O número total de hemoculturas positivas foi de 32 amostras, sendo as espécies mais prevalentes o *Staphylococcus coagulase negativa*, com 37,5% dos casos, seguidos por *Klebsiella pneumoniae* (21,9%), *Acinetobacter baumannii* (15,6%), *Staphylococcus aureus* (12,5%), *Enterobacter cloacae* (6,3%), *Enterococcus faecalis* (3,1%) e *Pseudomonas aeruginosa* (3,1%) (LEITE *et al.*, 2021).

Na pesquisa de Foletto *et al.* (2019), foram encontradas 567 amostras de microrganismos Gram-positivos, entre elas houve maior prevalência de *Staphylococcus epidermidis* (38,1%), *Staphylococcus aureus* (20,8%) e *Staphylococcus hominis* (13,5%). Os resultados destes mesmos autores apresentaram 262 hemoculturas com bactérias Gram-negativas, sendo que 26,3% delas eram de *Klebsiella pneumoniae*, 24,8% de *Escherichia coli* e 48,9% de outras bactérias.

Segundo Salvador *et al.* (2020), o *Staphylococcus coagulase negativa* é um microrganismo que já apresenta há algum tempo resistência à metilina e vem apresentando resistência a outros antimicrobianos. Os autores realizaram um estudo retrospectivo transversal avaliando a resistência do *Staphylococcus coagulase negativa* em 378 amostras positivas de hemoculturas de um hospital universitário da cidade de Santa Maria/RS. Os resultados destes autores indicaram que o microrganismo foi resistente à oxacilina em 299 (80,81%) casos. Outros antimicrobianos também apresentaram resistência significativa, como penicilina (96,45%), ciprofloxacino (61,6%), sulfametoxazol/trimetoprim (57,55%), eritromicina (71,35%) e clindamicina (61,17%).

O estudo de Andrade *et. al* (2021) encontrou resistência de 85% a oxacilina nos *Staphylococcus coagulase negativa*. Enquanto no presente estudo apresentou a resistência de 100%.

O perfil de resistência do *Staphylococcus aureus*, estudado por Basso *et al.* (2016), apresentou sensibilidade de 100% somente para o sulfametoxazol e a vancomicina. Para o ciprofloxacino, a clindamicina, a gentamicina e a oxacilina a resistência ocorreu em 28,5% das amostras, demais antimicrobianos não foram testados.





Uma pesquisa sobre hemoculturas de um hospital universitário do Rio Grande do Sul avaliou 870 hemoculturas de todos os setores, e o segundo mais prevalente, foi o *Staphylococcus aureus* com 118 hemoculturas (20,8%) e com relação perfil de resistência encontrado, a eritromicina foi resistente em 66,9% dos casos, em concordância a esta pesquisa onde a resistência chegou a 72%; também apontaram a clindamicina como um antimicrobiano com uma resistência considerável de 54,2% enquanto o presente estudo mostrou 72%. (FOLETTTO *et al.*, 2019).

A pesquisa de Dallacorte *et al.* (2016) foi semelhante para alguns antimicrobianos como o sulfametoxazol-trimetoprim, o qual apresentou sensibilidade de 92% e a eritromicina 16%, discordando dos resultados da presente pesquisa, quando apresenta a gentamicina com 22% de sensibilidade e a clindamicina com 67%.

Andrade *et al.* (2021) indicou uma prevalência de 3% de *Enterococcus faecalis* em sua investigação em uma unidade de cuidados intermediários. A sensibilidade de 100% foi verificada pelos autores para ampicilina, penicilina e vancomicina. Os resultados apresentados por estes autores estão em concordância com os achados deste estudo.

## **Conclusões**

O estudo destaca uma maior incidência de sepse em pacientes do sexo masculino, com predominância de bactérias Gram-positivas nas Infecções da Corrente Sanguínea (ICSs) e maior ocorrência em faixas etárias avançadas. O *Staphylococcus coagulase negativa metilicina resistente* (MRSCN) foi o microrganismo mais prevalente nas hemoculturas, mostrando alta resistência a todas as classes de antimicrobianos. O *Staphylococcus aureus* foi o segundo mais com resistência expressiva em lincosamidas e macrolídeos. O *Enterococcus sp*, apesar de não apresentar resistência significativa, foi mais prevalente em comparação com outros estudos.

Os beta-lactâmicos mostraram maior efetividade contra *Staphylococcus aureus*, enquanto *Staphylococcus coagulase negativa metilicina resistente* teve melhores resultados com aminoglicosídeos e sulfonamidas. Uma parcela significativa (55,11%) dos pacientes com Infecções da Corrente Sanguínea (ICSs) evoluiu para óbito.



## Referências

ANDRADE, C. W. Q. *et al.* Etiologia e resistência de isolados bacterianos de hemoculturas da Sala de Cuidados Intermediários de um Hospital Universitário de Pernambuco. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. 1-10, 25 jun. 2021.

BASSO, M. E. *et al.* Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI). **Comunicação Breve**, v. 48, p. 383-388, 1 fev. 2016.

BUSH, L. M. Bacteremia. In: **Doenças infecciosas**. 31 jul.2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doencas-infecciosas/biologia-das-doencas-infecciosas/bacteremia?query=bacteremia> . Acesso em: 9 set. 2022.

DALLACORTE, T. S. *et al.* Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de hemoculturas realizadas em hospitais particulares. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v. 75, n. 1, jul. 2016.

FOLETTI, S. V. *et al.* Perfil etiológico e de sensibilidade aos antimicrobianos de hemoculturas isoladas de um hospital universitário. **Revista Saúde**, v. 45, n. 3, p. 1-15, 8 out. 2019.

FORRESTER, J. D. Sepsis e choque séptico. In: **Medicina de cuidados críticos**. 31 set. 2021. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt/profissional/medicina-de-cuidados-criticos/sepsis-e-choque-septico/sepsis-e-choque-septico?query=sepsis#>> . Acesso em: 9 set. 2022.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DA SEPSIS. Você sabe o que é Sepsis? **Dia Mundial da Sepsis. 2015**. Disponível em: < <https://ilas.org.br/dia-mundial-da-sepsis/> > . Acesso em: 9 set. 2022.

LEITE, M. I. M. *et al.* Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário do Sertão de Pernambuco. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 42, n. 1, p. 15-28, 1 jan. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Trabalhamos juntos para combater a resistência aos antimicrobianos**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documentos/folheto-trabalhando-juntos-para-combater-resistencia-aos-antimicrobianos>. Acesso em: 18 set. 2022.

SALVADOR, A. *et al.* Prevalência e perfil de sensibilidade de Staphylococcus coagulase negativa isolados de hemoculturas em hospital escola. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 9, n. 2, 3 mar. 2020.

SOARES, A. F. F. *et al.* Sepsis no contexto pandêmico - artigo de revisão. **Revista FIMCA**, v. 8, n. 9, p. 20-23, 1 dez. 2021.



## **PRÉ-ECLÂMPسيا E O PAPEL DO BIOMÉDICO NA SAÚDE MATERNA**

**Angela Maria Donin<sup>1</sup>; Ana Laura Lotti<sup>2</sup>; Helissara Silveira Diefenthaler<sup>3</sup>; Juliana Roman<sup>4</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>5</sup>; Elisabete Maria Zanin<sup>6</sup>; Silvane Souza Roman<sup>7</sup>**

- <sup>1</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –URI Erechim  
<sup>2</sup> Graduada em Biomedicina, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –URI Erechim, [analaurlotti8@gmail.com](mailto:analaurlotti8@gmail.com)  
<sup>4</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –URI Erechim  
<sup>5</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –URI Erechim  
<sup>6</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –URI Erechim  
<sup>7</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –URI Erechim

### **RESUMO**

A pré-eclâmpsia (PE) é uma enfermidade do endotélio materno de origem placentária, uma patologia hipertensiva associada à gravidez que surge a partir da 20ª semana de gestação e constitui uma das principais causas de mortalidade e morbidade materna e perinatal no mundo. Nos últimos anos foram propostos vários tipos de biomarcadores para a detecção precoce da PE e apesar de nenhum deles apresentar valor preditivo positivo suficientemente elevado para poder fornecer um rastreio preciso, como: (fatores de risco maternos e história clínica, estudo Doppler das artérias uterinas, média da pressão arterial e parâmetros bioquímicos) em algoritmos e modelos combinados permite melhorar substancialmente a predição da PE. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa acerca da PE e relacionar com a atuação do biomédico na prevenção e diagnóstico. Para o alcance do objetivo realizou-se uma revisão narrativa da leitura. Após a seleção e filtragem, iniciou-se a leitura detalhada, crítica e na íntegra dos trabalhos, para deste modo identificar a melhor maneira de avaliar a PE. Como resultados principais identifica-se que o tratamento definitivo da pré-eclâmpsia é o parto, porém existem cuidados paliativos que podem ser tomados para poder segurar o maior tempo possível à gestação. Acredita-se assim que com todo conhecimento já obtido, especialmente com os estudos voltados aos danos na angiogênese da placenta, faz com que abram novas perspectivas quanto à PE, gerando possibilidades terapêuticas que possam interceptar sobre as ações de fatores antiangiogênicos, trazendo assim melhores prognósticos maternos e fetais. Cabe ao biomédico atualizar-se à cerca da patologia, a fim de prestar uma assistência de qualidade ao paciente, de forma a atuar na prevenção, no tratamento e no diagnóstico de patologias, promovendo assim, a saúde materno-infantil no pré-natal.

**Palavras-chave:** Pré-eclâmpsia; gestação; fisiopatologia.

### **Introdução**

A gestação consiste em um período de alterações psicológicas e fisiológicas que o corpo humano pode sofrer. A gravidez é um evento biológico normal para a maioria das mulheres, porém, pode apresentar situação de alto risco para as gestantes que apresentam condições ameaçadoras a sua saúde e a do feto, ou até mesmo alterações que podem interferir no seu

desenvolvimento normal (PORTO, 2005).

A pré-eclâmpsia (PE) é definida pela presença de três sintomas principais, sendo hipertensão arterial, edema e proteinúria, manifestados a partir da 20<sup>a</sup> semana da gravidez (KAHHALE; FRANCISCO; ZUBAIB, 2018). Dados do Ministério da Saúde apontam que a hipertensão gestacional é responsável por 35% dos óbitos maternos e de 150 em 1000 casos de óbito perinatal. A síndrome hipertensiva na gravidez é caracterizada quando os níveis pressóricos são iguais ou superiores a 140 mmHg para pressão sistólica e 90 mmHg para diastólica (MOURA *et al.*, 2010).

Ela é uma doença sistêmica caracterizada pela resposta inflamatória, lesão endotelial, agregação plaquetária, ativação do sistema de coagulação e aumento da resistência vascular generalizada. (SASS Nelson, KARUMANCHI Ananth, OLIVEIRA Leandro G, 2010).

Nos pulmões, o comprometimento endotelial e consequente permeabilidade vascular exagerada podem culminar com o edema pulmonar. O dano vascular hepático e o consumo exagerado de plaquetas e a hemólise sistêmica, caracterizam a “síndrome HELLP” (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets), quadro clínico que se associa a taxas elevadas de morbimortalidade maternas e perinatais (WANG; RANA; KARUMANCHI, 2009; YOUNG; LEVINE, 2010).

Sabendo da importância dos cuidados a estas gestantes, tornou-se necessário a realização deste trabalho. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é de sensibilizar tanto profissionais bem como pessoas da comunidade em geral sobre a dimensão do problema da pré-eclâmpsia.

## **Material e Métodos**

Foi realizada uma revisão narrativa com busca nas bases eletrônicas de dados *Scielo*, PubMed, Medline, Google acadêmico e Google, sem limite de tempo ou tipo de publicação, utilizando as palavras-chave: pré-eclâmpsia e eclâmpsia, hipertensão gestacional, hipertensão, prematuridade, medicação usada para pré-eclâmpsia, gravidez de alto risco. Utilizou-se também de livros sobre o assunto e o site do Ministério da Saúde.

Após a seleção dos títulos e resumos que condizem com o tema abordado, iniciou-se a leitura detalhada, crítica e na íntegra, para deste modo identificar a melhor maneira de avaliar pré-eclâmpsia. Um total de 63 artigos, relacionados ao tema deste estudo, foram selecionados nas bases de dados eletrônicas para o trabalho. Deste total, foram selecionados 11 estudos por atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos através das palavras chaves.

Esta pesquisa foi realizada de acordo com os aspectos éticos relativos à realização de

pesquisas científicas, pois o objetivo é contribuir para o conhecimento generalizável, que consiste em teorias e acúmulo de informações sobre as quais estão baseados, podendo ser corroborados por métodos científicos aceitos de observação e inferência.

## **Resultados e Discussão**

### **1.1 Síndromes Hipertensivas na Gestação**

De acordo com a Febrasgo (2021, p. 8), quatro são as formas de síndromes hipertensivas na gestação: hipertensão arterial crônica, pré-eclâmpsia, pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão arterial crônica e hipertensão gestacional. Recentemente, a *International Society for Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) admitiu a possibilidade da ocorrência também na gestação, assim como se observa branco”, esse -sequadropela caracterizapresençade hipertens durante as consultas pré-natais, porém inferior a 135 x 85 mmHg em avaliações domiciliares.

A hipertensão arterial crônica é reportada pela gestante antes das 20 semanas de gestação. Assim, admite-se o diagnóstico da doença se a hipertensão estiver acompanhada de comprometimento sistêmico ou disfunção de órgãos-alvo.

Por fim, a hipertensão gestacional refere à identificação de hipertensão arterial, em gestante previamente normotensa, sem proteinúria ou manifestação de outros sintomas relacionados à pré-eclâmpsia. Essa forma de hipertensão deve desaparecer até 12 semanas após o parto (FEBRASGO, 2021).

#### **1.1.1 Pré-Eclâmpsia**

A pré-eclâmpsia (PE) é uma enfermidade do endotélio materno de origem placentária. Ela é específica da espécie humana e da gestação e costuma aparecer a partir do terceiro trimestre da gestação. Tendo como consequências hipertensão arterial, nefropatia glomerular e aumento da permeabilidade vascular (GARCIA *et al.*, 2010).

De acordo com Cortinhas *et al.* (2019, p. 63), a pré-eclâmpsia apresenta-se em suas formas graves, como eclâmpsia e síndrome HELLP, cujo termo deriva do inglês e refere-se à associação de intensa hemólise (*hemolysis*), comprometimento hepático (*elevated liver enzymes*) e consumo de plaquetas (*low platelets*) em pacientes com PE (HELLP).

Por sua vez, ainda de acordo com a Febrasgo (2021, p. 4) e da Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gestação (2020) eclâmpsia refere-se à ocorrência de crise

convulsiva tônico-clônica generalizada ou coma em gestante com pré-eclâmpsia, sendo uma das complicações mais graves da doença.

Cortinhas *et al.* (2019, p. 63) destacam que, embora a etiologia da pré-eclâmpsia ainda seja desconhecida, os principais fatores de risco incluem: dietas hipoproteicas ou hipersódicas, primiparidade, estado nutricional pré-gestacional ou gestacional inadequado, ganho ponderal importante, extremos de idade reprodutiva, doenças crônicas, histórico familiar, histórico pessoal de pré-eclâmpsia, más condições socioeconômicas, obesidade, entre outros.

### **1.2 Pré-Eclâmpsia Precoce ou Tardia**

Conforme Peraçoli *et al.* (2018, p. 261), considerando a idade gestacional em que ocorre a manifestação clínica da pré-eclâmpsia, a doença pode ser classificada como precoce (<34semanas) e tardia (>34semanas).

A pré-eclâmpsia de início precoce é associada ao comprometimento do desenvolvimento placentário e da circulação uteroplacentária, com avaliação dopplervelocimétrica anormal das artérias uterinas, fetos com restrição de crescimento e piores desfechos maternos e perinatais. Ainda assim, se associa a síndromes metabólicas, inflamação e comprometimento endotelial crônicos. Portanto, é comum a presença de obesidade e doenças crônicas (FEBRASGO, 2021).

### **1.3 Fisiopatologia**

A fisiopatologia é secundária a uma disfunção placentária, a qual é responsável pela liberação na circulação materna de diversas substâncias responsáveis por ativação e até lesão do endotélio materno, tendo como consequências hipertensão arterial, nefropatia glomerular e aumento da permeabilidade vascular.

De acordo com a Febrasgo (2021, p. 3) a pré-eclâmpsia é uma doença multifatorial e multissistêmica, específica da gestação, diagnosticada pela presença de hipertensão arterial associada à proteinúria, que se manifesta em gestante previamente normotensa, após a 20ª semana de gestação. Porém, também se considera pré-eclâmpsia na ausência de proteinúria.

É reconhecida pela elevação dos níveis pressóricos para valores de pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e diastólica maior ou igual a 90 mmHg e proteinúria maior ou igual que 300mg/24h após 20 semanas de gestação, em mulheres com pressão arterial prévia normal. Sua fisiopatologia consiste na perfusão placentária diminuída de uma invasão trofoblástica defeituosa nas artérias espiraladas. Assim, tem-se uma alteração da função

endotelial, ativação do processo inflamatório, queda dos níveis de prostaglandinas (PGI<sub>2</sub>) e aumento da ação do tromboxano (TXA<sub>2</sub>).

Febrasgo (2021), ressalta que a pré-eclâmpsia baseia-se em 3 estágios em sua fisiopatologia. Passo inicial (estágio 1) para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia é a quebra de tolerância imunológica, que leva à perda da capacidade de desenvolvimento placentário. O resultado desse desequilíbrio culmina com graus variados de disfunção placentária (estágio 2). As alterações placentárias induzem a produção excessiva de fatores angiogênicos (sFlt-1 e sEng) e inflamatórios que ganham a circulação materna.

#### **1.4 Etiologia e Fatores de Risco**

O fato de ter etiologia completamente desconhecida, impede que se atue na prevenção primária. Tentativas de explicar a etiologia da doença pré-eclâmpsia resultaram em várias hipóteses. (Febrasgo, 2021).

Os fatores de risco são gestações anteriores com diagnóstico de PE ou histórico na família, hipertensão arterial crônica, primigestas, doença vascular, renal ou diabetes, histórico de transplante renal e além de gestantes com aumento da massa trofoblástica. Atualmente, a patogênese mais importante envolve placentação deficiente, predisposição genética, quebra de tolerância imunológica, resposta inflamatória sistêmica, desequilíbrio angiogênico e deficiência do estado nutricional (FEBRASGO, 2021).

A alta altitude aumenta a incidência de PE, atribuída a uma maior hipóxia placentária. Além disso, outras patologias, como Diabetes mellitus pré-gestacional, hipertensão crônica pré-gestacional, patologias renais, patologias autoimunes e Síndrome antifosfolípídico (MIGUEL, 2017).

##### **1.4.1 Sinais e Sintomas**

A pré-eclâmpsia causa a retenção de líquidos (edema), sobretudo nas mãos, nos dedos das mãos, no pescoço, no rosto e ao redor dos olhos e nos pés. A mulher pode ganhar peso em excesso. Ressalta ainda que pequenos pontos vermelhos (petéquias) podem aparecer na pele, indicando que houve sangramento na pele.

Dulay (2020) ressalta que, a pré-eclâmpsia pode danificar os órgãos, tais como o cérebro, os rins, os pulmões, o coração ou o fígado. Segundo a autora, os sintomas de pré - eclâmpsia grave incluem: dores de cabeça intensas, visão distorcida, confusão, dificuldade em respirar, dor na parte superior direita do abdômen (sobre o fígado), náusea e/ou vômito,

diminuição da urina, hipertensão arterial muito elevada e acidente vascular cerebral (raramente). E a síndrome de HELLP (hemólise, enzimas hepáticas elevadas, baixa contagem de plaquetas) pode causar sintomas semelhantes.

Dulay (2020, p. 4) destaca ainda que a pré-eclâmpsia pode causar alguns sintomas perceptíveis por um tempo e de repente se agravar e causar convulsões (eclâmpsia). O bebê, por sua vez, pode ser pequeno devido ao mau funcionamento da placenta ou porque nasce prematuramente, além disso, pode vir a óbito. Os bebês de mulheres com pré-eclâmpsia têm uma propensão quatro a cinco vezes maior de apresentarem problemas logo após o nascimento que os bebês de mulheres que não têm essa complicação, dependendo de qual o grau de prematuridade e do peso de nascimento do bebê.

#### **1.4.2 Diagnóstico**

De acordo com Kahhale, Francisco e Zubaib (2018, p. 229), a pré-eclâmpsia caracteriza-se pela tríade sintomática: edema, hipertensão e proteinúria. No que se refere à hipertensão arterial, esta condição é indispensável e deverá estar acompanhada de edema ou proteinúria ou ambas. O aparecimento dessas manifestações, principalmente em primigestas, ou o agravamento de quadro hipertensivo, após a vigésima semana, sugerem o diagnóstico. Com a evolução e a intensificação do quadro, um largo espectro de situações pode surgir, assim como os componentes da síndrome podem se mostrar de diferentes maneiras.

Os exames laboratoriais servem para distinguir a pré-eclâmpsia da hipertensão crônica ou gestacional (DULAY, 2020). Contudo Kahhale, Francisco e Zubaib (2018, p. 229), explicam que a qualidade laboratorial se diferencia em cada caso e possibilidades para sua realização, incluindo: hemograma completo com contagem de plaquetas, proteinúria de fita e/ou de 24 horas, ureia e creatinina, urina tipo I, ácido úrico, perfil hemolítico (DHL), enzimas hepáticas (TGO e TGP) e bilirrubinas totais e frações.

Sendo assim, Dulay (2020) destaca que a avaliação médica deve incluir medição da pressão arterial, monitoramento do feto, realizando ultrassonografias

Por fim, de acordo com Miguel (2017, p. 16), em termos analíticos, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia, caracteriza-se por: trombocitopenia grave, transaminases e bilirrubina total elevadas; creatinina e LDL elevada; proteinúria alterada; diminuição da haptoglobina; presença de eritrócitos fragmentados no esfregaço de sangue periférico.



### **1.4.3 Prevenção**

Nem sempre se espera que uma mulher desenvolva a pré-eclâmpsia ou esteja hipertensa, porém uma vez que se identifique uma mulher de risco, que se tenha um sinal de alerta sobre o acompanhamento dela, já se deve ter outra visão.

Uma das formas de prevenção é restringir o sal na dieta, uma estratégia de alta eficácia e baixo custo para otimizar o controle da pressão arterial, sempre orientado pelos profissionais de saúde. Uso de antioxidantes como Vitamina C; Vitamina D, um hormônio que atua na saúde óssea, crescimento, imunidade, musculatura, metabolismo e em diversos órgãos e sistemas (SANTOS, 2022); Ômega-3, capaz de regular o colesterol e com ação anti-inflamatória (Zanardo, Pamela Bueno, Spexoto, Maria Cláudia Bernardes, Coutinho Vanessa Fernandes, 2014), entre tantos outros, são indicados através de orientação médica, cada médico com sua conduta.

Segundo Febrasgo (2018), sulfato de magnésio ( $MgSO_4$ ) é a principal medicação tanto para a prevenção e tratamento da eclâmpsia, pois age como um vasodilatador ajudando na pressão arterial. Essa medicação deve estar disponível em serviços de assistência materno-fetal, mesmo naqueles de atenção primária.

### **1.4.4 Tratamento**

A redução da pressão arterial nem sempre implica na diminuição da incidência de eventos cardiovasculares. Na gestação, os objetivos terapêuticos incluem sobrevida fetal e materna, manutenção de peso fetal adequado ao nascimento, baixa incidência de complicações e prevenção de pré-eclâmpsia e eclâmpsia (LACERDA; MOREIRA, 2011).

O tratamento definitivo da PE é o parto, porém devendo ser avaliado os riscos maternos e fetais. Na impossibilidade do parto é recomendável tratamentos como corticóides para amadurecer o pulmão do feto, expansão do volume plasmático, uso do sulfato de magnésio para prevenir convulsões, tratamento com anti-hipertensivos e repouso materno (NETO; SOUZA; AMORIM, 2010).

### **1.4.5 O papel do Biomédico na promoção à saúde da gestante em relação a pré-eclâmpsia**

O acompanhamento e o auxílio do profissional biomédico durante o pré-natal permitem



identificar doenças já existentes no organismo, porém, evoluindo muitas vezes de forma silenciosa, como diabetes, hepatites virais, anemias, sífilis. O diagnóstico precoce permite medidas de tratamento que evitam maior prejuízo à mulher, não só durante a gestação, mas por toda sua vida. Os biomédicos atuam no diagnóstico de patologias de grande importância, através de exames laboratoriais, principalmente nas fases iniciais, permitindo o tratamento intra-útero e o tratamento de doenças existentes, que de alguma forma interferem na adequada evolução da gravidez. Auxiliam ainda na prevenção, no diagnóstico precoce e no tratamento de doenças próprias da gestação ou que sejam intercorrências previsíveis.

O biomédico permanece sendo dominante na assistência do pré-natal em unidades de saúde da família. É de grande importância para uma assistência efetiva e de qualidade.

Somente por meio de práticas integradas e que considerem a dimensão subjetiva, social, econômica e cultural das gestantes e de sua família será possível o desenvolvimento de uma assistência de pré-natal com qualidade.

## **Conclusões**

A pré-eclâmpsia é uma doença que requer cuidado devido seu alto índice de morbidade e mortalidade tanto materna quanto fetal, principalmente em países subdesenvolvidos como o Brasil. Estudos apontam que a placenta é totalmente afetada e levam alguns indícios de fatores que podem estar associados à isquemia desta.

Esta é uma doença que leva a falência de vários órgãos, tendo como principal ponto diagnóstico a proteinúria, hipertensão e/ou edema difuso, podendo ser feitos outros exames que acompanham a evolução do quadro. Atualmente existe um exame que diagnostica se a gestante poderá ter ou não pré-eclâmpsia, sendo este a avaliação dos níveis de PIGF e sFlt1, analisados a partir do soro, este ainda é pouco utilizado por seu alto custo e por pouco conhecimento da sua existência. O tratamento definitivo da pré-eclâmpsia é somente o parto, porém existem cuidados paliativos que consistem na assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameace a vida, que podem ser tomados para poder segurar o maior tempo possível à gestação, para decisão destes é levado em conta o grau de comprometimento da doença na paciente. Acredita-se assim que com todo conhecimento já obtido, especialmente com os estudos voltado a danos na angiogênese da placenta, faz com que abram novas perspectivas quanto à pré-eclâmpsia, gerando possibilidades terapêuticas que possa interceptar sobre as ações de fatores antiangiogênicos, trazendo assim melhores prognósticos maternos e fetais.



Além disso, nota-se que as síndromes hipertensivas em especial pré-eclâmpsia e eclâmpsia são patologias bastante comum na gestação, portanto cabe ao biomédico atualizar-se à cerca da patologia, a fim de prestar uma assistência de qualidade ao cliente. O biomédico desempenha importante papel na assistência à saúde, atuando na prevenção, no tratamento e no diagnóstico de patologias, promovendo assim, a saúde materno-infantil no pré-natal.

## Referências

CORTINHAS, Anna Beatriz B.; MIRANDA, Freddy Franklin S.; TOTH, Maria Vitória B.; FREITAS, Rafaela F. de; COSTA, Thiago R.; ESTEVES, Ana Paula V. S. Pré-eclâmpsia e mortalidade materna. **Revista Caderno de Medicina**, v. 2, n. 1, 2019. Disponível em: <https://revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/viewFile/1296/578>. Acesso em: 17 jul. 2022.

DULAY, Antonette T. Pré-eclâmpsia e eclampsia. **Manual MSD –Versão Saúde para a Família**, 2020. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/complica%C3%A7%C3%B5es-da-gravidez/pr%C3%A9-ecl%C3%A2mpsia-e-ecl%C3%A2mpsia>. Acesso em: 20 jul. 2022.

FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Pré Eclâmpsia/ Eclâmpsia**. São Paulo: FEBRASGO, 2021. (Protocolo FEBRASGO-Obstetrícia, n. 73/ Comissão Nacional Especializada em Gestão de Alto Risco. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/>. Acesso em: 17 jul. 2022.

GARCIA, Sidnei Logrosa; LONGATO, Sérgio Emerici; PASQUINI, Tatiana; RIBEIRO, Rose Goldfriend; CRUZ, Milena Samara da; RIBEIRO, Daniel Goldfriend. **Fisiopatologia da pré-eclâmpsia**. **RBM Rev. Bras. Med**, v. 67, n. 1/2, jan.-fev, 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-545208>. Acesso em: 17 jul. 2022.

LACERDA, I. C.; MOREIRA, T. M. M. Características obstétricas de mulheres atendidas por pré-eclâmpsia e eclâmpsia, **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 33, n. 1, p. 71-73, 2011. Acesso em: 18 out. 2022.

KAHHALE, Soubhi; FRANCISCO, RossanaPulcineli Vieira; ZUGAIB, Marcelo Zugaib. Pré-Eclampsia. **Ver Med (São Paulo)**, v. 97, n. 2, p. 226 –234, 2018. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5631550/mod\\_resource/content/1/Artigo%20Pr%C3%A9-ecl%C3%A2mpsia%202018.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5631550/mod_resource/content/1/Artigo%20Pr%C3%A9-ecl%C3%A2mpsia%202018.pdf). Acesso em: 17 jul. 2022.

MIGUEL, B. M. **Pré-eclâmpsia: diagnóstico e risco associado**. 2017. 48 f. Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, 2017. Acesso em: 20 jul. 2022.

MOURA, E. R. F.; OLIVEIRA, C. G. S.; DAMASCENO, A. K. C.; PEREIRA, M. M. Q. Fatores de risco para síndrome hipertensiva específica da gestação entre mulheres Acesso em: 13 ago. 2022.



NETO, Carlos N.; SOUZA, Alex Sandro R.; AMORIM, Melania M. R. Tratamento da pré-eclâmpsia baseado em evidências. **Revista Brasileira Ginecologia Obstétrica**, v. 32, n. 9, p. 459 –468, 2010. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/fNqBksfSmYfTHmTmLTnf3RJ/?format=pdf&lang=pt#:~:text=A%20paciente%20deve%20receber%20drogas,entre%2090%20e%20105%20mmHg.>

Acesso em: 13 ago. 2022.

OMS-Organização Mundial de Saúde. **Eclâmpsia** - Manual para Professores de Enfermagem Obstétrica. Genebra: OMS, 2005. Disponível em:

[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44145/9248546668\\_5\\_por.pdf;jsessionid=DB2370F89E76D49AB48C65187AD09A17?sequence=86.](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44145/9248546668_5_por.pdf;jsessionid=DB2370F89E76D49AB48C65187AD09A17?sequence=86) Acesso em: 17 jul. 2022.

PERAÇOLI, José Carlos; et. al. **Pré-eclâmpsia/eclâmpsia**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 8/Comissão Nacional Especializada em Hipertensão na Gestação). Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1046517/femina-2019-475-258-273.pdf>.

Acesso em: 24 jul. 2022.

PERAÇOLI, J. C. *et al.* Pré-eclâmpsia/eclâmpsia –Protocolo no. 01 - **Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão e Gravidez (RBEHG)**, 2020. Acesso em: 20 nov. 2022.

PORTO, C. C. Doenças do Coração. Prevenção e Tratamento. 2 ed. Rio de Janeiro: GuanabaraKoogan, 2005. Acesso em: 24 jul. 2022.

SANTOS, Vanessa Sardinha dos. **Vitamina D**. Brasil Escola. Disponível em:

<https://brasilescola.uol.com.br/biologia/vitamina-d.htm>. Acesso em: 07 dez. 2022.

SASS Nelson, KARUMANCHI Ananth, OLIVEIRA Leandro G., Preeclampsia: oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction, **Revista Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 32, n.12, 2010. Acesso em 17 nov. 2022.

WANG, A.;RANA, S.;KARUMANCHI, S. A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. **Physiology (Bethesda)**, v. 24, n. 3, p. 174-158, 2009. Acesso em: 19 nov. 2022.



## **PREVALÊNCIA DE MICRORGANISMOS E PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM INFECÇÕES DE SÍTIO CIRÚRGICO**

**Ana Paula Kuczowski<sup>1</sup>; Luan Felipe de Bruin<sup>1\*</sup>; Ana Rita Foletto Facchi<sup>1</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>2</sup>; Mariluce da Rocha Jaskulski<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmicos do Curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus de Erechim, Departamento de Ciências da Saúde, luandebuin10@gmail.com\*

<sup>2</sup> Professor do Curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus de Erechim, Departamento de Ciências da Saúde.

### **RESUMO**

As Infecções de Sítio Cirúrgico (ISCs) representam um contratempo imprevisto que pode causar prejuízos consideráveis para a saúde dos pacientes e em alguns casos, pode ser fatal. Elas estão intimamente ligadas às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde, podendo variar também de acordo com fatores de risco, potencial de contaminação e medidas de prevenção. O objetivo desta revisão foi elencar os principais microrganismos envolvidos em ISCs, bem como seu perfil de resistência. Tratou-se de um estudo descritivo e exploratório, visando mostrar as principais ideias de autores relevantes sobre o assunto, a fim de elaborar um conhecimento de fácil entendimento acerca do tema. Baseado em diversos artigos, comprovou-se que o microrganismo mais encontrado nas ISCs foi o *Staphylococcus aureus* sendo este resistente a uma gama de antimicrobianos como Cefoxitina, Ciprofloxacino, Clindamicina, Eritromicina, Gentamicina, Oxacilina e Sulfametoxazol + Trimetoprima. A sensibilidade desta bactéria deu-se sobretudo pela Vancomicina. Considera-se de extrema importância a realização de antibiogramas para a correta prescrição de fármacos antimicrobianos, assim como o uso racional de medicamentos, como tentativa de frear as resistências bacterianas emergentes no cenário atual.

**Palavras-chave:** ISCs Prevalência; antimicrobianos.

### **Introdução**

As infecções hospitalares (IH), assim como as Infecções de Sítio Cirúrgico (ISCs), configuram no cenário atual um problema de saúde pública. Sendo assim, a temática desta pesquisa busca analisar os microrganismos encontrados nos mais diversos tipos de ISCs, bem como seu perfil de resistência antimicrobiana. Aliado a isso, discutiremos ainda algumas medidas profiláticas, fatores de risco, entre outros aspectos.

O objetivo principal que permeia este estudo é compreender e elencar tais microrganismos, a fim de conhecer o perfil de resistência de cada um e buscar formas de controlar essas infecções. Em virtude disso, podemos observar, cada vez mais, um crescimento acelerado no número de infecções hospitalares e principalmente em seu perfil de resistência, o que configura uma ameaça constante para todos os seres humanos.

## **Material e métodos**

A pesquisa tratou de uma revisão da literatura, a qual foi desenvolvida no ano de 2022 e 2023. O estudo descritivo e exploratório, foi produzido a partir da leitura do conhecimento científico dos últimos anos, visando gerar novos conhecimentos de interesse múltiplo. O delineamento se caracterizou como retrospectivo e secundário do tipo revisão da literatura, onde foram discutidas as principais ideias dos autores referentes ao tema.

A pesquisa foi realizada com base em artigos científicos relevantes devidamente publicados, encontrados em bases de dados on-line como PubMed, Google Acadêmico e Scielo, utilizando palavras chaves como infecções, sítio cirúrgico, microrganismos e antibióticos. A busca foi realizada, no período de setembro de 2022 a maio de 2023 e incluiu artigos publicados de 1996 a 2022.

## **Resultados e discussão**

A Infecção de Sítio Cirúrgico é definida, segundo Santos *et al.* (2016), como a entrada, o estabelecimento e a multiplicação do patógeno na incisão cirúrgica, proveniente do ambiente hospitalar, e são, segundo a ANVISA (2017), as complicações mais comuns decorrentes do ato cirúrgico, que ocorrem no pós-operatório em cerca de 3 a 20% dos procedimentos realizados.

Barbosa *et al.* (2009), apresentam que as ISCs constituem um grave problema de saúde pública devido a sua morbidade, mortalidade e custos financeiros, visto que ocasiona o aumento do período de internação, o aumento dos custos envolvidos no tratamento do indivíduo e atrasa o seu retorno ao trabalho.

Barbosa *et al.* (2009), acrescenta ainda que as ISCs constituem uma taxa de 11% após todas as cirurgias, porém, sabe-se que este número pode ser ainda maior, visto que pode ser considerada uma infecção relacionada à cirurgia, todo episódio de manifestação microbiológica que ocorra dentro de 30 dias após o procedimento cirúrgico. Ou seja, muitas vezes o aparecimento de infecções após a alta, são tratadas como uma contaminação isolada e não são associadas ao procedimento ao qual o paciente foi submetido, acarretando assim uma subnotificação.

Martins *et al.* (2020) especificam que a ocorrência de ISCs é relativamente maior em cirurgias potencialmente contaminadas. Eles apresentam ainda que cirurgias contaminadas são aquelas efetuadas em tecidos com a flora residente não numerosa ou então onde a descontaminação é um processo árduo e difícil. De acordo com Rocha (2008), as ISCs mais



prevalentes são as do local cirúrgico, seguidas pelas urinárias e as respiratórias.

A Sociedade Beneficente Israelita Brasileira (2014), expõe que as principais fontes de microrganismos que favorecem a evolução para uma infecção de sítio cirúrgico são provenientes do próprio paciente, de sua própria microbiota, ou então, endógenas. Segundo eles, em cirurgia limpas, os microrganismos mais prevalentes são os cocos Gram-positivos, comumente encontrados na pele, como *Staphylococcus coagulase negativa* e *Staphylococcus aureus*, por exemplo. No entanto, em caso de cirurgias contaminadas ou potencialmente contaminadas, são mais prevalentes as bactérias Gram-negativas e anaeróbias.

Em sua pesquisa, Domingos, Iida e Poveda (2016), apontam que as ISCs podem possuir alguns fatores tanto intrínsecos e extrínsecos muito relevantes. Entre os fatores extrínsecos, associados com o procedimento, estão o tipo de cirurgia, sua duração, as técnicas utilizadas, o preparo pré-operatório e ainda referente ao inóculo de microrganismos que provém tanto do ambiente hospitalar, quanto da microbiota do próprio indivíduo. Já entre os fatores associados com o paciente, ou intrínsecos, podemos destacar extremos de idade, tabagismo, obesidade, desnutrição, uso de medicamentos imunossupressores, presença de doenças crônicas como diabetes mellitus e a hiperglicemia.

Tratando-se do ambiente a que o paciente é exposto, o tempo de internação pré-operatória é outro fator significativo. A microbiota normal do paciente costuma ser alterada e colonizada por microrganismos presentes no ambiente hospitalar caso este paciente permaneça internado por muitos dias antes do procedimento (BARBOSA *et al.*, 2009).

Já sobre as situações a que o paciente é submetido, outra condição importante e determinante nas ISCs diz respeito ao procedimento cirúrgico. Sabe-se que o risco de apresentar uma infecção aumenta ao se tratar de uma cirurgia de urgência ou emergência, visto que torna-se improvável que sejam tomadas as medidas preventivas como o preparo da pele, antibioticoterapia, entre outras, assim como ocorre mais facilmente em cirurgias eletivas (BARBOSA *et al.*, 2009).

Em seu estudo, Longo *et al.* (2021) constataram que, de um total de 125 casos de ISCs, 67,2% foram diagnosticados no período de alta, ou seja, surgiram 72h após a alta hospitalar, quando os pacientes estavam fora do ambiente hospitalar. Isso reforça a necessidade de um acompanhamento pós alta, quando o paciente já se encontra em seu domicílio. Caso não houvesse um serviço de acompanhamento, este índice de 67,2% de ISCs poderia entrar para a subnotificação.

Quando a infecção é diagnosticada, o ágil diagnóstico tanto clínico quanto laboratorial,



correlacionados com adequadas condutas terapêuticas corroboram para aumentar a possibilidade de resolução definitiva da infecção. Caso haja um uso irracional desta terapêutica, podem ser provocados riscos à segurança do paciente (LONGO *et al.*, 2021).

Rocha (2008) afirma que em processos infecciosos já estabelecidos, é indispensável o diagnóstico e tratamentos precoces, antibioticoterapia baseada em culturas e antibiogramas e reoperações quando houver indicação e necessidade.

Segundo Longo *et al.* (2021), 60% dos casos de ISCs poderiam ser evitados através da aplicação de medidas de orientação e prevenção recomendadas em diretrizes e manuais.

Para Oliveira e Gama (2015), ainda que as ISCs envolvam multifatores, a equipe cirúrgica tem grande impacto na prevenção dos fatores de risco. Entre eles, podemos salientar o número de pessoas na sala de cirurgia, o trânsito e à conversa excessiva de profissionais dentro da sala de operação no momento do procedimento cirúrgico, a movimentação das portas, o sistema de ventilação, à decisão pelo tipo da profilaxia antimicrobiana, a paramentação e preparo adequado da pele do paciente e as mãos da equipe cirúrgica. Avaliando os procedimentos pré-operatórios de 18 cirurgias, obtiveram como resultado um percentual de 27,7% de retirada de pelos, 83,3% de banho pré-operatório e 77,8% de antibioticoprofilaxia. Já no procedimento intra-operatório, observaram que em 88,9% das cirurgias, a porta da sala de operação permaneceu aberta. Analisaram ainda que apenas em 16,7% dos procedimentos, o número de pessoas ideal estava presente. Por fim, quanto ao uso correto de EPIs, constatou-se que a maior parte da equipe não estava usando estes equipamentos corretamente. Como conclusão deste estudo, Oliveira e Gama (2015), identificaram a adesão parcial a algumas medidas para a prevenção das ISCs recomendadas no pré-operatório e no intraoperatório por referenciais mundiais, comprovando a necessidade de uma maior atenção e adesão destas medidas profiláticas de tamanha importância para o aparecimento de infecções de sítio cirúrgico. Souza e Morelli (1996), afirmam ainda que a antibioticoterapia profilática, possui evidências de sua eficácia, considerando-se quais as bactérias que mais comumente estão presentes nas infecções de determinado tipo de cirurgia e em determinado hospital; ser de baixa toxicidade; de baixo custo; ser administrado na indução anestésica ou poucas horas antes e ter seu uso suspenso até no máximo 48 horas depois. O critério de adoção ou não da antibioticoterapia profilática deve ficar a cargo do cirurgião, porém, é importante salientar que os princípios básicos devem ser respeitados, para que esta terapia traga ao paciente, mais benefícios do que problemas.

Outra forma de prevenção citado por Souza e Morelli (1996), relaciona-se com os



materiais e instrumentos cirúrgicos. Eles relataram que os procedimentos de assepsia são seguros e, se seguidos corretamente, evitam a infecção por esta via.

De acordo com Souza, Santana e Júnior (2018), medidas simples de prevenção efetuadas devem ser para e capazes de garantir a prevenção e até mesmo a diminuição da ocorrência das ISCs. Segundo Martins *et al.* (2020), os cuidados pré-operatórios, intraoperatório e pós-operatório são determinantes para a recuperação do paciente e indicam o conhecimento e o comprometimento de toda a equipe para a diminuição deste tipo de infecção.

Segundo a Anvisa (2017), existem algumas abordagens que não são recomendadas, entre elas, podemos ressaltar a utilização da vancomicina para profilaxia rotineira e utilizar suturas e curativos impregnados com antissépticos.

A tabela 1 representa a relação entre os mais frequentes microrganismos causadores das ISCs, com os diferentes tipos de sítios cirúrgicos, apontando principalmente o percentual de incidência, o número de pacientes que participaram do estudo e o período de cada pesquisa.

**Tabela 1** - Microrganismos mais frequentes, sítio cirúrgico e tipo de estudo relacionados com ISCs.

<b>Autor (ano)</b>	<b>Microrganismos isolados</b>	<b>%</b>	<b>Sítios cirúrgicos</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Período de estudo</b>	<b>Local do estudo</b>
Graça, Giordano e Castro (1997)	<i>Staphylococcus aureus</i>	30,77	Cirurgias ortopédicas	Estudo prospectivo	28	1995-1996	Rio de Janeiro-RJ
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17,31					
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,69					
Barbosa et al. (2011)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,8	Ortopedia, cirurgia geral e cirurgia digestiva	Estudo epidemiológico e retrospectivo	91	2007-2009	Uberaba-MG
	<i>Staphylococcus aureus</i>	5,5					
	<i>Escherichia coli</i>	3,3					



<b>Autor (ano)</b>	<b>Microrganismos isolados</b>	<b>%</b>	<b>Sítios cirúrgicos</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>Período de estudo</b>	<b>Local do estudo</b>
Santos et al. (2016)	<i>Staphylococcus aureus</i>	39,3	Trato digestivo, cardioráscica, ortopédica, cabeça e pescoço, abdominal e urológica	Revisão integrativa	-	2013	SP
	<i>Escherichia coli</i>	30,4					
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19,6					
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17,8					
Heggendorn (2017)	<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	31,33	Secreção de ferida operatória (não consta o sítio cirúrgico)	Estudo epidemiológico, transversal e retrospectivo	83	2012-2016	Nova Friburgo-RJ
	<i>Staphylococcus aureus</i>	24,1					
	<i>Enterobacter spp</i>	9,64					
	<i>Candida albicans</i>	9,64					
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,23					
Boaventura et al. (2019)	<i>Staphylococcus</i>	16,92	Cardiologia, cirurgia geral, coloproctologia, vascular, ortopedia, cabeça e pescoço, ginecologia e urologia	Estudo transversal, documental e descritivo	52	2011-2013	Salvador-BA
	<i>Enterobacter</i>	13,85					
	<i>Escherichia coli</i>	12,31					
Longo et al. (2021)	<i>Staphylococcus aureus</i>	7,2	Cirurgias ortopédicas	Estudo descritivo transversal retrospectivo	125	2017-2020	Ponta Grossa-PR
	<i>Enterobacter cloacae</i>	7,2					
	<i>Escherichia coli</i>	7,2					
Santos et al. (2021)	<i>Staphylococcus aureus</i>	25,2	Traumatologia-ortopedia	Estudo retrospectivo, descritivo, transversal de abordagem quantitativa	138	2016-2018	Recife-PE
	<i>Enterococcus faecalis</i>	10,8					
	<i>Escherichia coli</i>	9,9					
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9,9					

**Fonte:** o autor (2023).

Guimarães, Momesso e Pupo (2010) conceituam antibióticos como sendo os fármacos, de origem natural ou sintética, com capacidade de inibir o desenvolvimento ou até mesmo

causar a morte de fungos e bactérias.

A resistência aos fármacos antimicrobianos trata de um acontecimento ecológico onde ocorrem mutações genéticas. (TEIXEIRA; FIGUEIREDO; FRANÇA, 2019). De acordo com Boaventura *et al.* (2019), uma das consequências das ISCs é a disseminação de microrganismos multirresistentes. Segundo eles, este é um problema que acomete e preocupa o mundo todo, comprometendo a efetividade dos antibióticos.

Boaventura *et al.* (2019) expressam ainda que a vasta complicação gerada pela multirresistência aos antimicrobianos é acelerada e difundida principalmente pelo uso indiscriminado destes fármacos e ainda por fatores como doses erradas, intervalos de tempo inadequados, drogas impróprias, tempo de tratamento insuficiente e até mesmo a utilização de antibióticos para patologias que poderiam ser tratadas sem a administração destes agentes antimicrobianos.

Segundo Leandro *et al.* (2012), o *Staphylococcus aureus* é o microrganismo mais frequentemente isolado em casos de ISCs, autores citados a seguir investigaram o perfil de resistência dos antimicrobianos Cefoxitina, Ciprofloxacina, Clindamicina, Eritromicina, Gentamicina, Sulfametoxazol + Trimetoprima, Oxacilina e Vancomicina, frente a este microrganismo.

Santos *et al.* (2021), avaliaram 56 casos de *S. aureus* e identificaram resistência de 98,2% para Cefoxitina, 87,5% para Ciprofloxacina, 89,3% para Clindamicina, 94,6% para Eritromicina, 87,5 para Oxacilina e 50% para Gentamicina. A sensibilidade foi representada por 58,9% para Sulfametoxazol + Trimetoprima e 96,4% para Vancomicina.

Heggendorff (2017), analisou 83 culturas positivas, das quais 20 amostras eram de *S. aureus* e obteve como resultado sensibilidade de 50% para Oxacilina, 55% para Ciprofloxacina, 65% para Clindamicina, 85% para Gentamicina e 90% para Vancomicina.

Autores como Terra e Silva (2017) destacam como fundamental o papel exercido pela Vancomicina, a qual já é utilizada há mais de 50 anos. Apesar de sua resistência ser relativamente baixa, ela já pode ser encontrada, configurando um problema de saúde pública e exigindo o uso racional desta droga.

## **Conclusões**

A presente revisão abordou a questão emergente e preocupante das Infecções de Sítio Cirúrgico. Tem-se o conhecimento de que estas infecções trazem consigo um aumento considerável nos custos hospitalares e também afetam e causam prejuízos significativos à saúde

e bem-estar dos pacientes.

Por meio da leitura de artigos, ficou evidente a importância da correta notificação dos casos de ISCs. A correta notificação destes casos favorece as investigações dos fatores pelos quais ocorreram e ainda contribuem para a implantação de medidas profiláticas como por exemplo treinamentos adequados para a equipe para que, cada vez mais, casos de ISCs possam ser evitados.

Baseado nos artigos revisados, podemos afirmar que o *Staphylococcus aureus* é o microrganismo mais isolado em Infecções de Sítio Cirúrgico, sendo descrito por todos os autores consultados.

Paralelamente aos objetivos desta revisão o estudo de suscetibilidade antimicrobiana, revelou uma resistência já esperada da bactéria *Staphylococcus aureus* frente a grande parte dos fármacos. Antimicrobianos como Cefoxitina, Ciprofloxacino, Clindamicina, Eritromicina, Gentamicina, Oxacilina e Sulfametoxazol + Trimetoprima apresentaram grande percentual de resistência para o *Staphylococcus aureus*. Vale ressaltar que a Vancomicina vem se mantendo sensível frente a este microrganismo, mas requer um rigoroso e contínuo monitoramento para prevenir a emergência e propagação do VRSA.

Neste contexto cabe enfatizar a importância de novos estudos, objetivando o uso racional dos antibióticos pela população, visto que a problemática da resistência antimicrobiana é cada vez mais emergente. Além de elevar o tempo de internação e ser potencialmente fatal, especialmente em ISCs, o uso irracional destes medicamentos e a multirresistência configuram um sério problema de saúde pública.

## **Referências**

BARBOSA, Maria Helena *et al.* Ocorrência de infecções de sítio cirúrgico de um hospital universitário de Minas Gerais. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 13, ed. 3, p. 423-427, 2009.

BARBOSA, Maria Helena *et al.* Ocorrência de infecção de sítio cirúrgico em cirurgias de urgência e emergência. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 15, ed. 2, p. 254-258, 2011.

BOAVENTURA, Jessica Esteves Martins *et al.* Infecções de sítio cirúrgico: Incidência e perfil de resistência antimicrobiana em unidade de terapia intensiva. **Revista Baiana de Enfermagem**, v. 33, p. 1-12, 2019.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**. 2. ed. Brasília, 2017. 122 p.



DOMINGOS, Caroline Maria Herrero; IIDA, Luciana Inaba Senyer; POVEDA, Vanessa de Brito. Estratégias de controle glicêmico e a ocorrência de infecção do sítio cirúrgico: revisão sistemática. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, São Paulo, v. 50, ed. 5, p. 870-876, 2016.

GRAÇA, Renato; GIORDANO, Marcos; CASTRO, Eduardo. Infecção pós-operatória: estudo de cirurgias ortopédicas realizadas no Hospital Universitário Pedro Ernesto-UERJ em um ano. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 32, ed. 1, p. 70-74, 1997.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Revista Química Nova**, v. 33, ed. 3, p. 667-679, 24 fev. 2010.

HEGGENDORNN, Lorraine Herdy. Prevalência e Susceptibilidade Antimicrobiana de Microrganismos Isolados em Infecções do Sítio Cirúrgico. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, Três Lagoas, v. 4, ed. 1, p. 55-65, 2017.

LEANDRO, Brenda Pereira Damaceno *et al.* A resistência bacteriana e a importância do antibiograma nessa problemática. In: IV ENCONTRO UNIVERSITÁRIO DA UFC NO CARIRI. 2012. Universidade Federal do Ceará - Campus Cariri. Juazeiro do Norte-CE, 2012.

LONGO, Laura Bazzi *et al.* Análise das infecções de sítio cirúrgico em pacientes ortopédicos de um hospital do Paraná. **Research, Society and Development**, v. 10, ed. 17, p. 1-12, 27 dez. 2021.

MARTINS, Tatiana *et al.* Intervenções de enfermagem para reduzir infecção do sítio cirúrgico em cirurgias potencialmente contaminadas: revisão integrativa. **Revista Estima**, São Paulo, v. 18, p. 1-12, 17 fev. 2020.

OLIVEIRA, Adriana Cristina de; GAMA, Camila Sarmiento. Avaliação da adesão às medidas para a prevenção de infecções do sítio cirúrgico pela equipe cirúrgica. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, v. 49, ed. 5, p. 767-774, 2015.

ROCHA, José Joaquim Ribeiro da. Infecção em cirurgia e cirurgia das infecções. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 41, ed. 4, p. 487-490, 30 dez. 2008.

SANTOS, Jair Figueredo dos *et al.* Perfil de suscetibilidade antimicrobiana em infecções do sítio cirúrgico em um hospital público de traumatologia-ortopedia no Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Recife - PE, p. 299-306, 7 maio de 2021.

SANTOS, Wanderlei Barbosa dos *et al.* Microbiota infectante de feridas cirúrgicas: análise da produção científica nacional e internacional. **Revista SOBECC**, São Paulo, p. 46-51, 2016.

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA, Albert Einstein. **Manual de prevenção de Infecção de Sítio Cirúrgico**. 2014. 9 p.

SOUZA, Istefânia Soares Borges de; SANTANA, Adriana Cristina de; JÚNIOR, Geovanne D'Alfonso. A ocorrência de infecção do sítio cirúrgico: um estudo de revisão. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, p. 168-175, 2018.



SOUZA, Ricardo de; MORELLI, Silva. Considerações sobre as infecções em feridas cirúrgicas. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 31, ed. 2, p. 165-168, 1996.

TEIXEIRA, Alysson Ribeiro; FIGUEIREDO, Ana Flávia Costa; FRANÇA, Rafaela Ferreira. Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, ed. 11, p. 853-875, 2019.

TERRA, Márcia Regina; SILVA, Rafaela Sterza da. Vancomicina- Um antimicrobiano de importância nosocomial. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 19, ed. 3, p. 76-80, 9 jun. 2017.

## RESISTÊNCIA AO MEROPENEM POR ENTEROBACTÉRIAS EM UTI DE UM HOSPITAL DO NORTE DO RS

Cindy Giacomelli Rigo<sup>1</sup>; Marina Lima Ferrari Gambeta<sup>2</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>3</sup>; Mariluce da Rocha Jaskulski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Farmacêutica.

<sup>2</sup>Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim. marinagambeta@gmail.com

<sup>3</sup>Professor. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim. <sup>4</sup>Professora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

### RESUMO

Nas últimas décadas, infecções nosocomiais por enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos (ERC) têm se propagado com facilidade e representam um problema de saúde pública, pois apresentam limitadas opções terapêuticas e alta taxa de mortalidade. O presente estudo teve como objetivo determinar os microrganismos mais prevalentes da família *Enterobacteriaceae* em pacientes da UTI adulto do hospital público Fundação Hospitalar Santa Terezinha da cidade de Erechim (RS) e avaliar, de forma retrospectiva, a resistência destes frente ao Meropenem, observando nos prontuários clínicos os resultados das culturas e antibiogramas, além dos fatores idade, sexo, realização de procedimentos invasivos, tempo de internação e desfecho clínico. Foram coletadas as informações de 55 pacientes, cujos resultados das culturas e dos antibiogramas revelaram 11 enterobactérias resistentes ao Meropenem (ERM) distintas. As ERM mais prevalentes foram *Klebsiella ozaenae* (23/70), *Serratia liquefaciens* (17/70) e *Escherichia coli* (11/70). A resistência destes microrganismos frente ao Meropenem foi de 32,9%, 24,3% e 15,7%, respectivamente. A faixa etária de maior isolamento de ERM foi de 60 anos ou mais e o gênero predominante foi o masculino (33/55). As amostras correspondiam 85,4% a aspirados traqueais. Quanto aos dispositivos invasivos, ventilação mecânica (96,4%), sonda vesical de demora (90,9%) e cateter venoso central (83,6%) foram os mais prevalentes, além de 56,4% dos internados terem sido submetidos a procedimento cirúrgico. No que concerne ao tempo de internação, 66,6% dos pacientes que apresentaram duas ou mais enterobactérias, estiveram internados por, no mínimo, 27 dias, apontando possível correlação entre o prolongamento do tempo de internação e o isolamento de ERM. Foram relatados 22/55 óbitos, sendo que 14 pacientes eram do sexo masculino e 8 do sexo feminino. Com base nos resultados, reafirma-se a importância do conhecimento dos microrganismos responsáveis pelas IRAS e dos possíveis fatores associados, assim como o papel indispensável de um programa de controle de infecções hospitalares efetivo para a execução de medidas preventivas.

**Palavras-chave:** resistência bacteriana; enterobactérias; UTI.

### Introdução

A descoberta dos antimicrobianos representou um marco na história da medicina



moderna. (ALVES, 2016). Seu desenvolvimento foi motivo de grande otimismo e significou uma revolução no tratamento e na prevenção dos processos infecciosos. (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017). Os antimicrobianos são agentes farmacológicos que, além de causarem efeitos sobre os pacientes, provocam mudanças na ecologia microbiana, e, como consequência, interferem de forma direta e significativa no ambiente hospitalar. (SANTOS *et al.*, 2018).

De forma geral, as bactérias tornam-se resistentes aos antibióticos por mecanismos desenvolvidos por mutações espontâneas de genes preexistentes ou por aquisição de novos genes. Dentre os possíveis mecanismos de resistência estão: 1) diminuição da entrada dos antibióticos na célula bacteriana; 2) alteração do sítio de ação dos antimicrobianos; e 3) inativação da droga. (CAG *et al.*, 2016).

Nos hospitais que possuem Unidade de Terapia Intensiva (UTI), as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) são consideradas mais críticas, uma vez que os pacientes apresentam gravidade e instabilidade clínica constantes, estão submetidos a diversos procedimentos invasivos e apresentam comprometimento no sistema imunológico. (ROCHA *et al.*, 2015).

De acordo com Abbott *et al.* (2011), a família *Enterobacteriaceae* têm se destacado pelo crescente desenvolvimento de resistência entre as demais. O autor relata que sete dos dez principais microrganismos patogênicos relacionados à IRAS em UTI correspondem à enterobactérias. A OMS e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) estão desenvolvendo protocolos para orientar o uso de antimicrobianos em resposta ao aumento global da resistência microbiana. (SANTOS *et al.*, 2018).

O economista Jim O'Neill (2014), em um estudo britânico, estimou que, caso não sejam tomadas medidas globais para contenção de danos, a partir de 2050 serão em torno de 10 milhões de óbitos por ano relativos à resistência bacteriana, ou seja: 1 óbito a cada 3 segundos. Neste mesmo estudo, estimou-se que o gasto para as próximas décadas gira em torno de 100 trilhões de dólares. Portanto, a resistência microbiana é, também, uma adversidade para a manutenção da sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde. (VARGASALZATE *et al.*, 2018).

Desta forma, o objetivo do estudo foi determinar os microrganismos mais prevalentes da família *Enterobacteriaceae* em pacientes da Unidade de Terapia Intensiva e avaliar, de forma retrospectiva, a resistência destes microrganismos frente ao Meropenem no período analisado.



## Material e Métodos

Este é um estudo retrospectivo com corte transversal, realizado na UTI do Hospital Santa Terezinha em Erechim (RS), de julho de 2016 a julho de 2019. Foi aprovado pelo Comitê de Ética da URI sob o parecer nº 3.698.628 e, também, pela direção do hospital para coleta de dados e investigação de infecções hospitalares, focando em enterobactérias e sua resistência ao Meropenem. Além disso, analisa dados como idade, sexo, tempo de internação, óbitos e procedimentos invasivos. O trabalho está cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob número A7AAB19. A inspeção dos dados foi realizada por meio de um software de análise estatística (Microsoft Excel).

## Resultados

No decorrer dos três anos analisados, estiveram internados na UTI 2.262 pacientes. Destes 91 apresentavam IRAS por enterobactérias, e foram selecionados aqueles cujas culturas eram positivas para enterobactérias resistentes ao Meropenem (ERM). Nesse sentido, foram coletadas as informações dos prontuários clínicos de 55 pacientes.

Os resultados das culturas e dos antibiogramas dos 55 pacientes revelaram 11 ERM. Na Tabela 1 estão listadas quais foram estas ERM e a prevalência de cada uma delas.

**Tabela 1** - Enterobactérias resistentes ao Meropenem isoladas nos pacientes da UTI adulto.

<b>Enterobactérias</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Klebsiella ozaenae</i>	23	31,9
<i>Serratia liquefaciens</i>	17	24,3
<i>Escherichia coli</i>	11	15,7
<i>Klebsiella aerogenes</i>	5	7,2
<i>Serratia marcescens</i>	4	5,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	5,7
<i>Klebsiella sp</i>	2	2,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1,4
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1	1,4
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	1,4
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,4
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

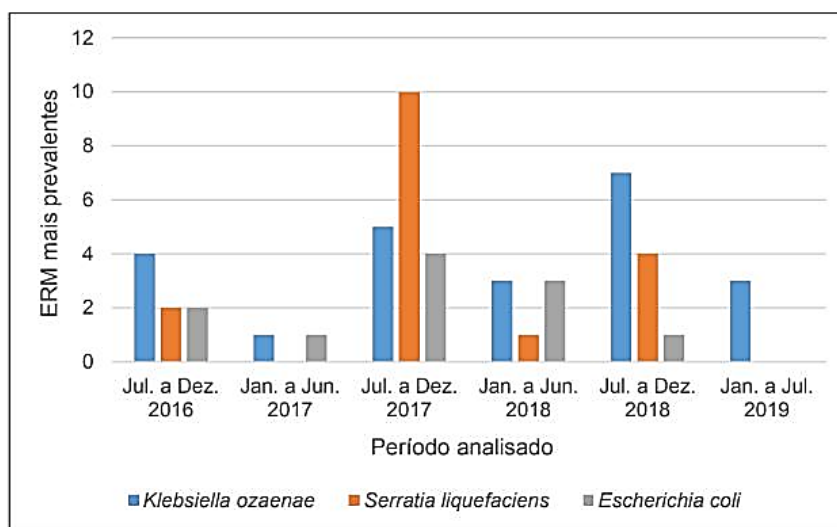
Fonte: Autor (2020)

Dos 55 pacientes, 12 apresentaram duas ou mais enterobactérias, por isso, foram encontradas 70 no total. É possível verificar que os três microrganismos mais prevalentes foram *Klebsiella ozaenae* (23/70), *Serratia liquefaciens* (17/70) e *Escherichia coli* (11/70), representando 73% do total das IRAS.

O Meropenem é o único antibiótico da classe dos carbapenêmicos utilizado no hospital FHSTE. De acordo com o setor da CCIH, a seleção e padronização do Meropenem dentre os outros carbapenêmicos ocorreu em função do perfil de resistência das bactérias do hospital em períodos anteriores ao presente estudo, visando a promoção da racionalização da antibioticoterapia. A partir disso, a resistência das três ERM predominantes foi calculada a partir do número de isolamentos das mesmas, como demonstrado, previamente, na Tabela 01. Portanto, a resistência de *Klebsiella ozaenae*, *Serratia liquefaciens* e *Escherichia coli* frente ao Meropenem foi de 32,9%, 24,3% e 15,7%, respectivamente.

Quanto ao perfil de ocorrência das ERM mais prevalentes, a figura 1 aponta, entre julho de 2016 a julho de 2019, qual enterobactéria foi mais predominante em cada período de tempo.

**Figura 1** - Ocorrência das ERM mais prevalentes entre julho de 2016 a julho de 2019.



Fonte: Autor (2020).

É possível destacar que *Serratia liquefaciens* e *Escherichia coli* tiveram seus picos entre julho à dezembro de 2017, enquanto que *Klebsiella ozaenae* apareceu com maior predominância entre julho a dezembro de 2018.

Dos 55 pacientes que apresentaram ERM, 22 eram do sexo feminino e 33 do sexo masculino. A distribuição das 70 ERM de acordo com o sexo dos pacientes ocorreu da seguinte

forma: 41/70 casos do sexo masculino e 29/70 do sexo feminino (Tabela 2).

**Tabela 2** - Distribuição das ERM isoladas por sexo.

Sexo	ERM	%	Enterobactérias	Nº de isolados	%
Masculino	41	58,6	<i>Serratia liquefaciens</i>	13	31,7%
			<i>Klebsiella ozaenae</i>	11	26,8%
			<i>Escherichia coli</i>	5	12,2%
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	9,8%
			<i>Klebsiella aerogenes</i>	3	7,4%
			<i>Serratia marcescens</i>	2	4,9%
			<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2,4%
			<i>Enterobacter gergoviae</i>	1	2,4%
			<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,4%
			Feminino	29	41,4
<i>Escherichia coli</i>	6	20,7%			
<i>Serratia liquefaciens</i>	4	13,8%			
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2	6,9%			
<i>Klebsiella sp</i>	2	6,9%			
<i>Serratia marcescens</i>	2	6,9%			
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	3,4%			

Fonte: Autor (2020).

Verificou-se que, nos pacientes do sexo masculino, houve predominância de *Serratia liquefaciens*, seguido de *Klebsiella ozaenae*. Já, nas mulheres, *Klebsiella ozaenae* foi a mais prevalente.

A idade dos pacientes analisados variou de 19 a 90 anos. As mulheres tinham idade compreendida na faixa etária dos 22 a 90 anos e 50% delas tinham mais de 60 anos. Entre os homens, a idade variou entre 19 e 89 anos e 63,6% deles tinham idade superior a 60 anos. Sendo assim, a faixa etária em que houve um maior isolamento de ERM neste estudo foi de 60

anos ou mais. Isso pode ser explicado pelo fato do indivíduo idoso estar mais vulnerável às infecções devido a alterações fisiológicas da senilidade e pelos idosos representarem a maior parte dos pacientes internados em UTI. (FREITAS, 2018)

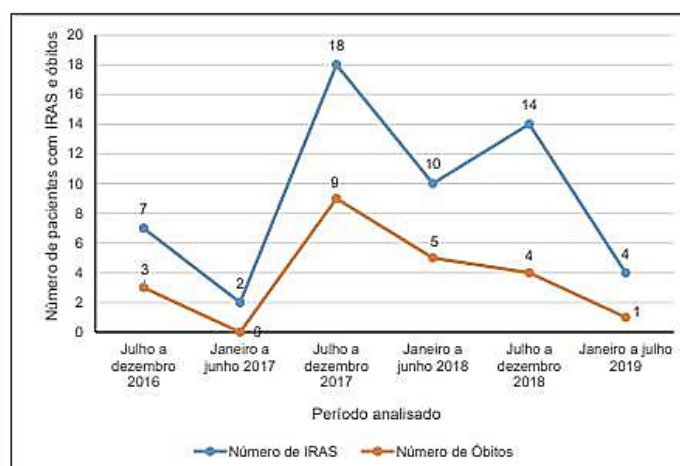
No que se refere às amostras utilizadas para a realização das culturas, 85,4% delas eram aspirados traqueais, representando o maior sítio de isolamento das ERM. As outras amostras utilizadas foram escarro, urina, sangue, secreção anal, vaginal e cervical, líquido pleural, ponta de flebotomia, líquido abdominal e abscesso de coxa. Ressalta-se que, para um mesmo paciente, testou-se mais do que um tipo de amostra.

Diversas pesquisas apontam que a realização de procedimentos invasivos é um fator de risco para o desenvolvimento de infecções. No presente estudo, todos os pacientes analisados foram submetidos a um ou mais dispositivos invasivos em determinado período de sua internação na UTI, sendo ventilação mecânica (96,4%), sonda vesical de demora (90,9%) e cateter venoso central (83,6%) os mais prevalentes. Além disso, 56,4% dos internados passaram por procedimento cirúrgico.

Quanto ao tempo de internação, 66,6% dos pacientes que apresentaram duas ou mais enterobactérias no resultado de suas culturas, estiveram internados por, no mínimo, 27 dias, apontando para uma possível correlação entre o isolamento de ERC com o prolongamento da internação.

No que concerne ao desfecho clínico dos pacientes, foram relatados 22 (40%) óbitos durante os 3 anos analisados, sendo que 14 pacientes eram do sexo masculino e 8 do sexo feminino. Na está representado o número de pacientes com IRAS e o número de óbitos.

**Figura 2** - Correlação de pacientes com IRAS e óbitos no período analisado.



Fonte: Autor (2020).



No gráfico acima, o número de infecções hospitalares e o número de óbitos foram avaliados de 6 em 6 meses. É possível observar que o pico de infecções hospitalares por ERM e óbitos ocorreu entre julho de 2017 a junho de 2018, onde 50% dos pacientes com infecção foram a óbito. Entretanto, o gráfico mostra que entre julho a dezembro de 2018 houve grande redução de óbitos em comparação ao número de casos de infecção, que continuou com um alto número. Em 2019, observa-se redução drástica nas infecções, assim como uma redução dos óbitos.

## Discussão

No que se refere ao gênero das enterobactérias, diversos estudos se mostraram semelhantes com os resultados encontrados. Silva (2008), aponta que a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp*, *Serratia marcescens* e *Enterobacter sp* são os gêneros mais clinicamente relevantes em ambientes hospitalares. Isso é respaldado por dados da *National Healthcare Safety Network*, destacando *Klebsiella* como um dos principais patógenos nosocomiais. (HIDRON *et al.*, 2008). A Anvisa (2013), também confirma a predominância de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* e *Enterobacter spp.* em infecções hospitalares.

Em relação à espécie das enterobactérias, no presente estudo *Klebsiella ozaenae* foi o microrganismo predominante, em contrapartida, pesquisas de Lorenzoni (2017) e Freitas (2018) relatam *Klebsiella pneumoniae* como a ERC predominante, com 95,7%, 54,46% e 49,1%, respectivamente. Neste estudo, *Serratia liquefaciens* foi a segunda enterobactéria mais prevalente, divergindo do estudo de Kim *et al.*, (2015), em que mencionam que a bactéria do gênero *Serratia* predominante em infecções nosocomiais em UTIs é a *S. marcescens*, citando a *S. liquefaciens* como de ocorrência mais rara.

As três principais enterobactérias identificadas têm diferentes associações clínicas: *Klebsiella spp* com pneumonia hospitalar, *Escherichia coli* com infecções do trato urinário e *Serratia* do trato urinário e respiratório. (CASELLAS, 211). Todas as enterobactérias estão associadas a infecções de corrente sanguínea e intra-abdominais. (PATERSON, 2006). *Escherichia coli* foi a sétima causa mais comum de infecções de corrente sanguínea primária em UTIs (relacionada a cateter venoso central - CVC) e no Brasil. (ANVISA, 2014).

Em pesquisa realizada por Lavagnoli (2017), foi estatisticamente significativa a correlação entre a realização de procedimento cirúrgico e o isolamento de ERC, apontando um possível risco nove vezes maior de ter amostras positivas de ERC para os pacientes submetidos a esse procedimento. (RODRIGUES *et al.*, 2018).

No estudo realizado por Lavagnoli (2017), houve associação estatisticamente significativa entre o período de internação e o isolamento de ERC, onde, para cada dia a menos de hospitalização, a redução no risco de se isolar uma ERC foi de 6,6%. Os resultados de Lavagnoli (2017) mostram que, independentemente da enterobactéria isolada e do tipo de infecção, o tempo de internação e a submissão a procedimento cirúrgico aumentam a probabilidade de infecção por ERC.

De acordo com a CCIH da FHSTE, a expressiva redução nas infecções justifica-se por um conjunto de ações para prevenção de infecções que começaram a ser colocadas em prática em dezembro de 2017. Em parceria com o Ministério da Saúde e as entidades de saúde portadoras do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social na Área de Saúde (CEBAS-Saúde) de excelência reconhecida, a FHSTE foi selecionada a participar do “Projeto Colaborativa Melhorando a Segurança do Paciente em Larga Escala no Brasil”, projeto este que visava reduzir as IRAS em 50% em 36 meses em Unidades de Terapia Intensiva.

Os resultados da pesquisa evidenciam uma redução significativa de infecções, importância da colaboração entre os profissionais de saúde e a CCIH. Destaca-se a necessidade contínua de ações proativas para aprimorar o cuidado ao paciente. A adesão dos profissionais de saúde a programas de prevenção, especialmente em UTIs, é crucial para mitigar as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e seus impactos financeiros, tempo de internação e morbimortalidade.

## **Conclusões**

O estudo identificou *Klebsiella ozaenae*, *Serratia liquefaciens* e *Escherichia coli* como os principais microrganismos da família *Enterobacteriaceae* resistentes ao Meropenem em pacientes de UTI. A resistência destes frente ao Meropenem foi de 32,9%, 24,3% e 15,7%, respectivamente. Observou-se maior prevalência de *Serratia liquefaciens* em pacientes do sexo masculino e de *Klebsiella ozaenae* em pacientes do sexo feminino, especialmente em pacientes com 60 anos ou mais. Todos os pacientes foram submetidos a dispositivos invasivos, e o tempo de internação mais longo foi associado ao isolamento de microrganismos resistentes. 40% dos pacientes foram a óbito, principalmente homens. A implementação de medidas preventivas pela CCIH resultou em uma redução significativa das infecções hospitalares, destacando a importância do controle de infecções e do envolvimento dos profissionais de saúde.

## **Referências**



ABBOTT, S.L. Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and other Enterobacteriaceae. In: VERSALOVIE, J.; CARROLL, K.C.; FUNKE, G.; JORGENSEN, J.H.; LANDRY, M.L.; WARNOCK DW editors. **Manual of Clinical Microbiology**. Washington: 10th edition, ASM Press, 2011.

ALVES, P. H. **Atividade da Polomixina B isoladamente e em combinação com tigeciclina, Meropenem e Ertapenem frente a isolados de Enterobacter sp. Resistentes aos carbapenêmicos**. 2016. 65 f. Dissertação (Pós-graduação em Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Boletim informativo da rede nacional de monitoramento da resistência microbiana em serviços de saúde –rede RM: resistência microbiana em IPCSL relacionada a CVC em UTI (2012)**, Brasília, n. 7, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota técnica nº 1 / 2013 – **Medidas de prevenção e controle de infecções por bactérias multirresistentes**, 2013.

BOYLE, D. P., ZEMBOWER, T. R. Epidemiology and Management of Emerging DrugResistant Gram-Negative Bacteria: Extended-Spectrum Beta-Lactamases and Beyond. **Urol. Clin. North Am.**, p. 493-505, 2015.

CAG, Y. *et al.* Resistance mechanisms. **Ann. Transl. Med.**, v. 4, n. 17, p. 326–333, 2016.  
CASELLAS, J. M. Resistencia a los Antibacterianos en América Latina: Consecuencias para la infectología. **Rev. Panam. Salud Publica**, p. 519-528, 2011.

COSTA, A. L. P. da.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

ESHETIE, S. *et al.* Multidrug Resistant and Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae among Patients with Urinary Tract Infection at Referral Hospital, Northwest Ethiopia. **Antimicrob. Resist. Infect Control**, p. 1-8, 2015.

FREITAS, A. S. **Perfil epidemiológico de Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenêmicos e de Enterococcus spp. resistentes à vancomicina isolados de cultura de vigilância, em um hospital terciário de Fortaleza, Ceará**. 2018. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) –Universidade Federal do Ceará, 2018.

HIDRON, A. I. *et al.* NHSN annual update: antimicrobial resistant pathogens associated with healthcare associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare safety Network at Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. **Infect Control Hosp. Epidemiol**, v. 29, p. 996-1011, 2008.

KIM, S. B. *et al.* Risk Factors for Mortality in Patients with Serratia marcescens Bacteremia. **Yonsei Medical Journal**, v. 56, n. 2, p. 348-354, 2015.

LAVAGNOLI, L. S. *et al.* Factors associated with acquisition of carbapenem-resistant



Enterobacteriaceae. Rev. **Latino-Am. Enfermagem**, p. 1-7, 2017.

LORENZONI, V. V. *et al.* Avaliação de Enterobacteriaceae resistente a carbapenem em um hospital de referência de nível superior no Rio Grande do Sul, Brasil. Rev. **Soc. Bras. Med. Trop**, v. 50, n. 5, p. 685-688, 2017.

NORDMANN, P.; NAAS, T.; POIREL, L.; Global spread of Carbapenemaseproducing Enterobacteriaceae. **Emerg Infect Dis**, p. 1791-1798, 2011.

O'NEILL, J. Antimicrobial Resistance: Tackli Nations. **Review on Antimicrobial Resistance**, 2014.

PATERSON, D. L. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae. **Am J Med**, p. 20-70, 2006.

ROCHA, I. V. *et al.* Resistência de bactérias isoladas em equipamentos em unidade de terapia intensiva. **Acta Paul Enferm**, p. 433-439, 2015.

RODRIGUES, T. S. *et al.* Resistência bacterina á antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrada. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, p. 1-17, 2018.

SANTOS, D. V. A. dos. *et al.* Antibióticos através da abordagem do mecanismo de resistência bacteriana. **Revista Ciência Atual**, v. 11, n. 1, p. 2-14, 2018.

VARGAS-ALZATE, C. A. High excess costs of infections caused by carbapenemresistant Gram-negative bacilli in an endemic region. **Int. J. Antimicrob. Agents**, v. 51, n. 4, p. 601–607, 2018.





## UMA ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA SOBRE O MODELO DAS PLANÁRIAS

**Karina Mara Carus<sup>1</sup>; Alessandro Berria<sup>2</sup>; Alexandre Umpierrez Amaral<sup>2</sup>; Itamar Luís Gonçalves<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus Erechim. Endereço: Avenida Pederobba, casa, 31, Jacutinga-RS, 99730-000. E-mail: karinamcarus@hotmail.com

<sup>2</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus Erechim.

### RESUMO

As planárias são um modelo animal emergente útil para o estudo da regeneração, realização de ensaios toxicológicos e estudo dos efeitos de drogas de abuso. Planárias são organismos acelomados, triploblásticos, não segmentados e bilateralmente simétricos, conhecidos principalmente por seu amplo poder de regenerar um organismo completo a partir de um pequeno fragmento de seu corpo. Considerando que investigações com planárias se encontram em crescimento, por esse motivo, esse estudo teve como objetivo realizar uma análise bibliométrica sobre o tema. Foram exportados registros da base de dados *Web of Science* sobre planárias. Os arquivos *txt* foram carregados no VOSviewer e os dados relacionados a países, revistas e termos que mais aparecem nos resumos das publicações foram avaliados. Os dados de 2.135 artigos, envolvendo 72 países publicados em 563 periódicos foram analisados, sendo que Estados Unidos e Japão foram os países que mais publicaram sobre esse tema e a revista que mais publicou sobre as planárias foi a *Hydrobiologia*, e em sequência se enquadra a revista *Developmental Biology*. Os resultados obtidos no presente trabalho mostram uma tendência crescente de publicações e fornecem um panorama sobre as pesquisas relacionadas a esses invertebrados, podendo direcionar novas pesquisas.

**Palavras-chave:** planárias; análise bibliométrica; produção científica.

### Introdução

As planárias são pequenos animais invertebrados e achatados dorso-ventralmente que têm o corpo coberto por uma epiderme unilaminar, ciliada e glandular (RUPPERT *et al.*, 2005), pertencentes ao filo dos Platyelminthes (Classe Turbellaria, Ordem Tricladida), sendo que elas podem ser aquáticas (de água doce) ou terrestres. Além de serem excelentes modelos para a compreensão de processos biológicos comuns, são também de fácil manejo e baixo custo para realização de experimentos científicos (FARIA, 2021).

São animais triblásticos, ou seja, não possuem celoma, mas possuem simetria bilateral, pois o corpo é igual tanto no lado esquerdo quanto no lado direito, e não possuem protostômio (blastóporo que dá origem à boca). O sistema nervoso dos platelmintos é ganglionar, e é o primeiro sistema nervoso do reino animal a apresentar um processo de cefalização, isto quer dizer que possuem na região da cabeça algumas estruturas nervosas, possuem um cérebro bilobado, duas cordas nervosas ventrais longitudinais com várias



funções e domínios estruturais molecularmente definidos e também um par de ocelos que tem apenas capacidade de reconhecer diferenças de intensidade luminosa (FARIA, 2021).

Esse animal possui uma cavidade gastrovascular ramificada, formada apenas pela boca, esôfago e intestino rudimentar, onde o caminho percorrido pelo alimento é o inverso do caminho feito pelos dejetos. Na região ventral encontra-se a boca e uma faringe protátil (exteriorizada) usada tanto para ingestão quanto para a egestão, não apresentam sistema circulatório pelo fato de que possuem os protonefrídios para a secreção, pois a cavidade gastrovascular tem como função a digestão e o transporte de nutrientes (RUPPERT *et al.*, 2005).

Com relação à alimentação as planárias são seres principalmente carnívoros e predam vertebrados, como larvas, lesmas, anelídeos e protozoários, já em laboratório as planárias geralmente são alimentadas com pedaços de fígado bovino cru. Muitos estudos comprovam que as planárias em jejum prolongado têm seu tamanho reduzido e regressão dos órgãos reprodutores, com a sua alimentação restituída ela pode se recuperar e voltar ao seu tamanho original (MORGAN, 1898).

As planárias são animais hermafroditas que se podem reproduzir sexualmente, com fecundação interna, ou assexuadamente (FARIA, 2021). Na reprodução sexuada ocorre a fecundação cruzada, onde dois animais trocam gametas. O desenvolvimento dos ovos fecundados é direto, estes ovos, juntamente com gotículas de vitelo, são envolvidos por uma cápsula (RUPPERT *et al.*, 2005). Já algumas espécies se reproduzem assexuadamente utilizando sua capacidade de regeneração por bipartição (divisão do corpo em duas partes iguais).

As planárias têm uma capacidade incomparável de regeneração, o que lhes permite se regenerarem completamente quando cortadas transversal ou longitudinalmente e até mesmo em pequenos fragmentos (MORGAN, 1898). Elas regeneram um indivíduo completo a partir de qualquer fragmento do seu corpo devido à existência de células-tronco, os chamados, neoblastos. Embora esses organismos tenham grande potencial de regeneração, diversos fatores podem causar sua morte, como produtos químicos na água, nutrição inadequada, predadores e falta de umidade (JUNG, 2022). Sendo assim, o trabalho de pesquisa visa estudar as aplicações de planárias para estudos científicos.

Considerando a crescente produção científica envolvendo planárias abordando sua regeneração e uso em ensaios farmacológicos e toxicológicos, este estudo consiste em uma primeira análise bibliométrica sobre estes organismos.

## Material e Métodos

Foi utilizada a base de dados Web of Science como fonte de busca sobre as planárias. Foram utilizados os seguintes termos “*Planarian. Planarians. Girardia tigrina. Girardia spp. Girardia sp. Dugesia tigrina. Dugesia sp. Dugesia spp. G. tigrina. D. tigrina. Schmidtea mediterranea. S. mediterranea. Schmidtea spp. Schmidtea sp. Dugesia dorotocephala. Phagocata morgani. Phagocata gracilis. Phagocata sp. Phagocata spp. Phagocata. Polycelis. Polycelis sp. Polycelis spp. Dugesia japonica. Girardia. Schmidtea*”. Foram incluídos artigos com essas palavras no título, com o objetivo de excluir publicações inespecíficas relacionadas ao tema. A pesquisa incluiu artigos sobre o tema até o ano de 2023, todas as áreas do conhecimento, todos os países, artigos originais e de revisão, sendo que outras categorias de publicação foram excluídas.

Os resultados foram exportados da *Web of Science* como arquivo *txt* separado por tabulações e carregado no programa VOSviewer (VAN ECK; WALTMAN, 2010) para a construção de redes bibliométricas e investigação das tendências em publicações e citações.

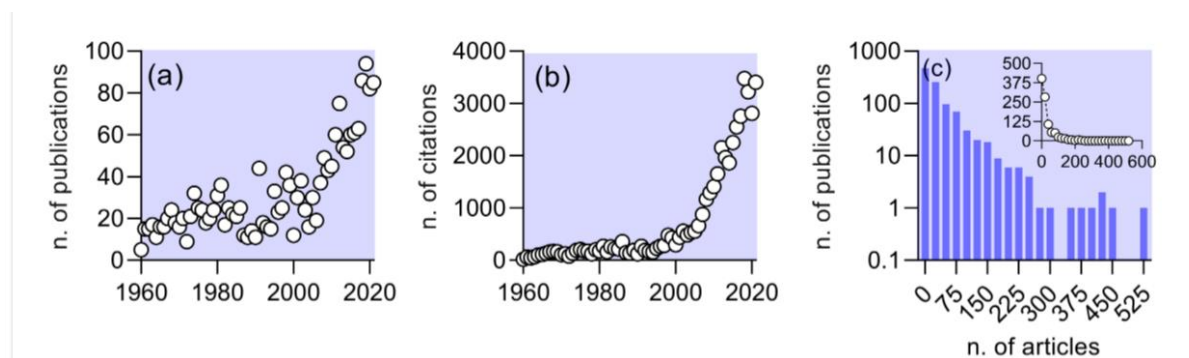
## Resultados e Discussões

A análise dos dados bibliométricos permite que uma grande quantidade de informações bibliográficas seja analisada rapidamente, assim como a obtenção de representações gráficas da produção científica. Foram analisados dados de 2.135 artigos de 72 países publicados em 563 periódicos.

### *Produção científica*

A Figura 1 representa em (a) o crescimento no número de publicações em (b) o crescimento no número de citações e em (c) a relação entre o número de publicações e número de artigos. Pode ser observada uma ascensão no número de artigos e de citações, principalmente de 2000 a 2020. Conforme pode ser observado da Figura 1c, existe uma assimetria na distribuição das citações dos artigos, de forma que apenas 6 publicações receberam mais de 350 citações. Os artigos mais citados são sobre regeneração, sendo os três principais: REDDIEN; SÁNCHEZ ALVARADO, 2004; REDDIEN *et al.*, 2005; WAGNER *et al.*, 2005.

**Figura 1** - Produção científica sobre planárias. Em (a), o número de publicações é representado, em (b), o número de citações é apresentado, e em (c), a distribuição dessas citações em todos os artigos é ilustrada usando uma escala logarítmica. A parte superior da Figura (c) exhibe a mesma análise sem o uso de uma escala logarítmica.

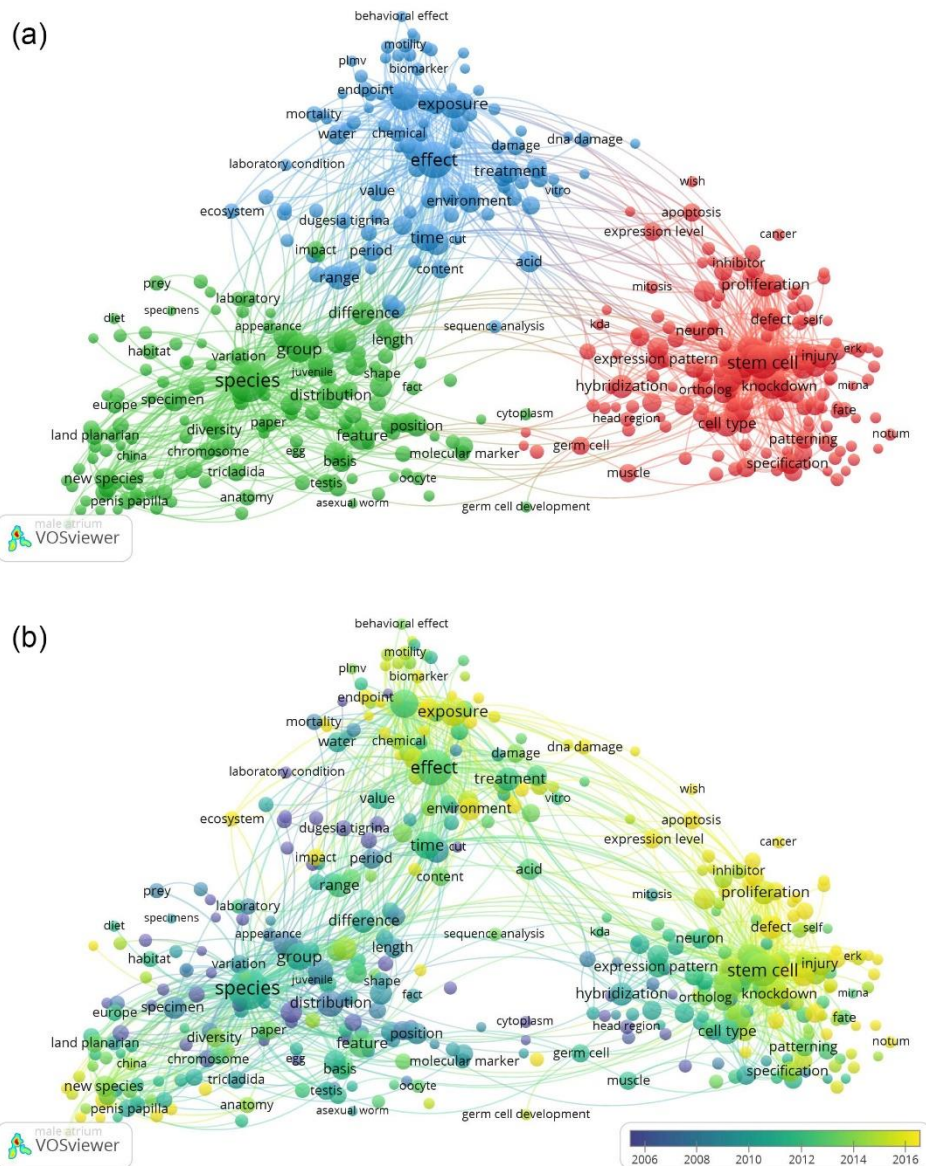


Fonte: O próprio autor (2023).

#### *Análise dos resumos dos artigos*

A Figura 2 foi construída utilizando uma análise baseada em resumos e empregou termos que apareceram pelo menos 10 vezes nos resumos das 2.135 publicações. Três principais áreas de pesquisa podem ser identificadas: zoologia e taxonomia (em verde à esquerda), comportamento e toxicologia (em azul na parte superior) e regeneração e biologia celular (em vermelho à direita) - Figura 2a. Quando o mesmo mapa é representado usando uma escala de cores baseada no ano de publicação, pode-se observar que as áreas relacionadas à regeneração e biologia celular e ao comportamento e toxicologia são as mais recentes (Figura 2b). Apesar do surgimento de investigações toxicológicas e comportamentais envolvendo planárias, a regeneração tem recebido a maior atenção da comunidade científica. As planárias são organismos únicos devido às suas notáveis habilidades regenerativas quando partes de seus corpos são perdidas (WAGNER *et al.*, 2005).

**Figura 2** - Relação dos temas mais frequentes nos resumos de artigos sobre as planárias. Em (a), termos são agrupados segundo as principais áreas de pesquisa, e em (b), o ano de publicação referente às principais áreas de pesquisa é apresentado em uma escala de cores.



Fonte: O próprio autor (2023).

### *Análise de contribuição entre países*

A contribuição de diferentes países no estudo sobre as planárias foi investigada utilizando a análise de coautoria. Como pode ser observado na Tabela 1 e Figura 3, os Estados Unidos é o país que mais publicou artigos sobre as planárias (435 documentos com 18.461 citações). O Japão ficou em segundo lugar no número de publicações (216 documentos com 7.526 citações), seguido pela China (180 documentos com 1.141 citações).

Um indicador do impacto da publicação no campo do conhecimento é o número de citações/documentos. Esses dados estão especificados na Tabela 1, que cita os 10 países que mais publicaram durante o período analisado.

**Tabela 1** - Países com maior número de produções científicas relacionadas a planárias.

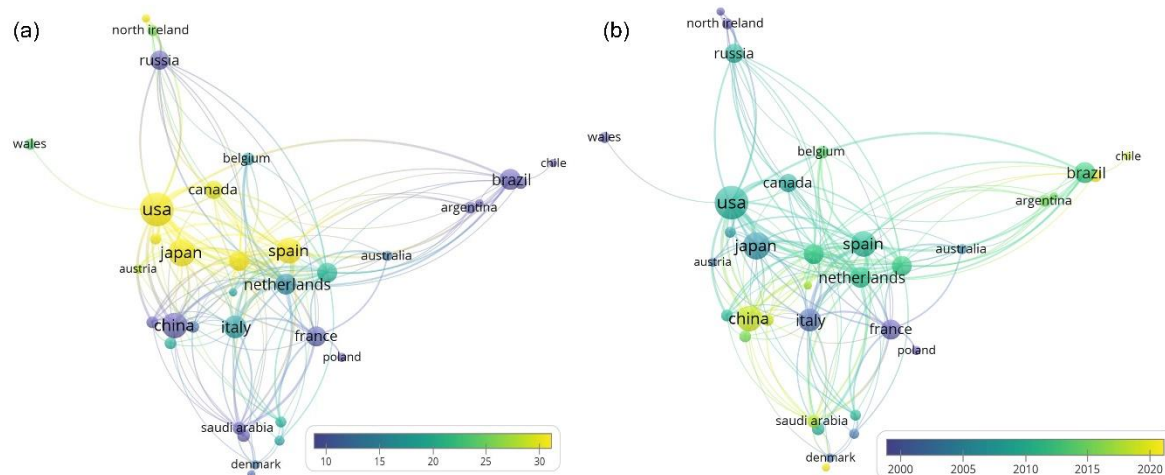
	País	Documentos	Citações	cit/doc	Força total de Relação
1	EUA	435	18461	42,44	119
2	Japão	216	7526	34,84	44
3	China	180	1141	6,34	41
4	Espanha	176	5768	32,77	133
5	Itália	133	2199	16,53	61
6	Brasil	94	915	9,73	36
7	Países Baixos	91	1406	15,45	112
8	Inglaterra	87	1702	19,56	70
9	Alemanha	85	3205	37,71	90
10	França	79	853	10,8	40

Fonte: O próprio autor (2023).

Para a construção da Figura 3a, cinco foi definido como o limite mínimo de documentos publicados pelo país. Assim, dos 72 países, 35 atenderam a este critério e estão representados na Figura 3. A escala de cores da Figura 3a representa na cor amarelo os países com maior número de citações, já a cor azul estará representando países com menor número de citações. Na Figura 3b está representado o ano em que os países publicaram mais artigos, sendo que a coloração amarela os países que publicaram mais recentemente e a coloração azul representa os países com publicações mais antigas. Pode ser observado nas duas figuras a espessura das linhas que indica o nível de conexão entre os países, onde pode-se observar que Japão, Estados Unidos e Espanha têm maior quantidade de publicações integradas. Isso ainda pode ser evidenciado pela força total de publicações, sendo que a Espanha em quarto

lugar, é a que apresenta maior número de publicações como coautores em conjunto com outros países.

**Figura 3** - Relação de países que mais publicaram artigos sobre planárias. Em (a), os países com maior número de artigos publicados estão representados, e em (b), o ano em que os países publicaram mais artigos é apresentado.



Fonte: O próprio autor (2023).

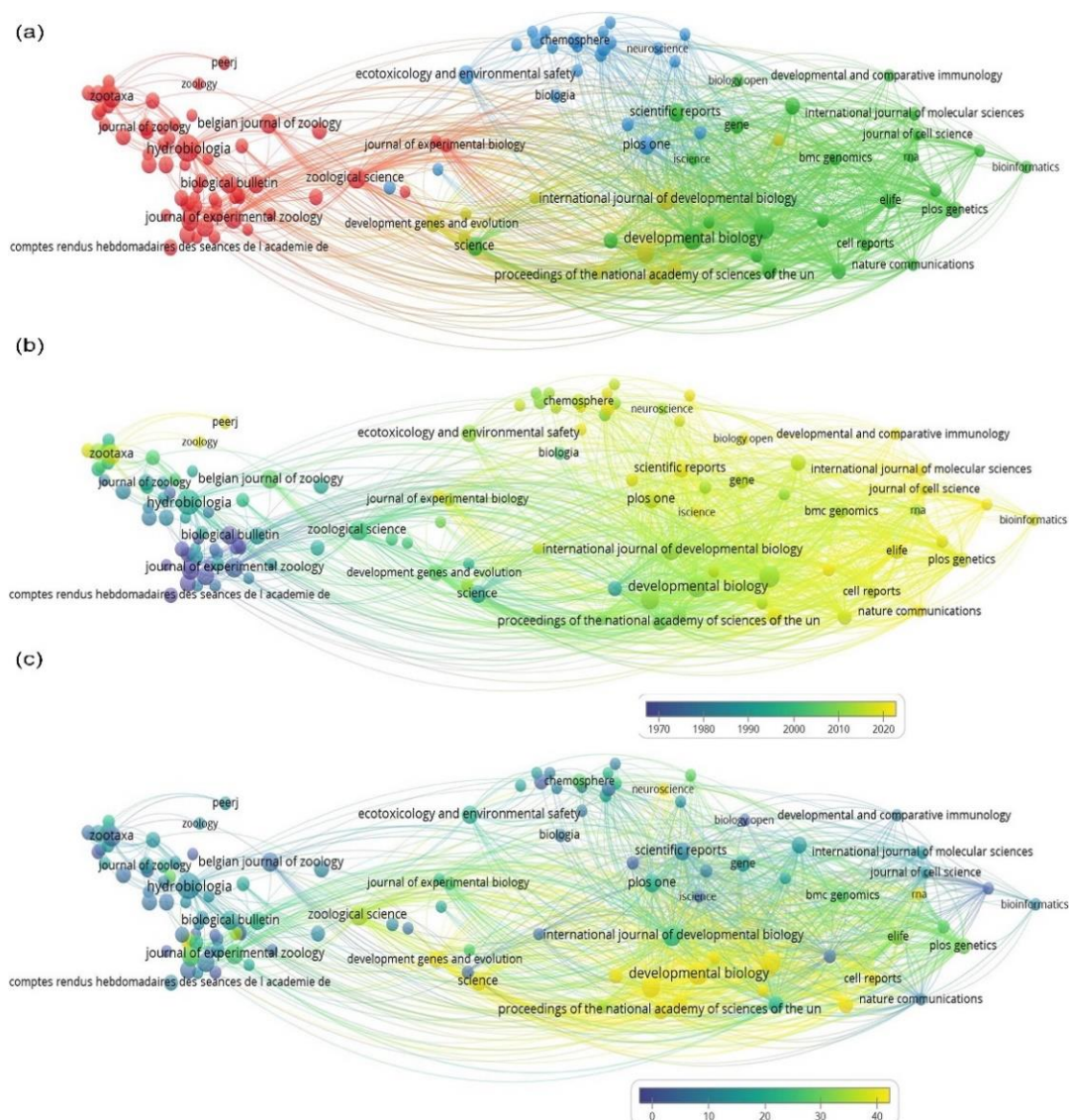
### *Periódicos que publicam sobre planárias*

A relação entre os periódicos que publicaram sobre as planárias foi analisada através do acoplamento bibliográfico. Essa medida de associação ocorre quando duas obras referem uma terceira obra em comum (GAZNI; DIDEGAH, 2016). No total, os artigos analisados foram publicados em 563 revistas. Após ter definido um limite de cinco acoplamentos, os 2.135 artigos foram distribuídos em 123 periódicos e parte deles está representada na Figura 4. Na Figura 4a, o tamanho do círculo refere-se ao número de publicações dos periódicos. Foi possível identificar 3 grandes áreas, onde a cor vermelha representa revistas relacionadas com zoologia e taxonomia, a cor verde representando periódicos que publicam sobre regeneração e biologia molecular e a cor azul, representa revistas que publicam sobre comportamento e toxicologia. Analisando estes dados percebe-se que a área da regeneração e biologia molecular é muito mais citada e recente.

A Figura 4b, utiliza uma escala de cores de acordo com os anos em que mais foram publicados artigos. Pode-se observar que publicações em periódicos relacionados com

biologia molecular e com biologia do desenvolvimento são mais recentes. Por sua vez, a Figura 4c mostra que essas mesmas revistas relacionadas com biologia molecular e desenvolvimento, são as com maior número de citações por documento.

**Figura 4** - Relação entre os periódicos que mais publicam sobre as planárias. Em (a), os periódicos são divididos em *clusters*, em (b), o ano em que os periódicos mais publicaram os artigos é apresentado, e em (c), o número de citações relacionadas aos periódicos é descrito.



Fonte: O próprio autor (2023).





Na Tabela 2 é apresentada uma lista dos 10 periódicos mais produtivos sobre as planárias com maior número de publicações por periódico. A revista Development aquele que possui a maior força total de relação, que representa um grande acervo de acoplamentos bibliográficos.

**Tabela 2** - Periódicos com produção científica mais expressiva sobre as planárias.

Periódicos	Docum entos	Citações	cit/doc	Força total de Relação
1 Hydrobiologia	86	986	11,47	11793
2 Developmental Biology	50	3162	63,24	75684
3 Development	49	3427	69,93	86257
4 International Journal of Developmental Biology	35	794	22,68	44106
5 Zoological Science	33	1130	34,25	14277
6 Journal of Experimental Zoology	32	826	25,81	9752
7 Development Growth & Differentiation	31	1386	44,70	39607
8 Zootaxa	29	145	5,00	3964
9 Journal of Embryology and Experimental Morphology	28	723	25,82	5022
1 Comptes Rendus Hebdomadaires des 0 Seances de l'Academie des Sciences Serie D	27	1112	41,18	972

Fonte: O próprio autor (2023).

### Conclusões

Existe uma tendência crescente na publicação de artigos relacionados com planárias. Os Estados Unidos e Japão lideram as pesquisas relacionadas a quantidade de artigos publicados. A revista que mais publicou sobre as planárias foi a Hydrobiologia, e em sequência se enquadra a revista Developmental Biology, estando esta última entre as mais



citadas. Essas análises podem fornecer uma visão geral aos acadêmicos sobre as pesquisas relacionadas aos seres, podendo assim, direcionar novas investigações.

## Referências

BOYACK, K.W.; KLAVANS, R. Co-citation analysis, bibliographic coupling, and direct citation: Which citation approach represents the research front most accurately? **Journal of the American Society for information Science and Technology**, v. 61, n. 12, p. 2389-2404, 2010.

CEBRIÀ, F. Regenerating the central nervous system: how easy for planarians! **Development Genes and Evolution**, v. 217, n. 11-12, p. 733-748, 2007.

ELLIOTT, S. A.; SÁNCHEZ ALVARADO, A. The history and enduring contributions of planarians to the study of animal regeneration. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology**, v. 2, n. 3, p. 301–326, 2012.

FARIA, H. F. Planária. **Revista de Ciência Elementar**, v. 9, n. 1, 2021.

HAGSTROM, D. *et al.* Freshwater Planarians as an Alternative Animal Model for Neurotoxicology. **Toxicological Sciences**, v. 147, n. 1, p. 270-285, 2015.

JUNG, Márcia S.; COPETTI, Camila M.; SILVA, José Antonio Gonzalez da; e outros. Macroinvertebrados bentônicos em nascentes de água. Editora Unijuí, 2022. *E-book*. ISBN 9788541903400. Disponível em:  
<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788541903400/>

MORGAN T. H. Experimental studies of the regeneration of *Planaria maculata*. *Arch Entw Mech Org* 7: 364-397, 1898. in: NEWMARK, P. A. & ALVARADO, A. S. Not your father's planarian: a classic model enters the era of functional genomics. **Nature reviews**, 3: 210-220

PECHENIK, Jan A. *Biologia dos invertebrados*. McGraw Hill education: Grupo A. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555813/>

REDDIEN, P.W.; Sánchez Alvarado, A. Fundamentals of planarian regeneration. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 20, n. 1, p. 725–757, 2004.

REDDIEN, P.W.; Oviedo, N.J.; Jennings, J.R.; Jenkin, J.C.; Sánchez Alvarado, A. Smedwi-2 is a piwi-like protein that regulates planarian stem cells. **Science (New York, N.Y.)**, v. 310, n. 5752, p. 1327–1330, 2005.

RUPPERT, E. E., FOX, R. S. & BARNES, R. D. *Zoologia dos invertebrados*, 7th ed. Editora Roca, 2020.

SATO, K. *et al.* Identification and origin of the germline stem cells as revealed by the expression of nanos-related gene in planarians. **Development, Growth and Differentiation**, v. 48, n.9, p.615-628, 2006.



SCHAEFFER, D. J. Planarians as a model system for in Vivo Tumorigenesis Studies. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 25, n. 1, p. 1-18, 1993.

SCIMONE, M. L. *et al.* A regulatory program for excretory system regeneration in planarians. **Development**, v. 138, n. 20, p. 4387-4398, 2011.

VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L. **VOSviewer manual**. Universidade de Leiden, 2010.

WAGNER, D.E.; Wang, I.E.; Reddien, P.W. Clonogenic neoblasts are pluripotent adult stem cells that underlie planarian regeneration. **Science (New York, N.Y.)**, v. 332, n. 6031, p. 811-816, 2011.

GAZNI, A.; DIDEGAH, F. The relationship between authors bibliographic coupling and citation exchange: analyzing disciplinary differences. **Scientometrics**, v. 107, n. 2, p. 609-626, 2016.



## **ABORDAGENS BIOTECNOLÓGICAS PARA OBTENÇÃO DE METABÓLITOS ATIVOS**

**Ana Rita Foletto Facchi<sup>1</sup>; Luan Felipe de Bruin<sup>2</sup>; Mateus Lisoski<sup>2</sup>; Valentina de Aguiar Pedott<sup>2</sup>; Juliana Roman<sup>2</sup>; Juliana Steffens<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Estudante do curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. anarita.facchi@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil.

### **RESUMO**

Por longo tempo, medicamentos e substâncias naturais estiveram estreitamente associados, através do uso tanto de medicamentos convencionais quanto de remédios de origem natural. Em resumo, os metabólitos ativos presentes nas plantas, mesmo em pequenas quantidades, desempenham um papel crucial na indústria farmacêutica, sendo responsáveis pelos efeitos terapêuticos de numerosos medicamentos utilizados na atualidade. O objetivo desta pesquisa consistiu em realizar uma revisão bibliográfica acerca das abordagens biotecnológicas para a obtenção de metabólitos ativos. Para alcançar esse propósito, foram conduzidas buscas em livros, dissertações, teses, documentários e artigos, utilizando a plataforma Google Acadêmico. A aplicação da biotecnologia na obtenção de metabólitos ativos tem sido amplamente empregada para impulsionar pesquisas voltadas a descobertas inovadoras. A utilização de fungos como fontes precursoras de metabólitos emerge como uma das alternativas mais exploradas, sendo os fungos endofíticos, presentes nos tecidos das próprias plantas, notáveis na literatura. Esses fungos exibem considerável potencial exploratório e econômico, constituindo uma opção viável e sustentável. Portanto, a obtenção de metabólitos ativos assume relevância significativa para a indústria farmacêutica, contribuindo para o desenvolvimento de novos medicamentos que se apresentam como alternativas para o tratamento de diversas doenças.

**Palavras-chave:** metabólitos secundários; fungos endofíticos; produtos naturais; microrganismos.

### **Introdução**

Historicamente, a biotecnologia sempre esteve presente na vida das pessoas, permitindo a obtenção de um grande número de insumos farmacêuticos, no melhoramento genético de plantas e animais, entre outros (COLWELL 2002; EMILIANO *et al.*, 2012). A biotecnologia consiste no emprego de sistemas celulares para o desenvolvimento de produtos e processos de interesse em diversas áreas. Por exemplo, na área da saúde, a biotecnologia apresenta impactos altamente positivos, como no caso do uso de antibióticos e de vacinas (FALEIRO *et al.*, 2011).

Essa diversidade de sistemas é possível e impactada pelo melhoramento genético dos microrganismos utilizados na produção. Dentre estes sistemas, os fungos se destacam, por apresentarem características biotecnológicas importantes (ABREU *et al.*, 2015). Os fungos são organismos extremamente importantes, de grande interesse biotecnológico, utilizados na



produção de produtos fermentados, bebidas alcoólicas, tratamento de efluentes, atuam na produção de enzimas de interesse industrial e na biotransformação. Além disso, contribuem para o equilíbrio do ambiente, degradando restos vegetais e substâncias tóxicas, auxiliando no crescimento e proteção das plantas (DE ABREU *et al.*, 2015).

A partir do metabolismo fúngico, é possível a obtenção de compostos naturais que apresentam diferentes atividades biológicas (RAJASEKARAN, 2008). O metabolismo dos fungos pode ser dividido em metabólitos primários e secundários, onde os primários são pequenas moléculas produzidas ao longo do crescimento vegetativo e os secundários são sintetizados quando o crescimento microbiano está na fase estacionária. Os metabólitos secundários são frequentemente bioativos e apresentam baixa massa molecular. São de grande importância na área da saúde (NIGAM, 2009). A produção de metabólitos ativos é influenciada por condições ambientais, parâmetros de fermentação, tempo, temperatura, pH e nutrientes. Estes compostos possuem atividades antibióticas, antifúngicas, antitumorais, citotóxicas, antivirais, hormonais, imunossupressoras entre outras. Os produtos naturais obtidos de endófitos (fungos) são alcaloides, esteroides, terpenóides, quinonas, ligninas, fenóis e ácidos fenólicos, metabólitos alifáticos, lactonas, flavonoides, peptídeos, entre outras (SPECIAN *et al.*, 2014).

A eficácia biológica, farmacológica e a segurança de vários metabólitos secundários foram verificadas e podem ser usadas como compostos biologicamente ativos para desenvolver novos produtos de importância farmacêutica. Pois, o desenvolvimento de processos biotecnológicos é estimulado pela crescente demanda por metabólitos secundários de alto valor agregado (SIMÕES *et al.*, 2016). Dessa forma, o propósito da pesquisa é encontrar, por meio de uma revisão bibliográfica, as estratégias biotecnológicas utilizadas na obtenção de metabólitos com propriedades ativas na indústria farmacêutica.

## **Material e Métodos**

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica sobre "Abordagens biotecnológicas para obtenção de metabólitos ativos", realizada por meio de pesquisa em sites, livros, periódicos e teses utilizando a plataforma Google Acadêmico. Para ampliar a abrangência na literatura sobre o tema, foram utilizadas palavras-chave associadas ou isoladas na pesquisa, incluindo "biotecnologia", "metabólitos secundários", "biotecnologia de metabólitos ativos", "importância da biotecnologia na farmácia", "importância da biotecnologia" e "importância dos

metabólitos secundários". A busca foi conduzida no período de março de 2023 a junho de 2023, abrangendo trabalhos publicados a partir de 2006.

## **Resultados**

Com base na literatura, os fungos desempenham um papel biotecnológico crucial na produção de metabólitos ativos, especialmente os endofíticos, que são microrganismos encontrados nos tecidos das plantas. Esses fungos possuem um vasto potencial para a síntese de substâncias inovadoras e bioativas. (CHAPLA *et al.*, 2013). A seguir, mencionam-se alguns empregos biotecnológicos voltados à obtenção de metabólitos secundários por meio desses fungos.

## **Discussão**

### **Metabólitos Secundários Produzidos Por Fungos Endofíticos**

Além do emprego de vegetais, a investigação sobre o uso de fungos na síntese de metabólitos bioativos cruciais é extremamente pesquisada e tem sido reconhecida como uma abordagem associada aos princípios da química verde. Os fungos, têm se destacado nas últimas décadas por produzirem moléculas bioativas e servirem como fonte significativa de material genético para a biotecnologia. A comunidade científica tem demonstrado grande interesse por esses microrganismos devido à sua capacidade de produzir produtos metabólicos secundários com potenciais aplicações nas indústrias alimentar e farmacêutica no campo da biotecnologia. Os mecanismos subjacentes à relação endo benefício não estão completamente elucidados, embora se tenha conhecimento de que as interações podem variar entre simbióticas, neutras ou antagônicas. Por meio de suas interações uns com os outros, os microrganismos produzem ou estimulam a produção de metabólitos primários e secundários, que podem fornecer às plantas uma variedade de benefícios, incluindo resistência a estresses abióticos, redução de ataques de herbívoros e insetos e o controle de outros microrganismos (SPECIAN *et al.*, 2014).

Muitas propriedades medicinais de certas plantas podem estar ligadas a metabólitos produzidos endogenamente. Os produtos naturais obtidos em decorrência dos benefícios consistem, em sua maioria, em alcaloides, esteroides, terpenóides, isocumarinas, quinonas, fenilpropanóides, ligninas, ácidos fenóis e fenólicos, metabólitos de alcaloides, citocatalasinas, flavonóides, peptídeos e xantanas. Várias técnicas, reunindo conhecimentos em química, bioquímica, microbiologia e biologia molecular, têm sido utilizadas para aprimorar o uso de microrganismos no isolamento de novos princípios ativos (SPECIAN *et al.*, 2014).



A metagenômica, biologia combinatória e exploração genômica contribuirão para aumentar o número de microrganismos cultiváveis. A biossíntese combinatória usa engenharia genética de vias biossintéticas naturais através do metabolismo de cada organismo, produzindo novos compostos, e combina expressa e deleções de genes através de vetores, gerando variações na estrutura das compostas produzidas (SPECIAN *et al.*, 2014).

Visto que os produtos metabólicos secundários são sintetizados de várias formas e por espécies geneticamente distintas, além das condições ambientais, fatores como tempo, temperatura, pH e nutrientes podem afetar a produção desses produtos durante a fermentação. Assim, fatores ambientais como a disponibilidade de água, nutrientes e salinidade podem alterar o ambiente ao redor dos microrganismos, forçando-os a se adaptar para sobreviver às novas condições. Esse ajuste normalmente resulta na produção de compostos que auxiliam nessa adaptação (SPECIAN *et al.*, 2014).

Os metabólitos podem ser obtidos através do uso de fungos ou através de processos de fermentação que podem ser alimentados continuamente ou não (LOPES, 2011). A síntese microbiana está relacionada ao tipo de microrganismo, às condições do processo e ao tipo de substrato utilizado no processo (SOCCOL *et al.*, 2017). A capacidade de os fungos crescerem em larga escala em fermentadores é um benefício significativo da obtenção de metabólitos fúngicos.

O crescimento de microrganismos pode ser efetuado em cultivo em estado sólido (FES) caracterizando o ambiente com pouca ou nenhuma água livre, importante manter o ambiente úmido o suficiente para o crescimento e manutenção do do microrganismo e seu metabolito (FARINAS, 2015). Para fornecer suporte físico, o substrato deve fornecer macro e micronutrientes essenciais ao seu crescimento e a FES imita o habitat natural dos fungos (SOCCOL *et al.*, 2017), adequado para formação de alguns compostos, como enzimas, produtos do metabolismo secundário, antibióticos e outros (KAPILAN, 2015). A escolha do substrato para o FES é influenciada por uma série de fatores, principalmente custo e disponibilidade (COSTA; TAVARES, 2017).

### **Aplicação Farmacêutica Dos Metabólitos Secundários**

Os fungos endofíticos são fontes de produtos frequentemente naturais que podem agir como antibióticos, inibindo ou matando uma variedade de agentes causadores de doenças nocivas, como bactérias, fungos, vírus e protozoários que humanos e animais. Juntamente com antibióticos, uma variedade de medicamentos de alto valor pode ser criada a partir de células



endoteliais isoladas de uma pequena porção de tecido vegetal, mantendo a produção de compostos vitais para pessoas que sofrem de uma ampla gama de doenças (SPECIAN *et al.*, 2014).

A maioria dos fungos tem vias metabólicas únicas que produzem metabólitos exclusivos de uma espécie, no entanto, há vários fatores que influenciam na produção desses metabólitos. Fármacos importantes como penicilina e estatinas ou substâncias tóxicas como aflatoxinas são resultados de destas vias metabólicas. Devido à produção de metabólitos por outros tipos de fungos endofíticos, como o *Phomopsis*, por exemplo, tem sido o foco principal de alguns estudos; este gênero produz metabólitos secundários biologicamente ricos que combatem vários agentes patogênicos, como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *B. subtilis*, *Micrococcus luteus* e *Candida albicans* (PHAMPHILE *et al.*, 2017).

Muitos agentes biológicos com atividade antimicrobiana já foram isolados da flora, como o composto sordaricina, que possui propriedades antifúngicas contra *Cândida albicans* e foi obtido do gênero *Xylaria*, que é encontrado em diversas plantas de alojamento. Além disso, a coronamicina, um antifúngico peptídico produzido pelos endofagos *Streptomyces sp.*, isolados de *Monstera sp.*, é eficaz contra o fungo patogênicos *Cryptococcus neoformans* e o protozoário *Plasmodium falciparum*, causador da malária. Já a policeteo citrinina, obtida do fungo endofítico *Penicillium janthinellum* a partir dos frutos de *Melia azedarach*, demonstrou 100% de atividade bactericida contra *Leishmania sp.* (SPECIAN *et al.*, 2014).

O fungo endofítico *Phomopsis sp.*, isolado de folhas de *Aspidosperma tomentosum* e talos de *Spondias mombin*, demonstrou grande potencial como fonte de produtos bioativos. Testes com seus extratos impediram o crescimento de bactérias, leveduras e fungos filamentosos. Os microrganismos endoteliais também são capazes de produzir compostos com atividade antioxidante. Duas substâncias bioativas, pestacina e isopestacina, foram isoladas de *Pestalotiopsis microspora*, um fungo endofítico da planta de Papua Nova Guiné, *Terminalia morobensis*, e ambas mostraram atividade antioxidante e antimicrobiana (SPECIAN *et al.*, 2014). O Quadro 1 apresenta uma variedade maior de metabólitos endofíticos com atividade biológica.



**Quadro 1** - Metabólitos secundários de origem endofítica com propriedades bioativas

<b>Microrganismo</b>	<b>Planta</b>	<b>Metabólito</b>	<b>Atividade biológica</b>	<b>Referências</b>
<i>Pestalotiopsis microspora</i> <i>Monochaetia sp.</i>	<i>Torreya taxifolia</i>	Ácido ambuico	Agente antifúngico	Li <i>et al.</i> , 2001
<i>Cuvularia Lunata</i>	<i>Niphates olemda</i>	Citosquirinas	Atividade antibacteriana, potencial agente anticanceriano	Brady <i>et al.</i> , 2000 Jadulco <i>et al.</i> , 2002
<i>Phoma medicaginis</i>	<i>Medicago sativa</i> <i>Medicago lupulina</i>	Brefeldina A	Atividade antibiótica, iniciação de apoptose em células cancerosas	Weber <i>et al.</i> , 2004
<i>Cytospora sp.</i> <i>Diaporthe sp.</i>	Fungo endofítico de Guanacaste (área de coservation da Costa Rica)	Cytosporone	Atividade antibacteriana	Brady <i>et al.</i> , 2000, Ohzeki e Mori 2003
<i>Phomopsis phaseoli</i> <i>Melanconium betulinum</i>	<i>Betula pendula</i> , <i>B. pubescens</i> Folhas de uma árvore tropical	Ácido 3-hidroxipropiônico	Atividade nematicida contra <i>Meloidogyne incognita</i> , <i>Caenorhabditis elegans</i>	Schwarz <i>et al.</i> , 2004
<i>Phomopsis spp.</i>	<i>Erythrina cristagalli</i>	Ácido mevinico	Atividade antiinflamatória	Weber <i>et al.</i> , 2004
<i>Phomopsis spp.</i>	<i>Erythrina cristagalli</i>	Phomol	Atividade citotóxica, antifúngica, antibacteriana e antiinflamatória	Weber <i>et al.</i> , 2004



<i>Rhizoctonia sp.</i>	<i>Cynodon dactylon</i>	Ácido rizotônico	Atividade anti- <i>Helicobacter pylori</i>	Ma <i>et al.</i> , 2004
<i>Xylaria sp.</i> F0010	<i>Abies holophylla</i>	Griseofulvina, Declorogriseofulvina	Antibiótico e antifúngico	Park <i>et al.</i> , 2005
<i>Eupenicillium spp.</i>	<i>Murraaya paniculata</i>	Alantrifenona, Alantripinena, Alatrileunona	Inseticida	Fábio <i>et al.</i> , 2005
<i>Trametes hirsuta</i>	<i>Podophyllum hexandrum</i>	Podofilotoxina, aril tetralina lignanas	Atividade anticancerígena	Puri <i>et al.</i> , 2006

**Fonte:** adaptado de Specian *et al.*, 2014

### **Análise da produção de metabólitos secundários por fungos endofíticos da *Aloe vera***

A escolha da espécie vegetal *Aloe vera* é suportada pelo seu sumo etnobotânico, que apresenta propriedades calmantes, hidratantes, cicatrizantes da pele, anticancerígenas, entre outras. Os fungos endofíticos habitam os tecidos internos das espécies vegetais e possuem grande interação com o hospedeiro, o que pode lhe conferir a capacidade de produzir as mesmas substâncias químicas originalmente caracterizadas pelo hospedeiro (THEODORO *et al.*, 2022).

Meios de cultura (batata, sacarose e ágar) foram utilizados para obtenção dos fungos endofíticos da *Aloe vera*. O isolamento dos fungos ocorreu por meio da coleta das partes da planta e após a produção de conídios para produção e extração de metabólitos secundários. Todo o processo seguindo o protocolo do autor da dissertação (THEODORO *et al.*, 2022).

Através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência em Fases Reversa, classificando as moléculas de não hidrofóbica até extremamente hidrofóbica. Evidenciaram-se, dessa forma, 94,28% (soma do hidrofóbico com o extremamente hidrofóbico), como exemplificado no quadro 1, dos metabólitos possuem caráter hidrofóbico e pela revisão da literatura evidenciada pelo autor constata-se que os maiores potenciais inibitórios antifúngicos são de natureza hidrofóbica (THEODORO *et al.*, 2022).

### **Quadro 1 - Relação da hidrofobicidade em porcentagem**

<b>Tempo</b>	<b>Porcentagem</b>
--------------	--------------------



Não hidrofóbico (0-5min)	0,14
Levemente hidrofóbico (5-10min)	0,00
Hidrofóbico (10-15min)	22,42
Extremamente hidrofóbica (15-20min)	77,44

**Fonte:** adaptado de Theodoro *et al.*, 2022

As características mais significativas são: distribuição eletrônica, nível de hidrofobicidade e propriedade eletroquímica; todas essas características podem influenciar de forma direta ou indireta a intensidade da resposta biológica. Portanto, a hidrofobicidade de uma substância com atividade biológica é o fator determinante para a sua extensão, velocidade e alcance de distribuição, assim como sua capacidade de se conectar a um receptor específico e, em última análise, sua biotransformação e excreção (THEODORO *et al.*, 2022).

### **Conclusões**

A incorporação de fungos em diversas aplicações emerge como uma opção sustentável e viável, apresentando um considerável potencial para impulsionar o crescimento, fortalecer a resistência e mitigar estresses, sejam eles de natureza biótica ou abiótica. Nesse contexto, os fungos endofíticos destacam-se como uma fonte valiosa de metabólitos secundários com aplicações biotecnológicas promissoras. Esses fungos oferecem uma abordagem alternativa na busca por compostos naturais bioativos para o controle biológico, enquanto desempenham um papel significativo no desenvolvimento de medicamentos na indústria farmacêutica.

### **Referência**

CHAPLA, Vanessa M.; BIASETTO, Carolina R.; ARAUJO, Angela R. Fungos endofíticos: uma fonte inexplorada e sustentável de novos e bioativos produtos naturais. **Revista Virtual de química**, p. 421-437, 2013.

COLWELL, R. R. Fulfilling the promise of biotechnology. *Biotech.Adv.*, v. 20, p. 215-218, 2002

COSTA, T.M.; TAVARES, L.B.B. Processo biotecnológico de obtenção de Lipases e Biosurfactantes. Cultivo em sistema sólido. Novas Edições Acadêmicas, Saarbrücken, Deutschland / Niemcy, 2017.



DE ABREU, JÉSSICA ALINE SOARES; ROVIDA, AMANDA FLÁVIA DA SILVA; PAMPHILE, JOÃO ALENCAR. Fungos de interesse: aplicações biotecnológicas. **Uningá Review**, v. 21, n. 1, 2015.

EMILIANO, Aidiane; GUIMARÃES, Fátima; NETZ, Daisy Janice Aguilar. Biotecnologia Na Obtenção De Ativos E Excipientes Cosméticos. 2012.

FALEIRO, Fábio Gelape *et al.* Biotecnologia: estado da arte e aplicações na agropecuária. 2011.

FARINAS, C.S.; Developments in solid-state fermentation for the production of biomass-degrading enzymes for the bioenergy sector. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, v.52, p.179-188, 2015.

KAPILAN, R. Solid state fermentation for microbial products: A review. *Archives of Applied Science Research.*, v. 7, n. 8, p. 21-25, 2015.

LOPES, Fernanda Cortez. Produção e análise de metabólitos secundários de fungos filamentosos. 2011.

NIGAN, P.S. Production of bioactive secondary metabolites. In: NIGAN, P.S.; PANDEY, A. *Biotechnology for Agro-Industrial Residues Utilization*. Springer + Business Media, 2009.

Rajasekaran R. "Microbial biotechnology Rapid Advances in an area of massive impact." *Microbial biotechnology Rapid Advances in an area of massive impact*. 2008; 7(05):19-25

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Artmed Editora, 2016. (LIVRO)

SOCCOL, C.R.; FERREIRA da COSTA, E.S.; LETTI, L.A.J.; KARP, S.G.; WOICIECHOWSKI, A.L.; VANDENBERGHE, L.P.S. Recent developments and innovations in Solid state fermentation. *Biotechnology Research & Innovation*, In Press, 2017.

SPECIAN, Vânia *et al.* Metabólitos secundários de interesse farmacêutico produzidos por fungos endofíticos. **Journal of Health Sciences**, v. 16, n. 4, 2014.

THEODORO, Paulo Itagino Lopes *et al.* Análise da produção de metabólicos secundários por fungos endofíticos da Aloe Vera. 2022.

PAMPHILE, JOÃO ALENCAR *et al.* APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS EXTRAÍDOS DE FUNGOS ENDOFÍTICOS: O CASO DO *Colletotrichum* sp. **Revista Uningá**, v. 53, n. 1, 2017.



## **ANÁLISE FITOQUÍMICA: FRACIONAMENTO E ISOLAMENTO DE METABÓLITOS**

**Luan Felipe de Bruin<sup>1\*</sup>; Ana Rita Foletto Facchi<sup>1</sup>; Mateus Lisoski<sup>1</sup>; Valentina De Aguiar Pedott<sup>1</sup>; Juliana Roman<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus de Erechim, Departamento de Ciências da Saúde, luandebruin10@gmail.com

<sup>2</sup> Professora do curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus de Erechim, Departamento de Ciências da Saúde.

### **RESUMO**

Para o desenvolvimento de produtos com propriedades farmacológicas, é necessário estudar a fundo os compostos - estes chamados metabólitos secundários - presentes nas plantas medicinais e a forma de como extraí-los e obtê-los como puros. Com o desenvolvimento do conhecimento farmacognóstico, foi possível desenvolver diversas e variadas técnicas para o isolamento dos metabólitos secundários. Após uma planta com propriedades farmacológicas ser escolhida para estudo, normalmente através do conhecimento etnofarmacobotânico, ela é coletada e identificada corretamente e passa pelo processo de extração. O objetivo deste estudo foi trazer informações a respeito dos processos de fracionamento e isolamento de metabólitos secundários de interesse farmacêutico. Este trabalho consistiu em uma pesquisa bibliográfica acerca dos métodos de fracionamento, isolamento e purificação de compostos aplicados à farmacognosia. As fontes utilizadas para a obtenção de informações foram livros e artigos científicos, encontrados nas plataformas SciELO e Google Acadêmico. Os extratos passam primeiramente, de acordo com a necessidade do isolamento, por um processo de fracionamento. Esse fracionamento, em sua maioria, ocorre com a extração líquido-líquido, com o uso de solventes de polaridades diferentes para separar as substâncias de interesse. Posteriormente, é aplicado outras técnicas para o isolamento completo dos metabólitos secundários puros, sendo o caso da cromatografia. As técnicas cromatográficas são de suma importância tanto para o isolamento e purificação quanto para analisar a presença e teor dos compostos. Os processos mais comuns relacionados à cromatografia envolvem a Cromatografia em Coluna, Cromatografia em Camada Delgada e a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Tais metabólitos apresentam, então, propriedades farmacológicas e são aplicados na indústria farmacêutica para a produção de produtos e medicamentos, como os fitoterápicos, por exemplo. Portanto, conclui-se que os processos de isolamento e purificação apresentados no estudo são essenciais para diversas áreas, como a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos.

**Palavras-chave:** cromatografia; metabólitos secundários; cromatografia líquida de alta eficiência.

### **Introdução**

As plantas medicinais são uma fonte rica em metabólitos secundários com distintas funções ecológicas. Dessa forma, a investigação e caracterização fitoquímica possuem como principais objetivos verificar e caracterizar a presença destes metabólitos. A identificação destes compostos pode envolver a descoberta de metabólitos em plantas com a característica química desconhecida, o isolamento de novas substâncias em plantas já conhecidas



quimicamente ou, até mesmo, a análise fitoquímica baseada em aspectos etnofarmacológicos (SIMÕES *et al.*, 2017).

Segundo Hamburger e Hostettmann (1991), citado por Cechinel Filho e Yunes (1997), uma planta pode conter centenas de metabólitos secundários. Geralmente, os compostos em maior quantidade que são isolados e estudados pela fitoquímica. Apesar disso, são as substâncias presentes em menor quantidade que apresentam melhor efeito biológico e farmacológico. Nesse aspecto, há a necessidade de um estudo para a análise dos extratos, obtendo-se extratos semi-puros, frações e, finalmente, extratos puros.

Após todo o processo de coleta e identificação botânica, secagem e extração, esse extrato vegetal obtido passa por um processo de fracionamento ou partição de substâncias. O objetivo desse processo é a busca pelo isolamento e a identificação de metabólitos por meio de processos cromatográficos e espectroscópicos, em muitas vezes com a utilização de solventes de polaridades distintas para propor a separação de componentes. Além disso, esse procedimento visa a obtenção de frações enriquecidas em compostos bioativos ou ainda a redução de componentes presentes potencialmente tóxicos (SIMÕES *et al.*, 2017).

A partir da obtenção de extratos semi-puros, ocorre a procedência com testes na busca de princípios ativos com efeito biológico de interesse farmacológico, submetendo a amostra a procedimentos cromatográficos para o isolamento e a purificação dos compostos (YUNES, CECHINEL FILHO, 1997, p. 99).

Outras técnicas utilizadas na análise de metabólitos são a eletroforese capilar e a elucidação estrutural. A eletroforese capilar é capaz de investigar desde moléculas pequenas e simples até moléculas volumosas e complexas, como proteínas e ácidos nucleicos. Por outro lado, a elucidação estrutural passa pelos avanços tecnológicos inseridos nas principais técnicas espectroscópicas utilizadas (SIMÕES *et al.*, 2017).

O objetivo deste estudo foi trazer informações a respeito dos processos de fracionamento e isolamento de metabólitos secundários de interesse farmacêutico, como parte fundamental da análise fitoquímica.

## **Material e métodos**

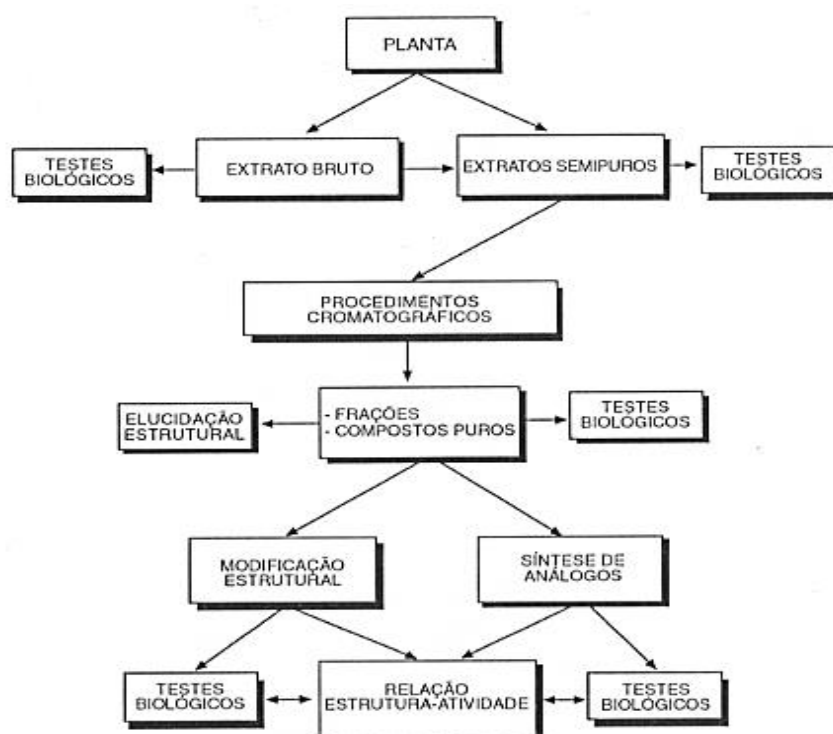
Este trabalho consistiu em uma pesquisa bibliográfica acerca dos métodos de fracionamento, isolamento e purificação de compostos aplicados à farmacognosia. As fontes utilizadas para a obtenção de informações foram livros e artigos científicos, encontrados nas

plataformas SciELO e Google Acadêmico. A pesquisa foi realizada entre os meses de março de 2023 a junho de 2023 e incluiu artigos publicados a partir de 1991.

## Resultados e discussão

O processo de análise de metabólitos secundários segue uma série de etapas para chegar ao isolamento de um composto puro, com atividade farmacológica, possível de ser empregado na terapêutica. Esse processo pode ser exemplificado pela figura 1.

**Figura 1** - Procedimentos gerais para o isolamento de compostos ativos.



**Fonte:** Cechinel Filho; Yunes (1997, p.100)

Segundo Niero (2003), citado por Pinto (2005), após a etapa da extração, o próximo passo é uma semi-purificação do extrato bruto obtido pela técnica anterior. A semi-purificação é normalmente realizada através de uma partição líquido-líquido e/ou de métodos cromatográficos.

A extração líquido-líquido é uma das metodologias mais empregadas para a separação de compostos, tanto para a etapa de purificação quanto para o processo de preparação de amostras. É um processo muito eficiente, apesar de ser considerado lento em comparação com



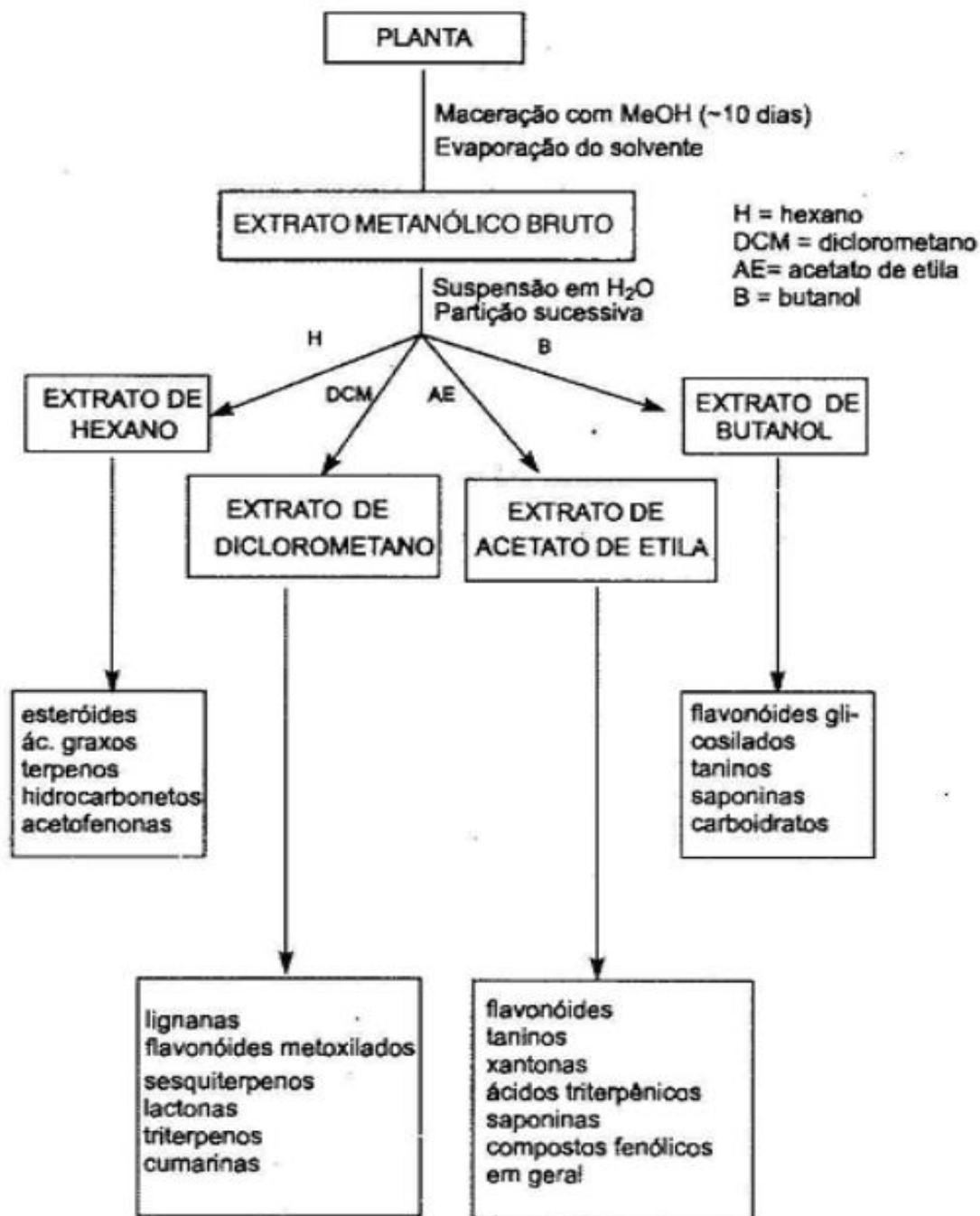
outros e por gerar uma considerável quantidade de resíduos de solventes orgânicos. (CARASEK *et al.*, 2002; SANTO, 2016). A eficiência do fracionamento está relacionada com a afinidade do soluto com o solvente usado para a extração das substâncias, além do número de extrações (QUEIROZ *et al.*, 2001; SANTO, 2016). O processo se dá com a transferência de soluto entre duas fases que irão formar um sistema heterogêneo - com uma fase aquosa e outra orgânica. Mediante agitação intensa, ocorre a passagem do soluto de uma fase para outra. (FACCHIN, PASQUINI, 1998; SANTO, 2016). Os solventes escolhidos para realizar a partição líquido-líquido depende do grau de polaridade crescente deles (p. ex., hexano < diclorometano < acetato de etila < n-butanol) (SIMÕES *et al.*, 2017).

Como na extração de cafeína a partir da erva-mate, realizada por Santo (2016), a cafeína, que foi originalmente dissolvida na água no experimento, foi extraída com clorofórmio, já que neste solvente a substância apresenta maior afinidade do que outros solventes orgânicos e maior solubilidade do que na água. A extração, realizada em um funil de separação, foi realizada em dois procedimentos: o primeiro, o clorofórmio foi adicionado em uma única vez e, no segundo, o clorofórmio foi adicionado em partes, com agitação após cada adição do solvente. Ao final do processo de extração líquido-líquido, a concentração de cafeína foi determinada a partir de processos cromatográficos, como o CLAE.

A figura 2 ilustra a separação dos principais metabólitos secundários presentes em plantas.



**Figura 2:** Esquema de provável fracionamento dos principais metabólitos secundários presentes em plantas.



**Fonte:** CECHINEL FILHO; YUNES (1997, p.100)

Além desse método, outra alternativa a ser utilizada é a maceração utilizando solventes com polaridades crescentes. Este método é normalmente aplicado quando não se tem muito



conhecimento sobre a natureza química da planta a ser estudada. (NIERO, 1993; CECHINEL FILHO, YUNES, 1998).

O próximo passo, após a obtenção dos extratos e o fracionamento de substâncias, com o objetivo de obter frações enriquecidas ou o isolamento de compostos bioativos de interesse, é a utilização da cromatografia. Este processo é a base para a identificação e caracterização dos compostos presentes em matrizes complexas, como os extratos vegetais. Sendo assim, consiste de uma ferramenta indispensável, atualmente, na área de produtos naturais. (SIMÕES *et al.*, 2017)

Segundo Pinto (2005), o método cromatográfico, comparado com diferentes outros métodos de separação e análise, é considerado um dos mais promissores em resultados e mais diverso em quantidade de variadas técnicas empregadas. Além disso, apresenta maior precisão e menor tempo de trabalho em sua realização, sendo considerado um processo de análise imediata, baseado na migração diferencial dos componentes de uma mistura neste sistema.

Neste processo, é necessário a utilização de solventes de polaridades diferentes, escolher um método separativo adequado e buscar o uso de adsorventes e efluentes apropriados, para assim conseguir obter compostos puros com eficiência (PINTO, 2005).

É possível dividir os processos cromatográficos em técnicas planares e em coluna. Além disso, dependendo do objetivo com que a técnica está sendo utilizada, o processo pode ser classificado como preparativo, quando tem como objetivo isolar uma substância específica, ou analítico, ao verificar a presença e o teor de determinado metabólito em um extrato (SIMÕES *et al.*, 2017).

Diferentes técnicas cromatográficas podem ser empregadas para análise. Geralmente, é empregada a cromatografia em coluna aberta (CC), em que se utiliza, normalmente, sílica gel como fase estacionária em uma coluna de vidro. O princípio da CC se baseia na capacidade de adsorção e solubilidade e na separação de compostos em duas fases distintas (sólido e líquido). Os solventes utilizados para a separação, ao depender do extrato, devem ser determinados antes por cromatografia em camada delgada (CCD) (PINTO, 2005).

Além disso, as frações previamente obtidas são agrupadas de acordo com seu perfil cromatográfico e a CCD também é utilizada para análise destas frações, sendo esta considerada uma das técnicas mais indicadas para caracterizar a presença de constituintes bioativos em um extrato qualitativamente (OLIVEIRA, MAIOR, DRESCH, 2019; SIMÕES *et al.*, 2017).

Conforme descrito por Gómez-Serranillos, Carretero e Villar (1995), citado por Cechinel Filho e Yunes (1998), após reunidas as frações, se responderem positivamente para



os testes farmacológicos, estas podem passar por processos mais avançados, como é o caso da Cromatografia de Gás (CG) ou a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

A CLAE, considerada a técnica mais empregada na área de produtos naturais devido à sua ampla utilização para as mais diversas amostras, é otimizada com o acoplamento de diferentes detectores, como é o caso dos detectores por ultravioleta. Além disso, outro grande desenvolvimento nesta técnica é a união do cromatógrafo a espectrofotômetro de massas e de ressonância magnética nuclear, o que auxiliou muito no processo de elucidação estrutural das moléculas. Por outro lado, a CG é aplicada para fracionar misturas com até 300°C de ponto de ebulição, como é o caso de óleos voláteis e ácidos graxos (SIMÕES *et al.*, 2017).

Como no estudo realizado por Cabral (2008), para isolar compostos do própolis, foram utilizadas as técnicas de CC e CCD. Após o fracionamento líquido-líquido, em que foram empregados hexano e clorofórmio como solventes, a fração com clorofórmio foi pré-purificada com cromatografia em coluna, utilizando a celulose como fase estacionária. Preparou-se uma amostra, misturada à sílica-gel, e, após processo de rotaevaporação, esta foi colocada na coluna juntamente com a fase móvel, composta de clorofórmio e acetato de etila. Depois de fracionar com o método cromatográfico, utilizou-se metanol e estas sub-frações resultantes foram aplicadas em uma cromatografia em camada delgada, em que as placas foram reveladas com anisaldeído sulfúrico a quente e utilizou-se um gel lipofílico junto a metanol para a purificação. Após esse processo, as amostras pré-purificadas passaram pela separação em CLAE, a partir do uso de água e metanol como solventes para a cromatografia. Para análise físico-química dos compostos isolados, ainda foram aplicados, ao final do processo, processos de espectrofotometria e espectroscopia (CABRAL, 2008).

## **Conclusões**

É notável que o progresso das técnicas de fracionamento e isolamento de metabólitos secundários, principalmente as técnicas relacionadas à cromatografia, é essencial para o desenvolvimento e produção de insumos com propriedades farmacológicas na indústria farmacêutica.

A análise fitoquímica, que inclui o fracionamento e isolamento contribui para ao desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos, medicamentos alopáticos, cujo princípio ativo seja isolado ou derivado de plantas, bem como, para estudar e comprovar cientificamente o uso tradicional de plantas pelas comunidades.



O investimento nos estudos científicos, tanto químicos quanto farmacológicos, é o que acaba provando a eficácia farmacológica das plantas medicinais, promovendo uma maior aceitação tanto médica e farmacêutica quanto popular.

## **Referências**

CABRAL, Ingridy Simone Ribeiro. Isolamento e identificação de compostos com atividade antibacteriana da própolis vermelha brasileira. 2008. 95 f. Dissertação (Mestrado) - Mestrado em Ciências, Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade de São Paulo - Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Piracicaba, 2008.

CARASEK, E.; TONJES, J. W.; SCHARF, M. Pré-concentração de chumbo e cádmio em um sistema de micro extração líquido-líquido e determinação por espectrometria de absorção com chama. **Química Nova**, v. 25(5), p. 748-752, 2002.

CECHINEL FILHO, Valdir; YUNES, Rosendo A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química nova**, v. 21, p. 99-105, 1998.

FACCHIN, I.; PASQUINI, C. Extração líquido-líquido em sistemas de fluxo. **Química Nova**, v. 21(1), p. 60-68, 1998.

GÓMEZ-SERRANILLOS, M. P.; Carretero, M. P.; Villar, A.; **Fitoterapia** 1995, 66, 156.  
HAMBURGER, M.; HOSTETTMANN, K.; **Phytochemistry** 1991, 30, 3864.

NIERO, R., Ciências Farmacêuticas: **Contribuição ao Desenvolvimento de Novos Fármacos e Medicamentos**. 1a.ed. Editora do Vale do Itajaí: UNIVALI, 2003.

NIERO, R. **Isolamento e identificação de compostos de *Phyllanthus corcovadensis* (Euphorbiaceae) com efeito analgésico; correlação estrutura-atividade**. 1993. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Ago. 1993.

OLIVEIRA, Letícia F.; MAIOR, João F. A S.; DRESCH, Roger R. **Farmacognosia pura**. SAGAH, 2019. E-book. ISBN 9788595027527. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595027527/>. Acesso em: 20 mar. 2023.

PINTO, Marco Aurélio Sampaio. **Técnicas de separação e identificação aplicadas a produtos naturais**. 2005. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Nov. 2005.

QUEIROZ, S. C. N.; Collins, C. H.; Jardim, I. C. S. F.; Métodos de extração e/ou concentração de compostos encontrados em fluidos biológicos para posterior determinação em cromatográfica. **Química Nova**, v. 24(1), p. 68-76, 2001.

SANTOS, A. T. E. **Estudo sobre processos de extração e purificação de cafeína da erva-mate**. 2016. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Tecnologia de Materiais) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.



SIMÕES, Cláudia M. O.; SCHENKEL, Eloir P.; MELLO, João C P.; *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Artmed, 2017. E-book. ISBN 9788582713655.

Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582713655/>. Acesso em: 13 mar. 2023.



## **ANÁLISE SENSORIAL DE UMA FORMULAÇÃO LÍQUIDA DE NANOPARTÍCULAS DE OMEPRAZOL**

**Ana Rita Foletto Facchi<sup>1</sup>; Samara Feil Nery<sup>2</sup>; Luan Felipe de Bruin<sup>3</sup>; Flávia de Picoli<sup>3</sup>;  
Juliana Roman<sup>3</sup>; Helissara Silveira Diefenthaler<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Estudante do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. anarita.facchi@hotmail.com

<sup>2</sup>Farmacêutica - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

<sup>3</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil.

### **RESUMO**

O comprometimento dos pacientes com os tratamentos medicamentosos prescritos está, em sua essência, vinculado à prontidão e aptidão para ingerir os medicamentos. Um dos elementos fundamentais que influenciam a conformidade com os tratamentos orais é a natureza gustativa dos medicamentos, visto que a presença de um sabor desagradável pode comprometer a eficácia do tratamento farmacológico. A existência de um gosto amargo em determinados medicamentos gera desconforto, especialmente em crianças, elevando a possibilidade de recusa do indivíduo. Adicionalmente, é comum que crianças com dificuldade em engolir cápsulas e comprimidos prefiram, inicialmente, soluções líquidas de medicamentos. Este padrão de escolha revela a relevância do aspecto sensorial na aceitação de tratamentos farmacológicos, destacando a importância de considerações gustativas na administração de medicamentos. O objetivo deste estudo foi explorar uma formulação líquida de nanopartículas de omeprazol como alternativa para administração em crianças, comparando-as com a solução convencional do medicamento através da análise sensorial. A análise sensorial foi conduzida por um grupo de vinte voluntários saudáveis que avaliaram as nanopartículas de omeprazol. Os avaliadores empregaram uma escala de intensidade de amargor com variação de 0 a 5 (sem amargor – amargor muito forte). Os resultados indicaram intensidade de sabor moderado amargo nas nanopartículas de OERS/EL. As nanopartículas podem representar uma alternativa promissora para a administração de omeprazol em crianças, no entanto, é necessário mascarar o sabor amargo para melhorar a palatabilidade.

**Palavras-chave:** nanopartículas; adesão ao tratamento; sabor dos medicamentos.

### **Introdução**

A adesão do paciente ao tratamento prescrito com medicamentos depende principalmente da disposição e habilidade do paciente de tomar os medicamentos (THOMPSON *et al.*, 2015). A questão do sabor é um dos fatores mais importantes quando se trata de aderência aos tratamentos orais. Estudos mostram que o gosto desagradável de um medicamento pode limitar a eficácia da terapia farmacológica adequada (WALSH, 2014). A recusa a sabores desagradáveis é uma resposta fisiológica comum em seres humanos, especialmente em crianças. Quanto mais amargo e desconfortável for o sabor do medicamento, maior a probabilidade de rejeição (WALSH, 2014).



Os inibidores irreversíveis da bomba de prótons são amplamente utilizados no tratamento de disfunções secretoras, sendo o omeprazol o primeiro a ser introduzido na prática clínica (MURAKAMI *et al.*, 2009). O omeprazol está disponível em cápsulas contendo microgrânulos resistentes ao suco gástrico, na forma injetável como sal sódico e em comprimidos revestidos com micropartículas contendo omeprazol magnésio (KOROLKOVAS; FRANÇA, 2014).

O omeprazol é prescrito para crianças para a profilaxia e tratamento de doenças como a síndrome de Zollinger-Ellison e refluxo gastroesofágico (CHOI, KIM, 2000), porém está disponível comercialmente em formas farmacêuticas indicadas apenas para adultos. Como resultado, os profissionais de saúde recorrem ao esmagamento destas formas farmacêuticas, destruindo o revestimento entérico dos microgrânulos ou suspendendo-os em excipientes alcalinizantes como bicarbonato de sódio, o que acarreta o risco de causar irritação gástrica em crianças (CHACHLIOUTAKI *et al.*, 2023). Nos casos em que a alimentação é feita por sonda nasogástrica, a administração de omeprazol frequentemente resulta em depósitos de pó do medicamento e obstrução da sonda, resultando em trocas frequentes da mesma, sendo um procedimento traumático para crianças e pais, o que acaba resultando em baixa adesão ao tratamento (KHAN *et al.*, 2016). Além disso, o omeprazol sofre rápida degradação ao entrar em contato com o ácido estomacal, diante disso, diversas estratégias foram empregadas para preservar os fármacos sensíveis ao meio gástrico. Uma abordagem promissora baseia-se no encapsulamento do fármaco afim de proteger o composto ativo (DEL GAUDIO *et al.*, 2015). Em suma, pesquisas indicam que crianças com menos de dez anos têm dificuldade para engolir cápsulas e comprimidos, tornando necessário buscar alternativas que possibilitem o uso do omeprazol em uma forma farmacêutica apropriada para crianças e de palatabilidade aceitável (THOMPSON *et al.*, 2015).

Tradicionalmente, as formas líquidas de medicamentos são a primeira opção para crianças que têm dificuldade em engolir cápsulas e comprimidos (LIU *et al.*, 2015). Quando não há versões comerciais líquidas disponíveis, muitas vezes a administração é feita através da preparação extemporânea do conteúdo das cápsulas (COSTA; LIMA; COELHO, 2009). No entanto, é importante notar que essas preparações extemporâneas não possuem aprovação específica para uso pediátrico e não há evidências que comprovem se os benefícios superam os riscos (BRITTO *et al.*, 2017).

Levando em consideração que o omeprazol não é disponibilizado até o momento em uma formulação líquida que facilite a deglutição em crianças, uma opção interessante seria utilizar



nanopartículas, que são sistemas coloidais com tamanho inferior a  $1\mu\text{m}$  e oferecem uma melhor eficácia terapêutica, liberação controlada do medicamento, direcionamento para alvos específicos e redução da toxicidade (DAUDT *et al.*, 2013; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

O desenvolvimento de uma formulação líquida de nanopartículas de omeprazol com revestimento gastrorresistentes foi descrito no estudo de Diefenthaler e colaboradores (2020). Visando a possibilidade da formulação de nanopartículas de omeprazol como uma opção de tratamento pediátrico, esta pesquisa teve como objetivo realizar uma análise sensorial para avaliar a palatabilidade das nanopartículas e se necessário, posteriormente desenvolver com aditivos farmacêuticos uma formulação com as nanopartículas de omeprazol para mascarar o gosto amargo.

### **Material e Métodos**

Para a análise sensorial da formulação de nanopartículas de omeprazol (OERS/EL), foram testadas outras duas amostras para serem comparadas com às formulações de nanopartículas. Para isso foram preparadas nanopartículas em branco (NP-B), ou seja, livre de omeprazol e uma suspensão de omeprazol (OME-S).

As nanopartículas de omeprazol foram preparadas com revestimento entérico (OERS/EL), conforme descrito por Diefenthaler e colaboradores (2020). A fase orgânica foi composta por Eudragit® RS100 (100 mg), acetona (27 mL), óleo de amendoim (250  $\mu\text{L}$ ) e omeprazol (5 mg). A fase aquosa foi composta por polissorbato 80 (77 mg), bicarbonato de sódio (50 mg) e água purificada (53 mL). Após preparação pelo método de deposição interfacial do polímero pré-formado, as nanopartículas foram revestidas com Eudragit® L100-55 por adição gota a gota de uma solução contendo 0,03% deste polímero, previamente solubilizado em NaOH 0,03M sob agitação magnética contínua.

Nanopartículas em branco (NP-B) foram preparadas com a mesma técnica, porém sem adição do omeprazol na fase orgânica.

A suspensão de omeprazol foi preparada no momento do experimento. O omeprazol foi pesado em quantidade suficiente e adicionado em água purificada com pH ajustado em 8,9 para evitar a degradação do mesmo.

Todas as formulações foram preparadas com concentração final de 0,5mg/mL.

O diâmetro e a distribuição do tamanho das partículas foram avaliados pela técnica de difração a laser (Mastersizer 2000, Malvern, UK).





A avaliação da palatabilidade das nanopartículas de omeprazol (OERS/EL) foi conduzida por um painel sensorial composto por vinte voluntários saudáveis. Apesar dos pacientes alvos serem pediátricos, devido questões éticas, o estudo foi realizado com voluntários adultos maiores de 18 anos. O teste sensorial foi conduzido em cabines individuais em escala laboratorial por voluntários especializados, selecionados com base em sua disponibilidade e conhecimento básico sobre métodos sensoriais, uma vez que eram estudantes do curso de Engenharia de Alimentos.

Esta pesquisa foi aprovada Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Erechim, sob o número de aprovação 3145149.

Os participantes não receberam compensação financeira ou benefícios materiais por sua participação. Embora a pesquisa não tenha proporcionado vantagens diretas aos voluntários, sua contribuição é valiosa para o avanço da ciência brasileira. Além disso, tiveram a oportunidade de utilizar produtos inovadores, desenvolvidos com tecnologia de ponta, auxiliando no aprimoramento do nosso entendimento sobre o produto em desenvolvimento. Este conhecimento pode, eventualmente, beneficiar pacientes pediátricos no futuro.

Foi utilizada uma escala de intensidade de amargor para registrar a amargura, variando de 0 a 5: 0 - sem amargor; 1 - amargor limiar (pouco perceptível); 2 - amargor leve, 3 - amargor moderado, 4 - amargor e 5 - amargor forte (Kim *et al.* 2013). Para isso, os painelistas avaliaram três amostras codificadas de 1 a 3, cada uma contendo 0,5 mL. Amostras: 1 Suspensão de Omeprazol (OME-S 0,5 mg/mL); 2 - Nanopartículas em branco (NP-B) e 3 - Nanopartículas de omeprazol OERS/EL. Todos foram instruídos a colocar as amostras na cavidade oral e mantê-las por 15 segundos (tempo controlado pelo pesquisador) e, em seguida, descartá-las. Nos intervalos dos testes com as amostras, os avaliadores enxaguaram a boca com água e descansaram por 2 minutos. O índice de amargor (IA), foi calculado de acordo com a equação 1 (Kim *et al.* 2013). Um IA baixo sugere uma amargura reduzida, enquanto o oposto é verdadeiro.

***Equação 1:  $IA = \frac{\text{Escala de amargor} \times \text{número de voluntários pontuados}}{\text{Número total de voluntários}}$***

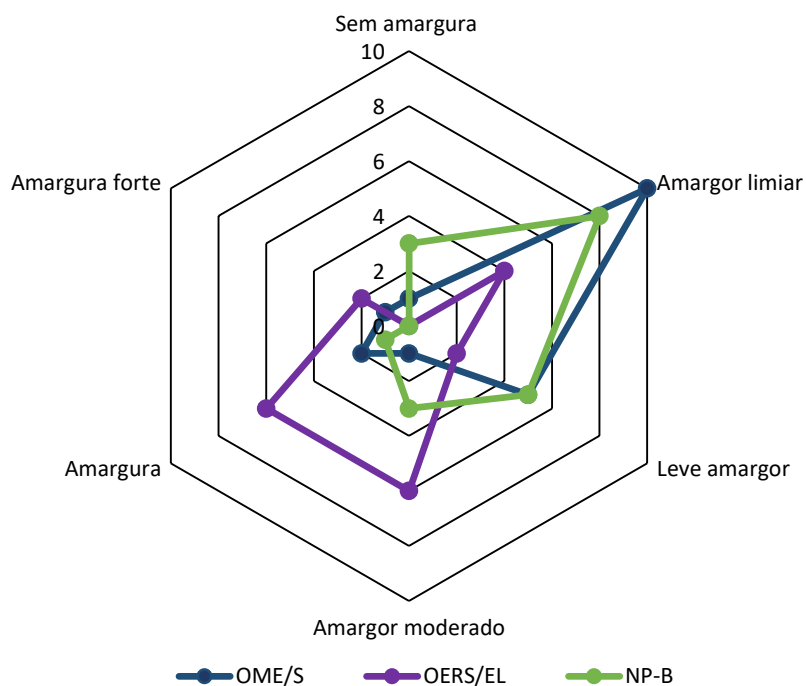
## Resultados e Discussão

A formulação de nanopartículas carregadas de omeprazol, apresentou aspecto homogêneo, opaco e leitoso. O diâmetro médio (D[4,3]) de  $152,33 \text{ nm} \pm 12,70$ , índice de polidispersidade (valor Span) de  $1,294 \pm 0,03$  e tamanho de partícula, que corresponde a 90% do curva de distribuição de tamanho (D[0,9]) de  $115,66 \text{ nm} \pm 2,88$ . Estes resultados demonstram que as nanopartículas de omeprazol apresentaram tamanho nanométrico e distribuição estreita de tamanho (MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI, 2010).

Conforme figura 1, é possível perceber o número de participantes que analisaram as amostras de acordo com o nível de amargor da escala utilizada. Por exemplo, para a amostra OME/S, 50% dos participantes relataram um amargor limiar (10 participantes), enquanto para a amostra OERS/EL, 30% relataram amargor moderado e 30% consideraram a amostra amarga (6 participantes cada). Já a amostra NP-B, 40% (8 participantes) avaliaram como amargor leve.

Estes resultados mostram que as nanopartículas contendo omeprazol, mostraram-se menos palatáveis do que as outras amostras pela maioria dos participantes, indicando que considerações sobre o uso de edulcorantes, flavorizantes, devem ser realizadas em formulações futuras.

**Figura 1-** Gráfico de Intensidade de Amargor avaliada pelos participantes do estudo



Fonte: Autores

O quadro 1 mostra o índice de amargor calculado conforme equação 1. É possível perceber que o maior IA é para as nanopartículas de omeprazol avaliado como amargo, como visto na figura 01. Além disso, observa-se amargor leve foi avaliado para a solução de omeprazol (OME/S) e para o sistema nanoestruturado sem omeprazol (NP/B).

**Quadro 1 - Índice de Amargor**

<b>Escala</b>	<b>OME/S</b>	<b>OERS/EL</b>	<b>NP-B</b>
<b>Sem amargura</b>	0	0	0
<b>Amargor limiar</b>	0,5	0,2	0,4
<b>Leve amargor</b>	0,5	0,2	0,5
<b>Amargor moderado</b>	0,15	0,9	0,45
<b>Amargura</b>	0,4	1,2	0,2
<b>Amargura forte</b>	0,25	0,5	0

**Fonte:** Autores

A análise sensorial destaca a importância da avaliação para a palatabilidade de uma formulação durante o seu desenvolvimento.

A palatabilidade desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de formulações farmacêuticas orais, impactando diretamente na aceitabilidade e na adesão do paciente. Em formulações pediátricas, adquire uma importância ainda maior, visto que é comum que crianças não tomem os medicamentos devido ao sabor desagradável (VALLE *et al.*, 2017).

Desde a infância, as papilas gustativas e os receptores olfativos já se encontram totalmente desenvolvidos, o que naturalmente leva as crianças a terem uma tendência para preferir alimentos doces e evitar alimentos amargos (MEDEIROS; GARRUTI, 2018).

No processo de desenvolvimento de formas farmacêuticas, emerge um desafio crítico: o sabor indesejado. Na indústria farmacêutica, são exploradas diversas estratégias para atenuar a amargura associada aos medicamentos (HANNAN *et al.*, 2016). Assim, um medicamento palatável é aquele em que os atributos sensoriais aversivos foram minimizados, mascarados ou eliminados na formulação (MEDEIROS, 2014).



Muitos fármacos apresentam intrinsecamente um gosto desagradável, sendo o omeprazol um deles, pois apresenta amargor. O sabor amargo do princípio ativo é o mais difícil de mascarar, pois deixa um sabor residual, que permanece no paladar após a ingestão (MEDEIROS; GARRUTI, 2018).

O uso de edulcorantes e flavorizantes desempenha um papel crucial na melhoria da palatabilidade (MEDEIROS, 2014). Esses aditivos são aplicados com o objetivo de aperfeiçoar ou ajustar as características sensoriais. Os edulcorantes têm uma função dupla, proporcionando um sabor doce e contribuindo diretamente para a textura da formulação, além de apresentarem propriedades conservadoras, como a capacidade de conservação, encontrada na sacarose, sorbitol, glicose e frutose, por exemplo. Por outro lado, os flavorizantes atuam em conjunto para aprimorar tanto o aroma quanto o sabor das soluções orais (SILVA, JUNIOR, PINHEIRO, 2021).

Neste estudo, a suspensão líquida de nanopartículas de omeprazol foi avaliada como amargo moderado/amargo. No entanto, pelo índice de amargor foi possível determinar o sabor amargo da formulação de nanopartículas. Embora não sendo um resultado que mostre que a palatabilidade da formulação de nanopartículas é aceitável, esse resultado era esperado devido ao fármaco omeprazol apresentar sabor amargo intenso. É possível que a predominância do amargor seja devido a uma quantidade de fármaco que não foi encapsulada, pois segundo Diefenthaler *et al.*, 2020, após o revestimento com polímero gastrorresistente a eficiência de encapsulação foi de 68,10%. Esses resultados demonstram que são necessários estudos com aditivos farmacêuticos na formulação de nanopartículas para melhorar sua palatabilidade.

## **Conclusões**

Portanto, com base nos resultados apresentados, fica claro que a palatabilidade de medicamentos desempenha um papel crítico na adesão do paciente ao tratamento, especialmente em pacientes pediátricos. Neste contexto, a pesquisa em questão apresentou a utilização de nanopartículas de omeprazol como uma alternativa para a administração em crianças. Em resumo, os resultados refletem a percepção dos participantes em relação aos níveis de amargor para cada uma das amostras avaliadas. O estudo, que se concentrou principalmente na avaliação de nanopartículas OERS/EL, revelou sabor amargo. Estudos de análise sensorial são fundamentais para compreender e caracterizar a experiência sensorial fornecendo *insights* valiosos para futuros estudos e desenvolvimento de produtos relacionados.



## Referências

BRITTO, J. F. *et al.* Utilização de preparações magistrais extemporâneas em pacientes pediátricos de um hospital público. **Ver. Saúde.Com**, v. 13, n. 1, p. 797- 805, 2017.

CHACHLIOUTAKI, K. *et al.* Pediatric and geriatric-friendly buccal foams: Enhancing omeprazole delivery for patients encountering swallowing difficulties. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, n. 10, p. 2644-2654, 2023.

CHOI, H. G.; KIM, C. K. Development of omeprazole buccal adhesive tablets with stability enhancement in human saliva. **Journal Control Release**, v. 68, n. 3, p. 397-404, 2000.

COSTA, P. Q.; LIMA, J. E. S.; COELHO, H. L. L. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. **Braz. J. of Pharm. Sci.**, v. 45, n. 1, p. 57-66, 2009.

DAUDT, R. M. *et al.* A Nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 28-31, 2013.

DEL GAUDIO, Pasquale *et al.* Grânulos de alginato como transportador para o composto de inclusão omeprazol/SBA-15: Um passo em direção ao desenvolvimento de formas farmacêuticas pediátricas personalizadas. **Polímeros de carboidratos**, v. 133, p. 464-472, 2015.

DIEFENTHAELER, H.S. *et al.* Omeprazole nanoparticles suspension: Development of a stable liquid formulation with a view to pediatric administration. **Int J Pharm.** 589, 2020.

HANNAN, P. A. *et al.* Oral dispersible system: A new approach in drug delivery system. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 78, n. 1, p. 2, 2016.

KHAN, S. *et al.* Conversion of sustained release omeprazole loaded buccal films into fast dissolving strips using supercritical carbon dioxide (ScCO<sub>2</sub>) processing, for potential paediatric drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 10, p. 45-55, 2016.

KIM, J.II *et al.* In vitro and in vivo correlation of disintegration and bitter tastemasking using orally disintegrating tablet containing ion exchangeresin-drug complexJong. **Int J Pharm** 455, 2013.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. Omeprazol. In: KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F. F. A. C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Edição 2013/2014. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2014.

LIU, F. *et al.* Formulation factors affecting acceptability of oral medicines in children. **Int. J. of Pharmac.**, v. 492, n. 1-2, p. 301-303, 2015.

MEDEIROS, M. S. G. **Avaliação sensorial de formulações extemporâneas de medicamentos cardiovasculares preparadas com o veículo “gute” e utilizadas em**



**pacientes pediátricos.** 2014. 144 f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2014.

MEDEIROS, M. S. G.; GARRUTI, D. S. Estudos de palatabilidade de medicamentos: análise sensorial e aceitabilidade de formulações pediátricas. **Vigil. Sanit. Deb.**, v. 6, n. 2, p. 44 – 53, 2018.

MORA-HUERTAS, C.E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **Int. J. of Pharmac.**, v. 385, p. 113-142, 2010.

MURAKAMI, F. S. *et al.* Physico-chemical solid-state characterization of omeprazole sodium: Thermal spectroscopic and crystallinity studies. **J. of Pharmac. and Biomed. Anal.**, v. 49, n. 1, p. 72-80, 2009.

SCHAFFAZICK, S. R. *et al.* Caracterização e Estabilidade Físico-Química de Sistemas Poliméricos Nanoparticulados para Administração de Fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.

SILVA, Itamar Vieira; JÚNIOR, Félix da Silva Dias; PINHEIRO, Iluska Martins. Efeitos de edulcorantes e flavorizantes em soluções orais para tratamento infantil: uma revisão integrativa da literatura. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e25701-e25701, 2021.

THOMPSON, C. *et al.* Best Practice Recommendations Regarding the Assessment of Palatability and Swallow ability in the Development of Oral Dosage Forms for Pediatric Patients. **Ther. Innov. & Reg. Sci.**, v. 49, n. 5, p. 647-658, 2015.

VALLE, I. V. **In vitro and in vivo methods for sensory analysis of drugs.** 2017. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) - Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

VALLE, Isabela Viol *et al.* Métodos in vitro e in vivo para análise sensorial de medicamentos. 2017.

WALSH, J. *et al.* Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 73, p. 14-33, 2014.



## **ASPECTOS INTRODUTÓRIOS À ANÁLISE FITOQUÍMICA I: COLETA, SECAGEM, MOAGEM**

**Valentina de Aguiar Pedott<sup>1</sup>; Juliana Steffens<sup>2</sup>; Letícia Bruna Petkowicz<sup>3</sup>; Mateus Lisoski<sup>4</sup>; Chaline Bruna Potrick<sup>5</sup>; Andressa Boff<sup>6</sup>; Juliana Roman<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>Graduanda do curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. Rua João Tortelli, casa, 211. valentinapedott@hotmail.com.

<sup>2</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Erechim

<sup>3</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Erechim

<sup>4</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Erechim

<sup>5</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Erechim

<sup>6</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Erechim

<sup>7</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Erechim

### **RESUMO**

A fitoquímica estuda cada grupo da planta, desde a estrutura química molecular, até as propriedades biológicas dos vegetais, tendo como desafios o estudo dos componentes ativos presentes nas plantas, bem como seus mecanismos de ação. No contexto de pesquisas fitoquímicas, um passo crítico é o preparo de amostras de plantas, que compreende uma série de etapas: coleta, secagem e moagem, visando a subsequente extração de compostos biativos. Este artigo busca proporcionar informações das etapas de preparo de amostras de plantas destinadas a análises fitoquímicas, enfatizando a importância crítica de uma abordagem cuidadosa e detalhada na realização dessas etapas para manter a integridade das amostras e, assim, permitir a obtenção precisa dos princípios ativos vegetais. O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica que aprofunda cada uma dessas etapas, com base em pesquisas realizadas entre março e junho de 2023, englobando estudos desde 1983. O ponto de partida na investigação fitoquímica é a coleta do material vegetal, dividida em duas fases distintas. A primeira fase, essencial para a identificação botânica das espécies vegetais, envolve a preparação de uma exsicata e seu depósito em um herbário. A secagem, a segunda etapa, é definida como uma operação unitária que transforma materiais sólidos, semi-sólidos ou líquidos em produtos sólidos com baixa umidade. A moagem, por sua vez, é uma operação unitária destinada a reduzir o tamanho dos fragmentos de materiais, sejam matérias-primas ou produtos finais. A realização dessas etapas é de importância fundamental, pois precede a etapa crítica de extração, na qual são obtidos os princípios ativos essenciais para pesquisas fitoquímicas. Essa compreensão sólida desempenha um papel crucial nos avanços científicos e, por conseguinte, em sua aplicação em diversos domínios, incluindo a medicina e a indústria farmacêutica.

**Palavras-chave:** material vegetal; plantas; propriedades biológicas.

### **Introdução**

As plantas são utilizadas há muito tempo pelos seres humanos com o objetivo de curar enfermidades. Elas possuem um grande arsenal de produtos químicos, orgânicos e inorgânicos, apresentando diferentes potenciais de exploração pelo homem, sendo empregadas como terapia complementar a tratamentos instituídos, por influência de práticas milenares e/ou por indicação pessoas próximas (JÜTTE *et al.*, 2017).



Apesar dos avanços observados em relação a medicina moderna nas últimas décadas, tem se observado um aumento tanto na prescrição e orientação, por parte de profissionais de saúde, quanto no consumo de plantas medicinais, sejam por incentivo das políticas governamentais, por influência de mídias sociais, para fins estéticos, entre outros (CUNHA, 2010; DIAS *et al.*, 2018).

As plantas medicinais são uma fonte natural de produtos biologicamente ativos, onde muitos deles servem de modelos para a síntese de muitos fármacos (GUERRA; NODARI, 2010). De acordo com Robinson e Zang (2011), pelo menos 25% dos medicamentos são derivados, direta ou indiretamente, de plantas medicinais, e em caso de antitumorais e antimicrobianos esse percentual chega a 60%. Estima-se que dentre as 250 mil e 500 mil espécies de plantas estimadas mundialmente, pequena parte tem sido estudada fitoquimicamente, e quanto ao seu uso medicinal, apenas 5 mil espécies foram estudadas.

A fitoquímica surgiu como uma ferramenta para estudar os constituintes químicos e as propriedades biológicas dos vegetais, com ênfase nas análises fitoquímicas para indicação de metabólitos secundários que se encontra na espécie vegetal (SIMÕES; SPITZER, 2007). Os metabólitos secundários são compostos orgânicos que são biossintetizados a partir de proteínas, lipídeos e/ou carboidratos (metabólitos primários). Estes são associados a diversas atividades, desde defesa vegetal contra ataques microbiológicos, até defesas interespecies, entre outros (OOTANI *et al.*, 2013).

Estas substâncias, apresentam diversos princípios ativos, sendo os principais representantes os terpenoides, alcaloides, polifenóis (taninos, flavonoides), saponinas e esteroides, os quais possuem ações farmacológicas que incluem atividades analgésicas, anti-inflamatórias, expectorantes, etc. (PEREIRA, *et al.* 2012).

Na área farmacêutica um dos desafios é o estudo dos componentes ativos presentes nas plantas, bem como seus mecanismos de ação. Das plantas, são obtidos extratos, e quando testados podem apresentar efeitos sinérgicos entre os diferentes princípios ativos devido à presença de compostos de classes ou estruturas diferentes contribuindo para a mesma atividade (MACIEL *et al.*, 2002).

De acordo com a RDC 26/2014 da ANVISA, droga vegetal é a “planta medicinal, ou suas partes, que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica, após processos de coleta/colheita, estabilização quando aplicável, e secagem, podendo estar na forma íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada” (BRASIL, 2014).



Um dos aspectos que devem ser levados em conta na utilização de fitoterápicos, são o cultivo e época de colheita da planta, umidade, luminosidade, fatores climáticos, parte da planta utilizada, armazenamento, secagem entre outros, pois podem modificar a composição deste produtor, afetando sua eficácia e segurança (CALIXTO, 2000).

Dentro da investigação fitoquímica, algumas etapas precisam ser realizadas para o preparo de amostras de plantas, sendo elas a coleta, secagem e moagem, para posterior extração de compostos, as quais serão abordadas neste estudo.

### **Material e Métodos**

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica sobre “análise fitoquímica: coleta, secagem, moagem”. Para tanto, foram realizadas buscas em livros, dissertações, teses, documentários e artigos utilizando a plataforma google acadêmico. A pesquisa foi realizada utilizando as palavras isoladas ou associadas, de forma diferente para obter maior número de trabalhos da literatura sobre o assunto, utilizando as seguintes palavras chave: “análise fitoquímica” ou “técnicas de preparo de extratos para análise fitoquímica” ou “coleta, secagem e moagem de plantas” ou “princípios ativos das plantas” ou “plantas medicinais” ou “plantas medicinais” ou “constituintes químicos dos vegetais” ou “propriedades biológicas dos vegetais”, entre outros. A busca foi realizada no período de março de 2023 a junho de 2023 e inclui artigos publicados a partir de 1983.

### **Resultados e discussão**

Para a investigação fitoquímica são necessárias algumas etapas para a preparação das amostras de plantas onde alguns aspectos devem ser levados em conta, como coleta, secagem e moagem, as quais serão detalhadas a seguir:

#### *Coleta*

Na investigação fitoquímica a primeira etapa a ser realizada é a coleta do material vegetal. Esta etapa pode ser dividida em duas partes: primeiramente é realizada uma coleta para preliminar para a identificação botânica das espécies vegetais e depois para pesquisas fitoquímicas.

A identificação científica da espécie é realizada na primeira parte, por meio da preparação de uma exsicata e seu depósito em herbário, com itens como o número de registro da exsicata, a natureza da instituição, um espécime vegetal, o nome da pessoa que identificou a espécie, a localização do herbário, a época e local da coleta, o nome da planta, a parte da planta utilizada



na medicina popular, suas indicações terapêuticas e o tipo de solo registrado em catálogo (FALKENBERG; SANTOS; SIMÕES, 2010).

Na segunda parte, a porção de planta que será objeto de perícia é selecionada com base na literatura científica e no uso comum da espécie, e o material vegetal é coletado em quantidades suficientes para a obtenção do extrato. Em ambas as fases mencionadas, é fundamental que o material coletado seja criteriosamente escolhido, evitando-se a coleta de partes da planta que tenham sido acometidas por doenças, parasitas ou mesmo partes da mesma planta que não sejam relevantes para a investigação (MACIEL *et al.*, 2002). Outro aspecto a ser levado em consideração na coleta das amostras é obter os dados de localização das amostras, com dos dados das coordenadas geográficas (WIGGERS; STANGE, 2008).

Martins *et al.* (1995) mencionam que, as espécies têm horários específicos em que a quantidade de princípio ativo em seus tecidos é maior. Essa variação pode ocorrer tanto ao longo de um único dia quanto ao longo de um ano inteiro. Há momentos em que a concentração desses princípios é maior dependendo da substância ativa da planta. É recomendado colher plantas com óleos essenciais e alcaloides pela manhã e plantas com glicosídeos à tarde. Esse critério é fundamental quando se discute a qualidade química do produto, pois uma baixa concentração da substância ativa no material pode fazer com que o consumidor perca a pureza do produto.

Uma variedade de fatores biológicos e abióticos, incluindo sazonalidade, ritmo circadiano e desenvolvimento, temperatura, disponibilidade hídrica, radiação ultravioleta, nutrientes, altitude, poluição atmosférica, indução por estímulos mecânicos ou ataque de patógenos, podem influenciar a quantidade e a qualidade dos produtos, sejam eles os metabólicos secundários. Diante disso, como e quando uma planta é colhida é um dos fatores mais importantes para o estudo desses metabólitos, pois variações podem coordenar ou afetar a produção desses compostos. (CASTRO, 2020).

Assim que a planta é colhida, inicia-se um processo enzimático de degradação da planta que também resulta na degradação dos princípios ativos. A máxima integridade dos princípios de funcionamento deve ser mantida com o menor intervalo de tempo possível entre a coleta e a secagem (FALKENBERG; SANTOS; SIMÕES, 2010).

### *Secagem*

O processo de secagem é definido como uma operação unitária que converte um material sólido, semi-sólido ou líquido em um produto sólido com umidade consideravelmente baixa.



Para tanto, ocorre a transferência da água do material para uma fase gasosa não saturada. Geralmente a remoção de água se dá por evaporação, provocando mudança de fase de água líquida para vapor (TADINI *et al.*, 2016).

O objetivo da secagem é remover a água, para evitar reações químicas e o crescimento da microbiota nas amostras (VON HERTWIG, 1991; BACCHI, 1996). Além disso, visa minimizar a perda de princípios e permitir a conservação por um período maior (COSTA *et al.*, 2005). A operação de secagem em amostras de plantas é caracterizada pela exposição a temperaturas brandas, com temperaturas entre 45 e 65° C, e tempo suficiente para secá-la (WIGGERS; STANGE, 2008). Para folhas, é recomendada secagem utilizando temperatura próxima de 38°C, pois temperaturas maiores aceleram o processo de secagem, degradando princípios ativos (FALKENBERG; SANTOS; SIMÕES, 2010). A secagem de amostras vegetais pode ser realizada ao sol, sombra, ou estufa as quais geralmente são equipadas com termostatos e com circulação de ar. O material vegetal deve ser colocado em camadas finas para aumentar a área de contato com o calor.

A secagem ao ar livre é mais econômica, ao mesmo tempo em que requer maior supervisão para garantir que as condições de operação sejam uniformes. Idealmente, deve ser realizado à sombra, pois a radiação solar pode alterar a composição química da substância. A área precisa estar convenientemente seca, bem ventilada, livre de poeira e de ataques de insetos e outros animais (TAVARES, 2015).

No caso de raízes grandes, é importante cortar as mesmas em pequenos pedaços para facilitar a secagem. Já as flores e folhas, devem ser secas em pequenos maços amarrados. As partes das plantas devem ser secas separado (quando for casca, só casca, semente só semente e assim por diante) pois cada parte tem seu tempo de secagem (TAVARES, 2015). A secagem não realizada adequadamente, pode comprometer os princípios ativos.

O uso de suportes com o termostato na secagem com ar quente garante que uma temperatura estável seja mantida pelo tempo desejado. Para evitar a saturação do vapor d'água que será liberado do material a secar, também é prático deixar abertas as saídas de ar da estufa. Para obter uma boa secagem, a velocidade com que o ar circula na estufa é fundamental. Os modelos de estufas fornecidos com sistema de circulação forçada de ar são mais eficazes. A renovação regular do ar causada pela circulação forçada permite o fácil processamento da secagem, limpando o ar saturado de umidade. Independentemente da forma como é realizada, a operação de secagem visa reduzir peso e volume e facilita a moagem dos materiais (FALKENBERG; SANTOS; SIMÕES, 2010).



A secagem ideal não pode ser rápida e nem lenta demais. O tempo de secagem depende das características da planta, das condições climáticas durante os dias de secagem e das condições das instalações. Uma boa secagem é aquela que consegue manter os maiores teores possíveis de princípios ativos ou aromáticos, além de preservar o aspecto e coloração natural das plantas (PINTO e BERTOLUCCI, 2002).

### *Moagem*

A moagem é uma operação unitária que tem por objetivo reduzir o tamanho dos fragmentos de determinado material (matéria-prima ou produto final). Também é usado o termo cominuição para redução de tamanho e inclui processos como esmagar, moer, picar, porcionar, entre outros (GOMIDE, 1983).

Bertoldi (2012) define moagem como sendo: “moagem tem por finalidade reduzir, mecanicamente, o material vegetal a fragmentos de pequenas dimensões, preparando o material para extração. Quanto mais rígidos forem os tecidos, maior será o grau de divisão necessário”

O processo de moagem, é feito sobre a redução do material vegetal para partículas menores, aumentando a superfície de contato, modificando as propriedades de um material, para fase posterior, por exemplo de extração. O tamanho dessas partículas irá depender do órgão que estará sendo trabalhado. Quanto mais rígido for, mais deve-se reduzir a pó (FALKENBERG; SANTOS; SIMÕES, 2010).

Dependendo do tipo de produto final processado, o processo de moagem requer um tipo específico de moagem (produtos com tamanho reduzido dos ingredientes, produtos em pó, etc.).

No quadro 1 é são apresentadas as forças atuantes na redução de tamanho das partículas de acordo com o tipo de moinho utilizado.

**Quadro 1** - Forças atuantes sobre a redução de tamanho das partículas e tipo de equipamentos envolvidos.

<b>Força</b>	<b>Tipo de Equipamento</b>
Compressão	Moinho de Rolos
Impacto	Moinho de Martelo
Atrito	Moinho de Disco de Atrito
Corte	Moinho de Facas Rotativas

Fonte: adaptado, Fellows (2000).

Os modelos de moinhos mais empregados são: de martelos, de rolos, de discos de atrito e de facas (EARLE; EARLE, 1983). A eficiência do processo vai depender do tipo de moinho e de cada material a ser triturado/moído.

### **Conclusões**

No presente estudo foram abordados aspectos introdutórios relacionados ao preparo das amostras de plantas para realização de análises fitoquímicas. Dentre elas foram destacadas a coleta, secagem e moagem das plantas. A forma do preparo das amostras é fundamental para que se mantenham as características das plantas. Estas etapas, devem ser cuidadosamente realizadas, pois antecedem a etapa de extração, que é onde são obtidos os princípios ativos possíveis.

### **Referências**

BACCHI, E.M. Controle de qualidade de fitoterápicos. In: DI STASI, L.C. (org.). Plantas medicinais: arte e ciência. São Paulo: Universidade Estadual Paulista, 1996. p.169-197.

BERTOLDI, Juliana Greisse. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antibacteriana de *Byrsonima pachyphylla* A. Juss. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 26, de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos e fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília, 2014.



CALIXTO, J.B. Efficacy, safety, quality control, Market and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agentes). Brazilian Journal Of Medical and Biological Research. V. 33, n. 2, p.179-189, 2000.

CASTRO, Marina Arruda de. Avaliação do potencial fitoquímico das folhas de *Eucalyptus tereticornis* Smith (myrtaceae) do semiárido nordestino ocorrente no Ceará. 2020.

COSTA, L. C. B. *et al.* Secagem e fragmentação da matéria seca no rendimento e composição do óleo essencial de capim-limão. Horticultura Brasileira, Brasília, v. 23, n. 4, out./dez. 2005.

CUNHA, A.P. Farmacognosia e Fitoquímica. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2010. 670 p.

DIAS, Eliana C.M. *et al.* Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. Revista Baiana de Saúde Pública, Salvador, v. 41, n.2, p. a2306, 2018.

EARLE, R.L., EARLE, M. D., Unit Operations in Food Processing, Publis., NZIFST, New Zealand, 1983.

FALKENBERG, M. B.; SANTOS, R. I.; SIMÕES, C.M.O. Introdução à análise fitoquímica. In: SIMÕES, C.M.O. *et al.* Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFSC, 2010. p. 229-246.

FELLOWS, P. Food processing technology: principles and practice. USA: CRC Press, 2000, 563p.

GUERRA, M.P.; NODARI, R. O. Biodiversidade: Aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, C.M.O. *et al.* Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6 ed. Porto Alegre: Editora da UFSC, 2010. p. 13-28.

GOMIDE, R. Operações Unitárias Vol. 1: Operações Com Sistemas Sólidos Granulares. São Paulo, R. Gomide, 1983.

JÜTTE, Robert *et al.* Herbal medicinal products-Evidence and tradition from a historical perspective. Journal of Ethnopharmacology, Limerick, v. 207, p. 220-225, Jul. 2017.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA JR., V. F.; GRYNBERG, N. F.; ECHEVARRIA, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. Quím. Nova, v. 25, n. 3, p.429-438, 2002.

MIRANDA, K.V.L.; Uhlmann, L.A.C. 2021. Uso de fitoterápicos na atualidade: uma revisão de literatura, 6, 160.

OOTANI, M.A.; AGUIAR, R.W.; RAMOS, A.C.C.; BRITO, D.R.; SILVA, J.B.; CAJAZEIRA, J.P. Use of essential oils in agriculture. Journal of biotechnology and biodiversity, v.4. n.2, p-162-174, 2013.



PEREIRA, R.J.; CARDOSO, M.G. Vegetable secondary metabolites and antioxidants benefits. *Journal of biotechnology and biodiversity*, v. 3, n.4, p.146-152, 2012.

PINTO, J. E. B. P.; BERTOLUCCI, S. K. V. *Cultivo e Processamento de Plantas Medicinais*. Lavras: Editora UFLA, 2002. 162 p.

ROBINSON, M.M.; ZHANG, X. *The world medicines: global situation, issues and challenges*. Geneva: WHO, 2011. p.1-12

TADINI, Carmen Cecília; TELIS, Vânia Regina Nicoletti; DE ALMEIDA MEIRELLES, Antonio José. *Operações unitárias na indústria de alimentos*. Grupo Gen-LTC, 2016.

TAVARES, Carlos Alberto Camargo *et al.* *Plantas medicinais*. Emater-DF, 2015.

VON HERTWIG, I. F. *Plantas aromáticas e medicinais: plantio, colheita, secagem, comercialização*. 2. ed. São Paulo: Ícone, 1991.

WIGGERS, Ivonei; STANGE, Carlos Eduardo Bittencourt. *Manual de instruções para coleta, identificação e herborização de material botânico*. Programa de Desenvolvimento Educacional–SEED–PR UNICENTRO, 45p, 2008.



## **ASPECTOS RELACIONADOS À EFICÁCIA, SEGURANÇA E QUALIDADE DE PRODUTOS ORIUNDOS DE PLANTAS MEDICINAIS**

**Tainá Maieski<sup>1</sup>; Letícia Bruna Petkowicz<sup>2</sup>; Silvane Souza Roman<sup>3</sup>; Helissara Silveira Diefenthaler<sup>4</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>5</sup>; Andressa Boff<sup>6</sup>; Juliana Roman<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Estudante do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. tainamaieski17@outlook.com

<sup>2</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

<sup>3</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

<sup>5</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

<sup>6</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

<sup>7</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

### **RESUMO**

A utilização de plantas para fins medicinais, é uma prática comum desde os princípios da civilização, no entanto, a administração de plantas medicinais e dos medicamentos fitoterápicos precisam de recomendações, pois podem ocasionar algumas reações adversas. Sua comercialização é grande por ser um medicamento com baixo custo e de fácil disponibilidade. O objetivo geral foi buscar aspectos relacionados a eficácia, segurança e qualidade de produtos oriundos de plantas medicinais através de estudos publicados em domínio público. O método utilizado foi o de pesquisa bibliográfica, empregando os bancos digitais PubMed, Periódicos da Capes, Scielo, Google, Google Acadêmico e Bibliotecas Virtuais para a seleção dos artigos de interesse, entre os anos de 2002 e 2023. As palavras chave utilizadas foram “segurança”, “qualidade”, “toxicidade”, “fitoterápicos” e a combinação entre elas. No presente trabalho, pôde-se observar que em alguns estudos pesquisados, foram encontradas inconformidades em ensaios físico-químicos de espécies de plantas comercializadas na forma de chás, o que resulta em falta de qualidade e perigo para o consumidor. Estes problemas podem ser resultantes de uma fiscalização ineficiente. Já os produtos tradicionais fitoterápicos e os medicamentos fitoterápicos, possuem maior rigor nos testes, incluindo ensaios clínicos para o medicamento fitoterápico, para que possam ser registrados, garantindo assim sua eficácia e segurança.

**Palavras-chave:** segurança; toxicidade; fitoterápicos.

### **Introdução**

Os medicamentos fitoterápicos são produzidos a partir das plantas medicinais, e têm benefícios para aliviar dores e até mesmo curar doenças, mas podem ocasionar efeitos adversos como os medicamentos sintéticos. Sua segurança e eficácia devem ser comprovadas e monitorados pela Legislação Sanitária (CACCIA-BAVA *et al.*, 2017).

No Brasil, a implantação dos serviços de fitoterápicos no Sistema Único de Saúde aconteceu na década de 1980, com isso a RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), decidiu normatizar um registro para os fitoterápicos com a ajuda do Sistema de Vigilância Sanitária, assim estabelecendo qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos (CACCIA-BAVA *et al.*, 2017).



A qualidade da matéria-prima é o princípio de um fitoterápico de qualidade. A eficácia é dada através dos ensaios clínicos e pré-clínicos farmacológicos e observação dos efeitos biológicos. Na segurança, observa-se se há ausência dos efeitos tóxicos, até mesmo se há inexistência de contaminantes nocivos para a saúde (MATHEUS, 2002).

Atualmente, o uso de medicamentos à base de plantas medicinais é muito comum, aliado ao fato que alguns já estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) e que seu emprego vem desde a antiguidade, acompanhando a medicina terapêutica ao longo da história, trazendo o hábito do uso de plantas enraizados nas tradições culturais dos povos. Em virtude deste contexto, são falsamente consideradas seguras e isentas que qualquer reação adversa ou toxicidade.

Com o interesse de trazer informações que esclareçam os aspectos relacionados aos perigos, benefícios, eficácia e segurança dos medicamentos à base de plantas medicinais, este trabalho busca realizar uma revisão da literatura para contribuir com uma utilização mais consciente, melhor qualidade de vida de pacientes e ampliar os conhecimentos da sociedade sobre o assunto.

## **Material e Métodos**

A pesquisa foi uma revisão bibliográfica onde, foi conduzida em livros, artigos científicos e outras fontes de cunho relevante, tais como normativas de caráter regulatório, através de busca por palavras-chaves definidas, como: segurança, qualidade, toxicidade, fitoterápicos e a combinação entre elas. A revisão bibliográfica foi produzida a partir de uma leitura sistemática, ressaltando os principais pontos abordados pelos autores do assunto a ser trabalhado.

## **Resultados e Discussão**

### *Plantas medicinais e fitoterápicos*

O uso tradicional das plantas medicinais inclui as espécies vegetais, usadas ao longo dos anos, reconhecidas e assimiladas na cultura da sociedade, para cuidados da sua saúde. As plantas são conhecidas como: ervas, árvores e arbustos, de onde se utilizam partes específicas na produção de fitoterápicos, as quais possuem as substâncias de interesse farmacêutico, que pode ser nas raízes, folhas, flores, caules, frutos e também nas sementes. A preparação dos

produtos usuais acontece através de chás, xaropes, e até mesmo compressas (MATHEUS, 2002).

Com a resolução da RDC nº 17/2000 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (ANVISA), o medicamento fitoterápico se emprega por ter atividades curativas, paliativas e assim passa por um processo de tecnologia adequado e comprovação da atividade farmacológica, através de ensaios pré-clínicos e clínicos. Já a droga vegetal, é obtida da planta inteira ou de partes da mesma após a colheita, devendo passar pelo processo de estabilização e secagem, de formas íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada (MATHEUS, 2002).

Podemos conceituar as diferenças entre, planta medicinal, medicamento tradicional fitoterápico e medicamento fitoterápico.

Planta medicinal é conhecida popularmente como ervas, são aquelas usadas para aliviar ou tratar doenças. Normalmente utilizadas nas formas de chás ou infusões. Elas não passam por ensaios clínicos ou pré-clínicos e são utilizadas na forma fresca ou de droga vegetal (BRASIL, 2018).

Medicamento tradicional fitoterápico é aquele produzido com matérias-primas ativas vegetais, com segurança de efetividade baseada em estudos de uso seguro e eficaz, publicados em literatura e que não necessitam liberação médica pra uso, nem teste em humanos (BRASIL, 2014a).

Medicamento fitoterápico é feito com matérias-primas ativas vegetais onde sua segurança e eficácia foi aplicada em ensaios clínicos e pré-clínicos, testado em humanos, para após ter a sua liberação autorizada para uso na população (BRASIL, 2018)

#### *Fitoterápicos no Sistema Único de Saúde*

Alguns estudos comprovam que a implantação dos medicamentos fitoterápicos no sistema único de saúde tem ajudado no acesso com outras possibilidades terapêuticas e na estimulação aos profissionais a se organizarem nas atividades de educação sanitária e ambiental com parcerias agrícolas, educacionais e ambientais (GALUCIO *et al.*, 2021).

Para ajudar no desenvolvimento destes programas envolvendo as plantas medicinais e seus fitoterápicos foi usado como instrumento, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares do Sistema Único de Saúde (PNPIC-SUS) e suas diretrizes sobre Plantas Medicinais e Fitoterapia no SUS e a Política Nacional de Plantas Medicinais Fitoterápicos



(PNPMF). Estes programas foram criados no ano de 2006 ajudando no desenvolvimento dos marcos regulatórios e na pesquisa das plantas medicinais (GALUCIO *et al.*, 2021).

A Relação Nacional de Medicamentos Essências (RENAME) constitui-se em instrumento que contribui para a gestão de ações no âmbito da Assistência Farmacêutica no SUS, assim sendo atualizada periodicamente, com o fim de promover o uso racional de medicamentos por intermédio de ações que disciplinem a prescrição, a dispensação e o consumo (SILVA; LEDA; OLIVEIRA, 2022).

A RENAME possui uma lista com doze fitoterápicos registrados, que possuem evidências de segurança e eficácia. (SILVA; LEDA; OLIVEIRA; 2022). São eles: alcachofra (*Cynara scolymus* L.); aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi); babosa (*Aloe vera* (L.) Burm.f.); cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana* D.C.); Espinheira-santa (*Maytenus officinalis* Mabb.); guaco (*Mikania glomerata* Spreng.); garra-do-diabo (*Harpagophytum procumbens*); hortelã (*Mentha x piperita* L.); isoflavona de soja (*Glycine max* (L.) Merr.); plantago (*Plantago ovata* Forssk.); Salgueiro (*Salix alba* L.); unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.)). Além do nome científico e do nome popular, a RENAME traz a indicação/ação, a apresentação do fitoterápico e, ainda, a concentração/composição, em que é apresentada a quantidade de marcador; entretanto, para alguns casos esse valor refere-se à dose diária (BRASIL, 2022).

Outro programa, visando o uso racional das plantas medicinais e resgatando o conhecimento popular, é o Farmácia Viva, implantado através da portaria GM/MS nº 886/2010, que instituiu a farmácia viva no SUS. (MACHADO, VARGAS, 2018). Ele envolve o serviço de assistência farmacêutica, que parte do cultivo, implantação e processamento das plantas medicinais. Os usuários podem ter acesso a um ou mais produtos como, planta medicinal *in natura* (Farmácia Viva Modelo I), droga vegetal (Farmácia Viva Modelo II), e o fitoterápico manipulado (Farmácia Viva Modelo III), sendo oriundos de vegetais cultivados em hortas próprias ou credenciadas (REIS *et al.*, 2021; GOMES *et al.*, 2022).

Com a fitoterapia na atenção básica, a proximidade dos profissionais da saúde com a comunidade melhorou muito, reforçando o papel do profissional farmacêutico. Com isso os fitoterápicos se tornaram de extrema importância e uma nova opção terapêutica pelo SUS (GALUCIO *et al.*, 2021).



### *Fitoterápicos e sua eficácia e segurança*

As plantas medicinais e seus fitoterápicos possuem uma utilização muito grande em alguns problemas de saúde. No entanto, apenas parte das plantas foram estudadas de acordo com protocolos científicos da atualidade. A maioria não são aceitas e prescritas por profissionais da saúde, por não terem eficácia e segurança comprovada em humanos (CARMO; NOGUEIRA; SILVA, 2022).

A eficácia e a segurança de um produto dependem de muitos fatores para se tornar um produto de qualidade (MATHEUS, 2002).

A fase botânica avalia a droga vegetal, onde se dá a garantia da sua estabilidade e constância. Plantas colhidas em lugares distintos, por exemplo, não possuem as mesmas quantidades de metabólitos (ARAUJO; CAROLLI; ALVES, 2020).

Os estudos pré-clínicos são realizados para avaliar potenciais efeitos adversos e riscos para o ser humano, podendo ser agrupados em três categorias. Os ensaios farmacológicos evidenciam a eficácia da planta medicinal ou fármaco frente a uma atividade promissora para interromper o curso de uma doença, preveni-la ou trazer propriedades paliativas. (CARMO; NOGUEIRA; SILVA, 2022). Os ensaios farmacocinéticos investigam a absorção do fármaco no intestino depois de uma dose oral ou mobilização do local após a injeção, a distribuição do princípio ativo no organismo e a sua taxa do metabolismo da droga, do envolvimento enzimático metabólico e da natureza dos metabólitos produzidos. (DENNY; STEWART; 2013). Os ensaios toxicológicos pré-clínicos servem para investigar os efeitos tóxicos de doses repetidas entre 1, 3, 6, 9 meses, a genotoxicidade, a citotoxicidade e a toxicidade aguda na dose única e na dose máxima tolerada (NUGENT; DUNCAN; COLAGIOVANNI, 2013).

Após os testes pré-clínicos, é iniciada os ensaios clínicos, que são divididos em algumas fases. Estudos de Fase I são projetados para determinar a segurança associada a doses crescentes em voluntários saudáveis e mecanismos de ação. Esta fase de estudo é geralmente desnecessária para plantas medicinais e fitoterápicos de uso tradicional. O uso humano prévio envolvendo regime tradicional de doses geralmente proporciona uma razoável confiança em que tais regimes possam ser administrados com segurança a um pequeno número de participantes cuidadosamente monitorados nos experimentos de Fase II. Os estudos de Fase II avaliam a eficácia de uma faixa de doses em indivíduos que apresentam a doença. Grupos placebo e de intervenção padrão podem ser incluídos (BRASIL, 2008). Os estudos de Fase III tem como objetivo obter informações adicionais sobre eficácia e segurança, que são necessárias para uma ampla avaliação da relação risco-benefício na intervenção, e fornecem uma base adequada para



o uso clínico geral. Estudos da Fase III geralmente incluem um número maior de participantes (várias centenas ou milhares) e podem envolver populações humanas com características mais diversificadas. Exigem comparação estatística entre grupo de intervenção e grupo padrão (controle positivo) e/ou grupo de intervenção e grupo de placebo (controle negativo) (ARAÚJO; CAROLLI; ALVES, 2020).

O registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos devem seguir as normas estabelecidas pela RDC 26 de 13 de maio de 2014, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Primeiramente o solicitante deverá requerer a inclusão dos constituintes dos fitoterápicos na lista de Denominação Comum Brasileira (DCB). Após, é necessário enviar a documentação, o relatório técnico, relatório do estudo de estabilidade, o relatório de produção e controle de qualidade, laudo da droga vegetal, laudo se houve a utilização de derivado vegetal no seu processo de fabricação e por fim o laudo final do produto acabado (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2016).

Os relatórios de segurança e eficácia/efetividade são exigidos para os medicamentos fitoterápicos e deve constar ensaios não clínicos e clínicos de segurança e eficácia ou registro simplificado, que deverá ser apresentado na Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado, conforme Instrução Normativa-IN n° 2, de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2014b).

Já para os produtos tradicionais fitoterápicos a segurança e a efetividade devem ser comprovadas a partir da comprovação de uso seguro e efetivo para um período mínimo de 30 anos ou pelo registro simplificado, que deverá ser comprovado na Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado. Também é possível para estes produtos, apenas a notificação junto a ANVISA, desde que o insumo ativo vegetal esteja presente na última edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira e quando a espécie apresenta monografia específica de controle de qualidade publicadas em farmacopeias reconhecidas, conforme IN n° 2, de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2014b).

#### *Qualidade de matérias primas e fitoterápicos*

A planta medicinal utilizada como matéria-prima, muitas vezes, pode ter confusão botânica das espécies, ser colhida em épocas diferentes ou até mesmo locais diferentes, sofrer diferenças em incidência de iluminação, ventos, grau de umidade e assim, ter variações no número e quantidade de metabólitos ativos. Por isso, a matéria-prima vegetal deve passar por testes de controle de qualidade, a partir de amostragem apropriada, tais como: determinação

botânica através de análise macroscópica e microscópica, pesquisa de impurezas orgânicas e inorgânicas através da determinação de material estranho, determinação de água, determinação de metais pesados e determinação de cinzas, pesquisa de contaminantes microbiológicos, pesquisa de ausência de aflatoxinas e agrotóxicos, pesquisa qualitativa e quantitativa dos metabólitos ativos majoritários, os marcadores. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2019). Também é necessário um controle de qualidade do produto acabado onde na maioria dos casos se investiga a identificação e doseamento das substâncias marcadoras, além de outros testes relativos à forma farmacêutica como pH, densidade, dureza, friabilidade, desintegração, dissolução, entre outros. (CARMO; NOGUEIRA; SILVA, 2022).

Conforme estudo realizado por Santos e colaboradores (2018) foram avaliados nove tipos variados de chás comerciais através de ensaios de controle de qualidade como, análise microbiológica, determinação de cinzas, e a determinação das impurezas. Com isso foi obtido um resultado de que os chás não seguem todos os parâmetros exigidos, por exemplo na determinação das impurezas foi encontrado resíduos de outras plantas, caules, areia e até papéis.

Outro estudo desenvolvido por Lopes *et al.* (2022), foi realizado um teste físico-químico com a planta chá mate *Ilex paraguariensis* comercializado em Teresina Piauí. Neste trabalho foram realizados alguns testes como a análise físico-química e visual, teor de umidade, determinação das cinzas totais, cinzas insolúveis em ácido, determinação do pH e determinação de material estranhos. No final foi concluído que, nos testes citados acima, a planta está de acordo com a farmacopeia.

No entanto, na pesquisa realizada por Misturini, Lovato e Tiuman (2020) foi avaliado a qualidade de nove amostras de chá de camomila (*Matricaria recutita* L. e *Chamomilla recutita* (L.) Rauscher) e nove amostras do chá de erva-doce (*Foeniculum vulgare* Mill.) vendidas na cidade de Toledo-PR. Nesta avaliação foi utilizado os testes de umidade, cinzas totais, cinzas insolúveis em ácido, a determinação de minerais e metais, a detecção de *Salmonella sp.*, de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, e a análise de materiais estranhos nas amostras. Com isso tudo foi concluído que nenhuma das amostras de chás de camomila e erva-doce foram aprovadas nas análises realizadas.

## **Conclusões**

O presente estudo fez perceber o quão desafiado é desenvolver e disponibilizar um medicamento fitoterápico. Para produzir um medicamento fitoterápico exige planejamento,

monitoramento e avaliação. Depende de muitos fatores para se tornar um produto de qualidade como ensaios pré-clínicos e os testes clínicos.

O Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos propõe a ampliação das opções terapêuticas e melhoria da atenção à saúde aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), ofertando 12 opções de plantas incluídas na RENAME e o programa Farmácias Vivas.

Por fim, a qualidade das matérias primas e dos produtos acabados originários de plantas medicinais, deve ser evidenciada através de testes físico-químicos e microbiológicos, presentes na Farmacopeia Brasileira. Desta forma, o controle da qualidade deve ser rígido e a fiscalização mais efetiva para evitar problemas de produção, já que a falta de qualidade pode acarretar danos à saúde do consumidor.

## **Referências**

ARAÚJO, R. G., CAROLLI, E. S. C., ALVES, C. S. B. Análise dos Perfis de Segurança e Eficácia de Medicamentos Fitoterápicos. **Revista Eletrônica Gestão e Saúde**, v. 1, n. 1, 2020.

BRASIL. Ministério da saúde - **Esclarecimentos sobre a regulamentação de industrialização, manipulação, comercialização e registros de insumos, de medicamentos fitoterápicos e de produtos tradicionais fitoterápicos**. Informe técnico N° 007/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução da Diretoria colegiada**. RDC N° 26, de 13 de maio de 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instrução Normativa N° 02 de 13 de maio de 2014b**.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022**– Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande Do Sul. Projeto Arranjo Produtivo Local de Plantas Medicinais e Fitoterápicos do Rio Grande do Sul. **Plantas Medicinais no Jardim Botânico de Porto Alegre**. Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande Do Sul, Ministério da saúde, Porto Alegre, 2018.

CACCIA-BAVA. M. C. G.G., *et al.* Disponibilidade de medicamentos fitoterápicos e plantas medicinais nas unidades de atenção básica do Estado de São Paulo: resultados do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 5, p. 1651 – 1659, 2017.

CARMO, J. D. S., NOGUEIRA, J. M. D.R., SILVA, L. O. P. D., A importância do Controle de qualidade Microbiológico em Produtos Fitoterápicos e Plantas Medicinais. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 10, 2022.



DENNY, K.H., STEWART, C. W. Acute, Sub-acute, Sub-Chronic and Chronic General Toxicity Testing for Preclinical Drug Development. *In: Faqi. A Comprehensive e Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development*. 1. ed. Amsterdam. Editora Elsevier. pp. 87-104, 2013.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 6. ed. Brasília: Ed. Fiocruz; 2019.

GALUCIO, N. C. R. *et al.* Análise do Perfil de Segurança de Medicamentos Fitoterápicos no Brasil: revisão de literatura – **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, 2021.

GOMES A. B., *et al.* **As farmácias vivas no ciclo da assistência farmacêutica: histórico e evolução.** / Escola de Saúde Pública do Ceará. Gerência de Educação Permanente em Saúde – GEDUC. - Fortaleza: Escola de Saúde Pública do Ceará, 2022.

**LOPES D. C., et al.** Controle de qualidade físico-químico do chá mate *Ilex paraguariensis* comercializado em Teresina Piauí - **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, 2022.

MACHADO, C.A. VARGAS, J. F.R. **Plantas Medicinais do Jardim Botânico de Porto Alegre.** [2018]. ebook.

MATHEUS, L. **Avaliação da segurança e eficácia de fitoterápicos.** 2002. 127 f. Dissertação (Mestrado em Ciências de Saúde Pública) – Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2002.

MISTURINI T. F., LOVATO F., TIUMAN T.S. Qualidade de amostras de chás de camomila e erva-doce comercializadas no município de Toledo, Paraná. **Brazilian Journal of Food Research**, Campo Mourão, v. 11 n. 2, p. 28-48, 2020.

NUGENT, P., DUNCAN, J.N., COLAGIOVANNI, D. B. The Preparation of a Preclinical Dossier to Support an Investigational New Drug (IND) Application and First-in-Human. **A Comprehensive E Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development**. 1<sup>a</sup> ed., Editora Elsevir, pp. 318-333, 2013.

REIS, M. J. P., et al Estudo das plantas da rename no âmbito da toxicologia clínica: Uma revisão sistemática da literatura. Revisão da literatura - **Revista Humanidades e Inovação** v. 8, n.50, 2021.

SANTOS R.X., *et al.* Avaliação da qualidade de amostras comerciais de chás na cidade de Vitória da Conquista-Bahia. - **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, 12(1): 8-17, 2018.

**SILVA, G.G.; LEDA, P. H. O.; OLIVEIRA, D. R.** Fitoterápicos disponíveis na RENAME e aquisição pelo SUS: uma contribuição para análise da PNPMF. – **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, 2022.

#### **ATIVIDADE HIPOGLICEMIANTE DO EXTRATO DAS FOLHAS DE ACCA SELLOWIANA (O. BERG) BURRET EM RATOS WISTAR**





**Tauane Galina<sup>1</sup>; Helissara Diefenthaler<sup>2</sup>; Juliana Roman<sup>3</sup>; Elisabete Zanin<sup>4</sup>; Ana Rita Facchi<sup>5</sup>; Andressa Boff<sup>6</sup>; Silvane Roman<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, galinatauane@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

<sup>3</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

<sup>4</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

<sup>5</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

<sup>6</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

<sup>7</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

## RESUMO

Este estudo teve como objetivo identificar o perfil fitoquímico e o potencial hipoglicemiante do extrato das folhas de *Acca Sellowiana*, na dose de 500mg, em modelo de diabetes induzida em ratos. Frente aos resultados fitoquímicos, foi identificado compostos bioativos nas folhas da planta, incluindo taninos, alcaloides e flavonoides. Os resultados mostraram que o extrato da planta foi eficaz na redução dos níveis de glicose no sangue, assim como a glibenclamida, utilizada como controle positivo. Além disso, tanto o extrato da planta quanto a glibenclamida preservaram a função das células produtoras de insulina no pâncreas. Esses achados sugerem que a *Acca sellowiana* pode ser uma opção promissora no tratamento da diabetes mellitus. Portanto, a planta possui potencial terapêutico como uma alternativa natural aos medicamentos convencionais para o controle da glicose sanguínea e a preservação da função pancreática. No entanto, são necessários estudos adicionais para melhor entender os mecanismos de ação e de eficácia clínica da *Acca sellowiana* no tratamento da diabetes.

**Palavras-chave:** *Acca sellowiana*; compostos bioativos; diabetes mellitus.

## Introdução

Diabetes mellitus é uma doença metabólica crônica caracterizada pela hiperglicemia persistente, devido a uma deficiência na produção ou ação da insulina. A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas, que regula os níveis de glicose no sangue, permitindo que ela seja utilizada como fonte de energia pelas células do corpo. (ATKINSON *et al* 2014).

A diabetes mellitus está relacionada ao aumento da mortalidade e ao risco de desenvolver complicações micro e macro-vasculares e neuropatias. Pode, também, causar cegueira, insuficiência renal e amputações de membros, e é responsável pelos gastos excessivos em saúde e redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida. (SMITH *et al*, 2022)

A descoberta de novos compostos para o tratamento da diabetes é de extrema importância, pois é uma doença crônica complexa que afeta milhões de pessoas e pode levar a complicações graves e, até fatais, se não for tratada adequadamente. Além disso, as opções de tratamento atuais têm limitações, tais como, eficácia variável, possíveis efeitos colaterais, dependência de insulina exógena, falta de cura definitiva, custos, acessibilidade e desafios no

automonitoramento da glicose. Essas limitações destacam a necessidade contínua de melhorias no manejo da doença e na qualidade de vida dos pacientes. (JABBOUR, 2021)

Logo, o estudo de compostos de plantas para tratamentos mostra-se cada vez mais importante na área da saúde, principalmente no desenvolvimento de novas terapias e tratamentos alternativos. (ATANASOV *et al*, 2015).

Lacerda *et al* (2017) menciona que *Acca sellowiana* apresenta diversos compostos químicos com propriedades benéficas à saúde. Esses produtos bioativos são substâncias naturais encontradas em alimentos e plantas que podem trazer benefícios para a saúde humana. Além disso, a *A. sellowiana* tem sido investigada como fonte de substâncias com potencial terapêutico, como ácidos orgânicos, flavonoides e terpenoides. (SANCHES *et al*, 2020).

Embora existam avanços em ciência e tecnologia, a diabetes mellitus permanece retratando altas taxas de prevalência e de mortalidade. Desse modo, há necessidade de compreender e efetuar modelos experimentais de indução de diabetes mellitus, os quais são instrumentos importantes na busca e compreensão dessa patologia. (SOARES, 2017). Assim, pode se tornar possível contribuir e, até, aprimorar ao máximo o tratamento clínico em seres humanos.

À vista dos aspectos mencionados, objetiva – se nesta pesquisa, identificar o perfil fitoquímico e o potencial hipoglicemiante do extrato das folhas de *Acca. sellowiana* na dose de 500mg em modelo de diabetes induzida em ratos.

## **Material e Métodos**

### **Coleta e Preparo do Extrato Bruto**

As folhas de *A. sellowiana* foram coletadas de plantas cultivadas em Sananduva, Rio Grande do Sul, no período da primavera. A planta foi identificada com o uso de chaves dicotômicas de sistemática vegetal, onde um exemplar da coleção original foi depositado no Herbário Padre Balduino Rambo da URI Erechim (HPBR), sob registro: HPBR 12.646, e registrada no SISGEN sob nº AE68E7E. Para a obtenção do extrato, será adaptado o método de Araruna *et al* (2013).

O material vegetal foi seco em estufa de circulação de ar e mantido a temperatura de 40°C, até apresentar peso constante. As folhas secas foram trituradas em moinho de facas e o método de maceração (ANVISA, 2019) foi o escolhido para a extração dos compostos, na proporção 1:10 (m/v), utilizando-se como solvente a solução etanol: água (70:30, v/v). A filtração e renovação do líquido extrator foi realizada a cada sete dias, até o esgotamento do

material vegetal. Após, os filtrados obtidos foram levados ao evaporador rotativo, à temperatura de 55°C, até a eliminação total da fração orgânica do líquido extrator. Em seguida, foi congelado e liofilizado, resultando no extrato bruto seco que foi armazenado em frasco de vidro e sob refrigeração ( $\pm 8^\circ\text{C}$ ).

### Identificação do Perfil Fitoquímico

Para a identificação do perfil fitoquímico, foi realizada a pesquisa qualitativa de metabólitos secundários conforme Vishwakarma *et al* (2014), (SILVA e LIMA, 2016), (SIMÕES *et al*, 2017).

**Tabela 01** - identificação do perfil fitoquímico de *Acca. sellowiana*.

METABÓLITOS	MÉTODO QUALITATIVO
Taninos	Reação com Cloreto Férrico
Alcaloides	Reativos de Dragendorff e Wagner
Cumarinas	Fluorescência com sol. Alcoólica KOH
Saponinas	Agitação
Flavonoides	Shinoda 2
Antraquinonas	Reação de Bornträger
Glicosídeos cardiotônicos	Reações de Keller-Kiliani e de Pesez

### Atividade Hipoglicemiante

Para a avaliação da atividade hipoglicemiante foram utilizados 20 ratos Wistar, machos adultos de 30 e 60 dias de idade, oriundos do biotério da Universidade de Passo Fundo e confinados no biotério da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai - Câmpus Erechim. O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da URI/Erechim sob número 111. Foram seguidos os preceitos éticos conforme a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos – DBCA (2022).

Para o experimento, os animais foram divididos em três grupos, cada grupo com sete animais que, inicialmente, foram submetidos à indução de diabetes mellitus (DM).

### **Indução do Modelo de Diabetes Mellitus (DM) com Aloxana**

A indução de DM foi realizada pela administração de Aloxana, após jejum alimentar de 12 horas, mantendo-se a água ad libitum os ratos receberam uma única injeção intraperitoneal (i.p.) de Aloxana monohidratada (180 mg/kg), diluída a 2% em solução salina (NaCl 0,9 %). Passadas 6 horas desde a indução, uma solução de glicose 10% foi administrada como única fonte de hidratação durante 24 horas, para prevenir uma hipoglicemia fatal. A indução da diabetes mellitus foi confirmada pela medida da glicemia em jejum, sete dias após a administração de Aloxana.

Os ratos foram considerados diabéticos quando o nível de glicose no sangue apresentou-se superior a 250 mg/dL, verificado por meio de amostra de sangue, coletado dos capilares auriculares dos animais e utilizando um glicosímetro. (AccuChek Active, Roche Diagnostics, USA). (SILVA; NOGUEIRA, 2015). Dessa forma, os grupos foram assim determinados: Grupo 1: controle negativo (C-): água na dose de 10mL/kg. Grupo 2: tratamento (T): extrato de *Acca sellowiana* na dose de 500mg/Kg. Grupo 3: controle positivo (C +): glibemclamida na dose de 5mg/kg.

Sete dias após a indução da diabetes, foi dado início aos tratamentos, conforme descrito para cada grupo, durante 21 dias consecutivos. Os níveis de glicose de cada animal foram medidos no décimo e último dia de tratamento. No decorrer do experimento, foram registrados a cada três dias, a massa corporal, o consumo de água e o consumo de ração de cada animal, utilizando balança digital para posterior análise estatística dos dados. No 21º dia, os animais foram submetidos à anestesia utilizando Zoletil e eutanasiados em câmara de gás carbônico.

### **Análise Estatística**

Os dados foram avaliados por meio da análise de variância de uma via (ANOVA), seguida do teste de comparação múltipla de Tukey, utilizando o software validado (GraphPad Prism6®). Os resultados foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

### **Resultados**

#### **Determinação do Perfil Fitoquímico**

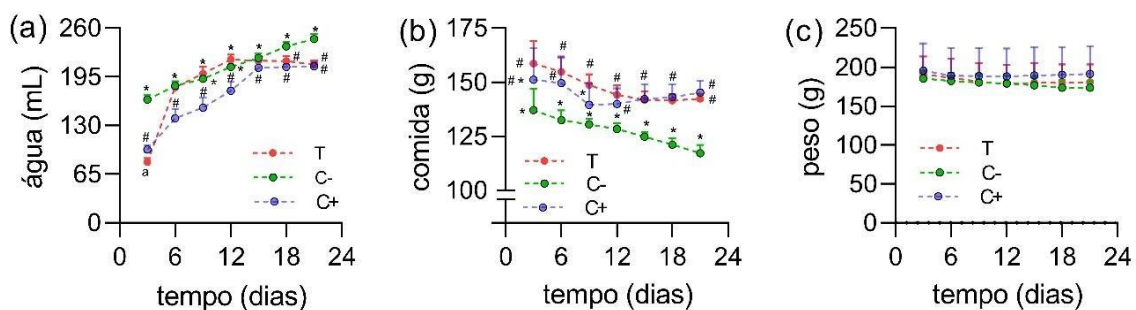
**Tabela 02** - Metabólitos secundários presentes no extrato bruto e nas frações das folhas de *Acca sellowiana* (Berg.) Burret.

Metabólitos	Resultados
Taninos	+++
Alcaloides	++
Cumarinas	-
Saponinas	+
Flavonoides	++
Antraquinonas	+/-
Compostos fenólicos	+
Glicosídeos cardiotônicos	-

(-): não identificado, (+/-): pouco, (+): intenso, (++) muito intenso, (+++) máxima intensidade.

### Consumo de água, ração e peso corporal

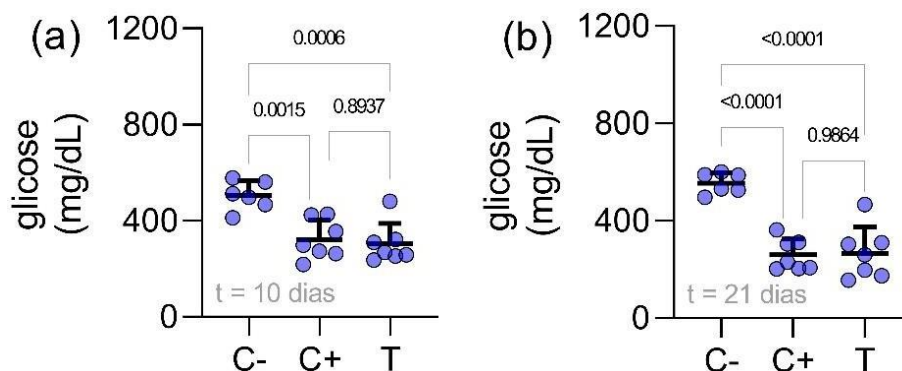
**Figura 01** - Consumo de água (a), ração (b) e ganho de peso corporal (c) durante o período de tratamento nos diferentes grupos.



Caracteres diferentes indicam médias diferentes. Caracteres iguais indicam médias iguais, considerando significância quando  $p < 0,05$ .

### Atividade Hipoglicemiante

**Figura 02** - Níveis de glicose (mg/dL) no 10° e 21° dia de tratamento nos animais dos diferentes grupos.



Níveis de glicose (mg/dL) indicado por média e desvio padrão, por ANOVA, sendo (a) níveis do décimo dia de tratamento e (b), Níveis do 21° dia de tratamento. Os resultados expressam significância quando  $p < 0,05$ .

### Discussão

Frente aos resultados, a análise fitoquímica dos metabólitos secundários da espécie *Acca sellowiana* demonstrou a presença de máxima intensidade de taninos, presença muito intensa de alcaloides e flavonoides, os quais encontram-se na Tabela 02. Essas substâncias, além de estarem dentre as principais substâncias encontradas com ação farmacológica, podem apresentar características que auxiliem no tratamento da diabetes mellitus. (CHEN *et al.*, 2018).

Existem várias classes de metabólitos secundários que têm sido alvo de estudos no contexto da diabetes mellitus, incluindo alcaloides, flavonoides, taninos e compostos fenólicos, ambos encontrados no perfil fitoquímico da *Acca sellowiana* e, esses compostos podem atuar em diferentes vias fisiológicas relacionadas a diabetes, como controle da glicemia, aumento da sensibilidade à insulina, proteção das células beta pancreáticas e modulação da absorção de glicose. (KIM *et al.*, 2017).

Conforme mostra a Figura 01 (c), em relação ao controle do peso durante os tratamentos, não foram observadas diferenças significativas nas médias. Este resultado mostra ausência de toxicidade do extrato da *Acca sellowiana*, visto que, alterações significativas no peso dos animais podem ser indicativas de efeitos adversos ou tóxicos conforme descritos por Gellatly *et al.* (2017).

Ao longo do período de 21 dias de tratamento, tanto o grupo C+ quanto o grupo T apresentaram redução no consumo de água em relação ao grupo C-, embora sem diferenças estatisticamente significativas, conforme mostrado na Figura 01 (a). Esse resultado pode estar



diretamente relacionado ao fato de que diabéticos podem sentir mais sede, devido a uma condição conhecida como polidipsia, que é um dos sintomas clássicos da hiperglicemia (níveis elevados de glicose no sangue).

Existem algumas pesquisas que investigam os efeitos de compostos naturais de plantas no controle do diabetes e suas complicações, incluindo a regulação da sede e hidratação. Os polifenóis, como flavonoides e cumarinas, são um grupo de compostos encontrados em muitas plantas e são conhecidos por seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Um estudo sugere que polifenóis, como os encontrados, podem ter efeitos benéficos no controle da diabetes e na modulação da sede e consumo de água. (GRUENWALD; FREDER, 2010)

Durante o período de tratamento, também registrou-se a quantidade de ração consumida pelos grupos de estudo. Os grupos C+ e T apresentaram um padrão de consumo de ração semelhante ao do consumo de água, a partir do décimo segundo dia até o término do tratamento, embora sem evidências estatisticamente significativas. Figura 01(c). Observou-se uma diminuição no consumo de ração pelo grupo C- em relação aos grupos C+ e T ao longo do tempo - Figura 01 (c). Esses resultados podem estar relacionados à alteração do apetite causado pela Diabetes mellitus.

Quando se trata do controle da fome em diabéticos, a glibenclamida pode exercer um efeito indireto. Ao melhorar o controle glicêmico, reduzindo os níveis de glicose no sangue, ela ajuda a normalizar os mecanismos hormonais e neurais que regulam o apetite. (JETTER *et al.*, 2019).

Alguns metabólitos secundários que têm sido estudados quanto ao seu potencial de modular o controle da fome. Esses compostos podem influenciar a composição da microbiota intestinal e sua atividade metabólica afetando, assim, o controle da fome e a regulação do peso corporal. (PASINET *et al.*, 2018).

Os níveis de glicose do grupo C+ e do grupo T foram menores, quando comparados ao C-, no décimo dia de tratamento. Figura 02 (a). Também, não foi encontrada diferença significativa nas médias entre o grupo C+ e o grupo T. Figura 02 (a). Esses dados mostraram a eficácia do tratamento com a goiaba serrana e, mais relevante ainda, sem diferença em relação ao grupo tratado com o medicamento. No 21º dia de tratamento, os níveis de glicose do grupo C+ e T mantiveram-se semelhantes, com menor nível de glicose e com diferença significativa em relação ao grupo C-, conforme mostrado na figura 02 (b).

Portanto, se a *Acca sellowiana* demonstrou eficácia semelhante à glibenclamida na redução dos níveis de glicose, isso sugere que a planta possui propriedades bioativas importantes que podem ser exploradas para o desenvolvimento de novos tratamentos.

A *Acca sellowiana* é uma planta nativa, e seu uso como terapia para a diabetes pode representar uma alternativa mais acessível e sustentável em comparação com medicamentos farmacêuticos sintéticos. Além disso, o uso de produtos naturais pode proporcionar uma abordagem holística e integrativa no tratamento da diabetes, considerando os benefícios adicionais dos compostos encontrados na planta, como antioxidantes e anti-inflamatórios. (DEFANI; OLIVEIRA, 2015)

Com base nos resultados dos metabólitos secundários presente no extrato das folhas da *Acca sellowiana*, pode-se supor os mecanismos de ação desses compostos no tratamento da doença diabetes mellitus induzida em ratos. Essa investigação visa a contribuir para o entendimento dos efeitos bioativos desses metabólitos e seu potencial de aplicação como terapia complementar no controle da diabetes mellitus.

Frente a isso, os taninos podem inibir enzimas digestivas, como a  $\alpha$ -amilase e a  $\alpha$ -glicosidase, que estão envolvidas na quebra de carboidratos complexos em glicose. Essa inibição pode diminuir a absorção de glicose no intestino retardando, assim, a liberação de glicose na corrente sanguínea. (WILLIAMS *et al.*, 2017). Alguns taninos podem modular a atividade dos transportadores de glicose nas células, afetando a captação de glicose. Isso pode ocorrer por meio de interações com proteínas reguladoras, como os transportadores de glicose do tipo GLUT. (FERNÁNDEZ *et al.*, 2012). Estudos sugerem que certos taninos podem estimular a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas promovendo, assim, a captação de glicose pelas células. (KUMAR *et al.*, 2017). Os taninos também podem melhorar a sensibilidade à insulina, promovendo a captação de glicose pelos tecidos periféricos e reduzindo a resistência à insulina. (JING *et al.*, 2019).

Alcaloides, os quais são uma classe diversificada de compostos orgânicos podem apresentar diferentes mecanismos de ação na regulação da glicose como a inibição da  $\alpha$ -glicosidase. Essa inibição reduz a taxa de digestão e absorção de carboidratos, retardando assim a liberação de glicose na corrente sanguínea. (SILVA *et al.*, 2013). Alguns alcaloides podem estimular a captação de glicose pelas células, aumentando a expressão e atividade dos transportadores de glicose, como o GLUT4, especialmente em células musculares e adiposas. (JOSHI *et al.*, 2016). Certos alcaloides podem modular a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas promovendo, dessa forma, a captação de glicose pelas células. Hsieh *et al.* (2015).





Podendo, também, modular o metabolismo hepático da glicose, afetando a produção e a liberação de glicose pelo fígado. (CHIDAMBARAM *et al.*, 2019).

O mecanismo de ação dos flavonoides na glicose pode envolver diferentes vias metabólicas e sinalização celular como a melhora da captação de glicose aumentando a expressão e a translocação de transportadores de glicose, como o GLUT4. (LIU *et al.*, 2017). Flavonoides podem regular a atividade de enzimas-chave do metabolismo da glicose, como a glicose-6-fosfatase e a glicogênio sintase, influenciando os níveis de glicose. (BHASKAR *et al.*, 2016). Alguns flavonoides podem melhorar a sensibilidade à insulina, promovendo a sinalização intracelular da insulina e reduzindo a resistência à insulina. (OJEWOLE *et al.*, 2018). Além de possuírem propriedades antioxidantes, e a redução do estresse oxidativo pode contribuir para melhorar a função das células beta pancreáticas produtoras de insulina. (JUNG *et al.*, 2007).

Esses mecanismos sugerem que os metabólitos secundários da *Acca sellowiana* podem modular múltiplos processos metabólicos relacionados a diabetes mellitus, indicando seu potencial como fonte de compostos terapêuticos para o tratamento dessa condição.

## **Conclusões**

O extrato bruto da *Acca sellowiana*, na dose de 500mg/kg, foi capaz de reduzir os níveis de glicose em ratos, indicando seu potencial terapêutico no tratamento da diabetes mellitus. A descoberta das conexões entre os metabólitos secundários da *Acca sellowiana* e a diabetes mellitus é de extrema importância para a pesquisa e tratamento dessa doença crônica.

É essencial continuar a pesquisa, utilizando técnicas de fracionamento e purificação para isolar compostos ativos. Essa abordagem aprofundará a compreensão dos mecanismos de ação dos metabólitos e sua aplicação terapêutica na diabetes mellitus. Investir na continuidade dessa pesquisa é um passo importante rumo ao desenvolvimento de novas opções terapêuticas para o controle efetivo dessa doença.

## **Referências**

ARARUNA, S.; SILVA, A.; CANUTO, K. Influence of process conditions on the physicochemical characteristics of cumaru (*Amburana cearensis*) powder produced by spray drying. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**. Curitiba, PR, v. 23, n. 1, p. 132-137, 2013

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 6<sup>a</sup> Ed. Brasília, 2019. Documento eletrônico



ATANASOV, A. G., *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, 14(2), 111-129, 2015.

ATKINSON, M. A., EISENBARTH, G. S., MICHELS, A. W. **Type 1 diabetes**. *The Lancet*, 383(9911), 69-82, 2014.

BHASKAR S., *et al.* Therapeutic potentials of bioactive compounds from medicinal plants in controlling carbohydrate-metabolizing enzymes. **Trends in Food Science & Technology**. 50, 44- 55, 2016.

DEFANI M. A., OLIVEIRA L. E. N. **Utilização das plantas medicinais por diabéticos do município de colorado (pr)**. Saúde e Pesquisa, Maringá, 2015.

FERNÁNDEZ E., *et al.* Grape antioxidant dietary fiber inhibits intestinal polyposis in ApcMin/+ mice: Modulation of PPAR and Wnt signaling pathways. **Molecular Nutrition & Food Research**, 56(6), 1176-1186, 2012.

GRUENWALD, J., FREDER, J., ARMBRUESTER, N. Cinnamon and health. *Critical Reviews in: Food Science and Nutrition*, 50(9), 822-834, 2010.

JUNG U.J., *et al.* **Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects**. *Clinical Nutrition*, 26(2), 156- 161, 2007.

JABBOUR, S. A. **Diabetes Mellitus: A Review of New Oral Medications**. *Topics in Companion Animal Medicine*, 44, 100512. 2021.

JETTER, A. *et al.* **Glibenclamide modulates hypothalamic neuronal activity and inhibits food intake in rats**. *Neuropharmacology*. 2019; 150: 25-36.

JING Y., *et al.* Anti-diabetic activity of polyphenolic compounds from *Cassia obtusifolia* L. via activation of AMP-activated protein kinase in vivo and in vitro. **Journal of Ethnopharmacology**, 242, 111947, 2019.

JOSHI P., *et al.* Alkaloids as potential antidiabetic agents: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 121, 310-335, 2016.

KUMAR S., *et al.* Sotolone stimulates insulin secretion via a cyclic adenosine monophosphate-dependent pathway in pancreatic beta cells. **Nutrients**, 9(7), 791, 2017.

KIM M.J., *et al.* Saponins from *Platycodi Radix* (*Platycodon grandiflorum*) improve insulin sensitivity by regulating hepatic insulin signaling pathways in high-fat diet-induced obese mice. **Journal of Ethnopharmacology**, 189, 263-270, 2017.

LIU Y., *et al.* The hypoglycemic effects of flavonoids: In vitro and in vivo studies. **Journal of Biomedical Research**, 31(5), 377-387, 2017.



MAGALHÃES, R. D. C. *et al.* Controle físico químico do medicamento referência e similar da glibenclamida. **Brazilian Journal of Health Review**, 4(4), 16191-16194, 2021.

OJEWOLE J.A., *et al.* Insulin secretion-enhancing effect of bioflavonoids: A brief review. **Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, 15(4), 22-29, 2018.

PASINETTI G.M. *et al.* **The Role of the Gut Microbiota in the Metabolism of Polyphenols as Characterized by Gnotobiotic Mice.** J Alzheimers Dis. 2018.

SILVA, A. C., *et al.* The genus *Acca* (Myrtaceae): chemical composition and biological activities. **Phytochemistry Reviews**.vol. 16, no. 2, 2017, pp. 327-347.

SIMÕES, C. M. *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.** Porto Alegre: Artmed, 2017.

SILVA, V. D. NOGUEIRA, R. M. **Comparação da indução do Diabetes mellitus com aloxana em diferentes doses em ratos Wistar.** Seminario de Ciências Agrárias, vol.35, núm. 4, 2014, pp. 2463-2469 Universidade Estadual de Londrina Londrina, Brasil

SILVA, A. C. O.; LIMA, R. A. Identificação das classes de metabólitos secundários no extrato etanólico dos frutos e folhas de *Eugenia uniflora*. **REGET - Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental** v. 20, n. 1, p. 381-388, 2016.

SILVA F.R., *et al.* **Alkaloids as a source of potential antidiabetic agents: Enzymes as targets of alkaloid action.** Studies in Natural Products Chemistry, 40, 215-240, 2013.

SMITH *et al.* Association between diabetes mellitus and all-cause mortality: A retrospective cohort study. **Diabetes Care**, 2022.

VISHWAKARMA, S. *et al.* Comparative study of qualitative phytochemical screening and antioxidant activity of *Mentha arvensis*, *Elettaria cardamomum* and *Allium porrum*. **American Journal of Pharmaceutical Research**. v. 4, n.5, 2014

WILLIAMS C.A., *et al.* Acute effect of dietary polyphenols on postprandial glycemic control in healthy adults: A systematic review and meta-analysis of interventional studies. **European Journal of Nutrition**, 56(3), 1301-1320, 2017.



## **CARACTERIZAÇÃO DO EFEITO COMPORTAMENTAL DA CLORFENIRAMINA E SEU POTENCIAL PARA TRATAR A ADICÇÃO POR COCAÍNA EM PLANÁRIAS**

**Julia Leandra Pelicer<sup>1</sup>; Alexandre Umpierrez Amaral<sup>2</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>2</sup>; Itamar  
Luís Gonçalves<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Graduanda de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus Erechim, Av. Sete de Setembro, 1621 - Fátima, Erechim - RS, 99709-910, *E-mail*: julia\_pelicer@hotmail.com

<sup>2</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus Erechim, Departamento de Ciências da Saúde.

### **RESUMO**

O objetivo deste trabalho foi caracterizar o efeito isolado da clorfeniramina sobre parâmetros de comportamento, além de investigar seu potencial em reverter a adicção induzida por cocaína em planárias. Inicialmente, as planárias foram expostas em placas de Petri contendo solução de cultivo das planárias (SC) ou do fármaco nas concentrações de 10, 25 ou 50  $\mu\text{M}$  por 5 min. Para determinar o potencial em reverter a adicção por cocaína, as planárias foram pré-incubadas por uma hora em tubos de ensaio contendo a SC na ausência ou presença de cocaína (80  $\mu\text{M}$ ), e em seguida expostas por 5 minutos, em placas de Petri conforme os grupos: controle (SC + SC); cocaína + SC; cocaína + clorfeniramina 10  $\mu\text{M}$ . Todos os experimentos foram gravados e os vídeos analisados no software *ToxTrac*, obtendo parâmetros de distância, taxa de exploração, velocidade média e aceleração média. A clorfeniramina não alterou o comportamento das planárias em 10  $\mu\text{M}$ , ocorrendo somente uma redução dos parâmetros analisados em 50  $\mu\text{M}$ . Quanto ao potencial em reverter o comportamento de adicção por cocaína caracterizado por redução na atividade locomotora das planárias após retirada da cocaína, verificou-se que a clorfeniramina (10  $\mu\text{M}$ ) obteve efeitos promissores, revertendo os parâmetros aos níveis do grupo controle. Presume-se que a clorfeniramina possa atuar no sistema nervoso das planárias, possivelmente em receptores e transportadores monoaminas, podendo estes mecanismos estarem envolvidos nas mudanças comportamentais observadas.

**Palavras-chave:** clorfeniramina; cocaína; planárias.

### **Introdução**

Planárias são seres vivos de vida livre, que representam o mais primitivo exemplo de centralização de neurônios, contendo os principais neurotransmissores presentes em vertebrados. Esse fato confere a estes organismos a capacidade de responder à estímulos externos, como gradientes de concentração, presença de fármacos e luminosidade, o que as torna um versátil modelo animal em farmacologia experimental. Nesse sentido, planárias representam uma ferramenta para o estudo do efeito de drogas de abuso e de fármacos sobre a função neuronal e comportamental (PAGÁN, 2017).

Uma métrica foi desenvolvida para quantificar a atividade motora de planárias e identificar o comportamento de abstinência por cocaína: a velocidade locomotora, ou *pLMV* (RAFFA; VALDEZ, 2001). Tal parâmetro é expresso em linhas cruzadas pela cabeça de cada



animal por minuto. Esta escala mostrou-se altamente reprodutível, e foi utilizada em diversos ensaios sobre o efeito de drogas em planárias (RAFFA; STAGLIANO; UMEDA, 2003; PAGÁN *et al.*, 2008). Movimentos característicos e redução da motilidade ocorrem quando, após a exposição à cocaína, as planárias são colocadas em água livre de cocaína (RAFFA; VALDEZ, 2001). Esses fatos sugerem existir vias de recompensa em planárias, semelhantes às aquelas que estão presentes em mamíferos e associadas com desenvolvimento de adicção por drogas.

A cocaína é uma droga de abuso, que inicialmente foi utilizada como anestésico local, por bloquear os impulsos nervosos pela inibição de canais de sódio, e por causar vasoconstrição local devido à inibição da recaptação local da norepinefrina. A euforia causada pela cocaína é decorrente, majoritariamente, da inibição da recaptação de catecolaminas no sistema nervoso central, com destaque para a inibição do transportador de dopamina (DAT), reduzindo assim a recaptação desse neurotransmissor pelo neurônio pré-sináptico. Este efeito levou ao uso da cocaína como estimulante, pois o aumento de dopamina na fenda sináptica promove efeito de excitação e melhora na atenção, bem como sensação de autoconfiança e bem-estar (BRUNTON, 2012).

Encontrar um composto químico capaz de reverter a adicção por drogas de abuso tem sido de grande interesse, e uma das estratégias utilizadas é o reposicionamento de fármacos, onde identifica-se um novo uso para um fármaco que está comercialmente disponível (WINDISCH; REED; KREEK, 2018). Esta estratégia torna-se muito vantajosa economicamente, pois elimina etapas de avaliação da segurança e da toxicidade deste composto na população (OPREA; MESTRES, 2012).

Investigações nos últimos anos têm utilizado planárias para identificar compostos capazes de reverter o efeito da adicção produzida por drogas de abuso. Pagán e colaboradores (2008) identificaram que a lactona partenólídeo (isolada da planta *Tanacetum parthenium*) diminuiu a ocorrência de comportamentos estereotipados quando os organismos incubados com cocaína mais partenólídeo foram expostos à apenas água (ROWLANDS; PAGÁN, 2008). Já a ceftriaxona, na concentração de 0,001 a 10  $\mu\text{M}$ , atenuou de maneira concentração-dependente o comportamento de abstinência produzido pela cocaína e anfetamina em planárias. Este efeito ocorreu tanto em planárias pré-incubadas com cocaína mais ceftriaxona e depois colocadas em água, como também em planárias pré-incubadas em cocaína e depois testadas em ceftriaxona. A hipótese mais plausível para este efeito seria uma estimulação da recaptação neuronal de glutamato pela ceftriaxona (RAWLS *et al.*, 2008).

Os ensaios comportamentais que utilizam de análise visual para avaliar o comportamento de animais são demorados e trabalhosos. Para a obtenção de dados comportamentais em modelos de pequenos organismos, têm-se tornado padrão a gravação de vídeos com a subsequente análise usando softwares de rastreamento animal (HENRY; WLODKOWIC, 2020). O *ToxTrac* é um software gratuito que rastreia a trajetória de animais e mede parâmetros da atividade locomotora, como velocidade média, distância percorrida, taxa de exploração, dentre outros (RODRIGUEZ *et al.*, 2017). Programas de rastreamento por vídeo já têm sido utilizados para analisar a trajetória de movimento de planárias, como descrevem Inoue e colaboradores (2015) em seu estudo, onde o programa SMART (Panlab) foi utilizado.

O objetivo deste experimento foi caracterizar o efeito isolado da clorfeniramina sobre parâmetros de comportamento, além de investigar seu potencial em reverter a adicção induzida por cocaína em planárias. A clorfeniramina foi escolhida por existirem estudos sobre sua atividade em sistemas de neurotransmissores, com destaque para o sistema serotoninérgico (CARLSSON; LINQVIST, 1969; HELLBOM, 2006).

## **Material e Métodos**

### *Planárias*

Foram utilizadas 40 planárias obtidas de um cultivo localizado na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus de Erechim. Os animais foram mantidos em potes plásticos contendo água deionizada com reposição controlada de íons pela adição de sais comercialmente disponíveis ( $\text{NaHCO}_3$  0,286 mM;  $\text{CaSO}_4$  0,110 mM;  $\text{MgSO}_4$  0,128 mM;  $\text{KCl}$  0,013 mM) e alimentados semanalmente com uma pequena porção de fígado bovino. Consecutivo à cada alimentação semanal a solução de cultivo dos potes foi substituída.

Cada animal foi utilizado apenas uma vez em cada experimento, e os animais utilizados foram mantidos em outro pote plástico contendo a solução de cultivo das planárias. O uso dos organismos propostos pela presente investigação dispensa aprovação pela Comissão de Ética no uso de Animais, pois não pertencem ao filo *Chordata*, subfilo *Vertebrata* (BRASIL, 2022). O presente projeto está cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob número ACD2239.

### *Cocaína*

Com relação às amostras de cocaína, as mesmas foram apreendidas pela polícia de Erechim-RS e estão disponíveis ao curso de Farmácia da URI Erechim, considerando todos os



aspectos jurídicos legais cabíveis. A amostra de cocaína utilizada neste estudo foi purificada explorando a solubilidade diferencial em metanol da cocaína e das impurezas presentes. Dessa forma, uma quantidade de cocaína foi solubilizada em uma quantidade mínima de metanol em temperatura ambiente e em seguida a solução obtida foi filtrada, para a remoção da fração insolúvel em metanol. O solvente foi removido sob pressão reduzida em rotavapor e foi obtido um sólido cristalino branco, cuja pureza foi analisada pela determinação da faixa de fusão e por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz e 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

### *Ensaio comportamentais*

Inicialmente, foram realizados ensaios para determinar o efeito isolado da clorfeniramina sobre o comportamento das planárias. As planárias foram expostas em placas de Petri contendo 20 mL da solução de cultivo (controle) ou de clorfeniramina nas concentrações de 10  $\mu\text{M}$ , 25  $\mu\text{M}$  ou 50  $\mu\text{M}$ . Os ensaios tiveram duração de 5 minutos, e foram gravados utilizando uma câmera modelo D3400, da marca Nikon. Os vídeos gerados foram carregados no software *ToxTrac* para análise (RODRIGUEZ, *et al.*, 2017). Uma calibração foi realizada, através de medidas horizontais e verticais na imagem, resultando em uma relação pixel/mm.

Para determinar o potencial em reverter a adicção por cocaína, as planárias foram pré-incubadas por uma hora em tubos de ensaio com 1 mL da solução de cultivo, na ausência ou presença de cloridrato de cocaína 80  $\mu\text{M}$  (RAFFA; VALDEZ, 2001). A seguir, foram expostas, por 5 minutos, a placas de Petri individuais contendo 20 mL das soluções conforme os grupos descritos na Tabela 1. Foi utilizada a clorfeniramina na concentração de 10  $\mu\text{M}$ , a qual demonstrou não afetar o comportamento das planárias.

**Tabela 1** - Descrição dos grupos experimentais.

<b>Grupo*</b>	<b>Pré-incubação</b>	<b>Placa de Petri</b>
Controle	Solução de cultivo	Solução de cultivo
Coc.	Cloridrato de cocaína (80 $\mu$ M)	Solução de cultivo
Coc. + Clor.	Cloridrato de cocaína (80 $\mu$ M)	Clorfeniramina (10 $\mu$ M)

\*Os grupos a serem comparados são: Controle (comportamento na ausência de cocaína); Coc. (comportamento de abstinência por cocaína); Coc. + Clor. (efeito da clorfeniramina em reverter o comportamento de abstinência por cocaína).

Fonte: O próprio autor (2023).

Para todos os grupos foi avaliada a atividade locomotora de cada planária, utilizando os parâmetros de distância total percorrida, taxa de exploração (percentual da área da placa de Petri explorada pelo organismo sob observação), velocidade média e aceleração média.

#### *Análise estatística*

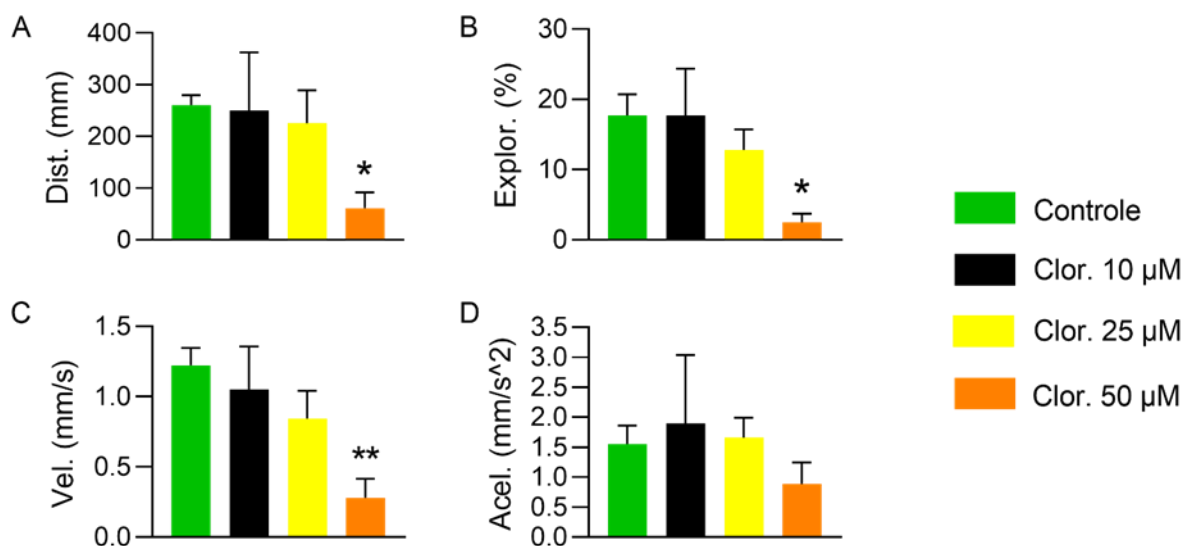
Os valores de distância, taxa de exploração, velocidade média e aceleração média foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão e tiveram sua normalidade de distribuição investigada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Considerando a não aderência dos dados à distribuição normal, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de comparações múltiplas de Dunn. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados significativos. As análises foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 9.3.0.

#### **Resultados**

Os experimentos iniciais foram realizados para determinar se a clorfeniramina possui efeito sobre o comportamento das planárias. Na Figura 1 pode-se observar os efeitos da clorfeniramina sobre as planárias. Não foram verificadas diferenças significativas sobre os parâmetros de comportamento analisados nas planárias expostas às concentrações de 10  $\mu$ M e 25  $\mu$ M. Porém, em 50  $\mu$ M, observou-se redução da distância percorrida, taxa de exploração e velocidade de locomoção, indicando que a clorfeniramina é capaz de alterar diretamente o comportamento das planárias nessa concentração (distância: p = 0,0484; taxa de exploração: p = 0,0100; velocidade média: p = 0,0062, em relação ao controle).



**Figura 1** - Efeito da clorfeniramina (Clor) sobre os parâmetros de distância (A), taxa de exploração (B), velocidade média (C) e aceleração média (D) em planárias. Os dados representam média  $\pm$  desvio padrão de 4 a 6 experimentos independentes. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  quando comparados ao grupo controle.

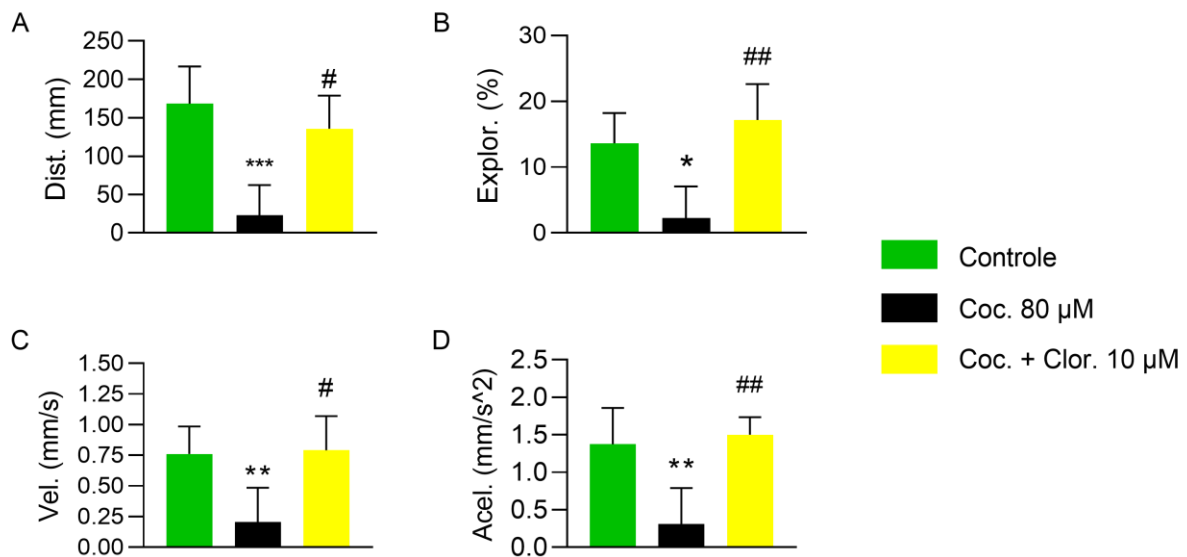


Fonte: O próprio autor (2023).

A concentração de 10  $\mu$ M, a qual não foi capaz de alterar os parâmetros de comportamento avaliados, foi escolhida para verificar a capacidade da clorfeniramina em prevenir ou atenuar os efeitos de abstinência das planárias à cocaína.

Na Figura 2, pode-se observar o efeito de diminuição na atividade locomotora, demonstrado pela redução na distância percorrida ( $p = 0,0003$ ), taxa de exploração ( $p = 0,0156$ ), velocidade média ( $p = 0,0058$ ) e aceleração média ( $p = 0,0083$ ), causados pela retirada da cocaína (80  $\mu$ M) após uma pré-incubação por uma hora com a droga, corroborando com dados prévios da literatura (RAFFA; VALDEZ, 2001; RAFFA; RAWLS, 2008). Verifica-se também na Figura 2, que a clorfeniramina demonstrou resultados promissores, sendo capaz de reverter de forma significativa o comportamento de adicção por cocaína observado pela recuperação de todos os parâmetros analisados aos níveis do controle.

**Figura 2** - Efeitos da clorfeniramina (Clor) sobre parâmetros de distância (A), taxa de exploração (B), velocidade média (C) e aceleração média (D) em planárias previamente expostas à cocaína (Coc). Os dados representam média  $\pm$  desvio padrão de 4 a 10 experimentos independentes. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  quando comparados ao grupo controle. # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$  quando comparados ao grupo cocaína (Coc).



Fonte: O próprio autor (2023).

### Discussão

O efeito de adicção por cocaína em planárias foi descrito pela primeira vez por Raffa e Valdez (2001). Eles observaram que as planárias em solução livre de cocaína apresentam normalmente um *pLMV* de 15-16 linhas cruzadas por minuto, em um papel com linhas de grade quadradas, com espaço de 0,5 cm entre si. Já quando as planárias foram expostas a cocaína (80  $\mu$ M) e depois colocadas em placas de Petri contendo uma solução na mesma concentração de cocaína, não houve diminuição do *pLMV*. Porém, planárias expostas à cocaína (80  $\mu$ M) e depois colocadas em solução livre de cocaína, apresentaram *pLMV* reduzido, por volta de 10 linhas cruzadas por minuto. Portanto, a redução na atividade locomotora das planárias é um indicativo de efeito de abstinência da droga pelos animais.

A diminuição na locomoção observada possivelmente caracteriza uma síndrome de abstinência nas planárias, devido à interrupção da exposição, onde as respostas adaptativas não são contrapostas pela substância e os efeitos são opostos ao efeito original. Neste particular, usuários de cocaína em abstinência apresentam sinais e sintomas como bradicardia, disforia, depressão, sonolência e fadiga (BRUNTON, 2012).



Os antagonistas de receptores H<sub>1</sub> de primeira geração, como a clorfeniramina, possuem efeitos de estímulo ou depressão do sistema nervoso central, por não serem tão seletivos ao receptor H<sub>1</sub> (BRUNTON, 2012). Em um estudo de Tanda, Kopajtic e Katz (2008), com ratos, a difenidramina e a clorfeniramina provocaram um padrão parecido com o da cocaína, aumentando os níveis de dopamina no *núcleo accumbens*. A tripolidina, um anti-histamínico H<sub>1</sub> com alta seletividade, também foi testada e não causou efeito algum sobre os níveis de dopamina cerebrais. Dessa forma, foi hipotetizado que o aumento dos níveis de dopamina seria modulado por outras ações, possivelmente relacionadas ao transportador de serotonina. Assim, é possível que a clorfeniramina esteja atuando em receptores cerebrais que possam explicar os efeitos de reversão sobre o comportamento de adicção por cocaína nas planárias, observados neste estudo.

Carlsson e Lindqvist (1969) publicaram um estudo onde foi concluído que a clorfeniramina poderia ser comparada favoravelmente com os tricíclicos imipramina e amitriptilina, quando se fala sobre ação em receptores de serotonina e noradrenalina. Além disso, muitos inibidores seletivos da recaptção de serotonina foram sintetizados a partir da modificação química de anti-histamínicos (TATSUMI *et al.*, 1997).

Discute-se que a clorfeniramina, um fármaco que já estava no mercado, poderia ter sido o primeiro inibidor seletivo da recaptção de serotonina, se tivesse sido melhor estudada quanto a seus efeitos antidepressivos (HELLBOM, 2006). Neste contexto, num estudo de Hirano *et al.* (2007), a clorfeniramina exerceu um efeito do tipo antidepressivo no teste de suspensão da cauda do camundongo, que seria mediado pela sua ação em receptores D<sub>1</sub> de dopamina e adrenoceptores  $\alpha_1$ . No experimento de Tatsumi *et al.* (1997), a clorfeniramina teve uma ligação importante aos receptores de serotonina, maior do que a esperada com base em valores descritos para estudos sinaptossomais cerebrais de ratos.

Existem evidências de que o mecanismo de ação da cocaína não se deve somente ao bloqueio do DAT, mas, também do bloqueio do transportador de serotonina e do transportador de noradrenalina. A neurotransmissão de dopamina é considerada como o mediador primário do potencial de dependência da cocaína, embora não seja somente ela a causadora destes efeitos. Alguns estudos indicam que ratos com nocaute de DAT ainda são capazes de estabelecer preferência de lugar condicionada pela cocaína (SORA *et al.*, 1998). Camundongos com nocaute de DAT apresentam níveis altos de dopamina e ainda assim se auto-administram cocaína (ROCHA *et al.*, 1998). A interação da cocaína com transportadores de serotonina pode

indicar que o aumento dos níveis de serotonina extracelular participe das respostas comportamentais causadas pela cocaína (FILIP *et al.*, 2010).

Portanto, a reversão causada pela clorfeniramina sobre a abstinência por cocaína em planárias pode ser devido à sua capacidade de se ligar aos receptores de monoaminas, principalmente serotonina (CARLSSON; LINQVIST, 1969; HIRANO *et al.*, 2007; TATSUMI *et al.*, 1997). Esses efeitos podem também estar envolvidos nas alterações dos parâmetros de comportamento nas planárias verificadas pela clorfeniramina na concentração de 50  $\mu\text{M}$ .

Neste contexto, a ferramenta online *SwissTargetPrediction* prevê a probabilidade de moléculas consultadas em ter certas proteínas como alvo. Através do princípio da similaridade, ela procura em uma coleção com mais de 360 mil compostos bioativos em conjunto com 3068 possíveis alvos (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2019). Em uma análise da molécula da clorfeniramina no *SwissTargetPrediction*, há uma grande probabilidade dela se ligar aos receptores de serotonina, e aos transportadores de dopamina, serotonina e noradrenalina.

Por fim, ressalta-se que os efeitos descritos no presente trabalho foram obtidos com clorfeniramina na concentração de 10  $\mu\text{M}$ , a qual provou não alterar diretamente os parâmetros de comportamento avaliados. Sendo assim, é possível que efeitos mais destacados possam ser observados em concentrações maiores, como a de 25  $\mu\text{M}$ , que também mostrou não alterar o comportamento das planárias de forma isolada.

## Conclusões

A clorfeniramina não altera o comportamento de planárias na concentração de 10  $\mu\text{M}$ , avaliado pelos parâmetros de distância, velocidade média, taxa de exploração e aceleração média. Quanto ao potencial em reverter a adicção por cocaína em planárias, a clorfeniramina obteve efeitos promissores. Presume-se que a clorfeniramina possa atuar no sistema nervoso central das planárias, possivelmente em receptores de serotonina e transportadores de serotonina, dopamina e noradrenalina, podendo estes mecanismos estarem envolvidos no potencial que este fármaco mostrou de reversão dos sinais de abstinência por cocaína exibidos pelas planárias. No entanto, mais experimentos devem ser realizados para melhor elucidar os mecanismos moleculares deste efeito. Espera-se que, no futuro, os resultados obtidos no presente estudo possam contribuir para o surgimento de novas alternativas terapêuticas para tratar a dependência por cocaína.



## Referências

BRASIL. Resolução Nº 55, de 5 de outubro de 2022. Atualiza o texto da Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica - DBCA. **Diário Oficial da União**, ed. 192, seção 1, p. 10, 2022.

BRUNTON, L.L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CARLSSON, A.; LINDQVIST, M. Central and peripheral monoaminergic membrane-pump blockade by some addictive analgesics and antihistamines. **J. Pharm. Pharmac.**, v. 21, p. 460-464, 1969.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. **Nucleic Acids Res.**, v. 47, n. 1, p. 357-364, 2019.

FILIP, M. *et al.* Behavioral evidence for the significance of serotonergic (5-HT) receptors in cocaine addiction. **Addic. Biol.**, v. 15, n. 3, p. 227-249, 2010.

HELLBOM, E. Chlorpheniramine, selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs) and over-the-counter (OTC) treatment. **Med. Hypotheses**, v. 66, p. 689-690, 2006.

HENRY, J., WLODKOWIC D. High-throughput animal tracking in chemobehavioral phenotyping: Current limitations and future perspectives. **Behav. Processes**, v. 180, 104226, 2020.

HIRANO, S. *et al.* Involvement of dopamine D1 receptors and  $\alpha$ 1-adrenoceptors in the antidepressant-like effect of chlorpheniramine in the mouse tail suspension test. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 562, n. 1-2, p. 72-76, 2007.

INOUE, T. *et al.* Planarian shows decision-making behavior in response to multiple stimuli by integrative brain function. **Zool. Lett.**, v. 1, n. 7, 15 p., 2015.

OPREA, T. I.; MESTRES, J. Drug Repurposing: Far Beyond New Targets for Old Drugs. **AAPS J.**, v. 14, n. 4, p. 759-763, 2012.

PAGÁN, O. R. *et al.* Reversal of cocaine-induced planarian behavior by parthenolide and related sesquiterpene lactones. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 89, n. 2, p. 160-170, 2008.

PAGÁN, O. R. Planaria: an animal model that integrates development, regeneration and pharmacology. **Int. J. Dev. Biol.**, v. 61, n. 8-9, p. 519-529, 2017.

PAGANO, B. *et al.* Use of NMR in profiling of cocaine seizures. **Forensic Sci. Int.**, v. 231, n. 1-3, p. 120-124, 2013.

RAFFA, R. B.; RAWLS, S. M. **Planaria: a model for drug action and abuse**. 1<sup>a</sup> ed. Boca Raton: CRC Press, 2008.



RAFFA, R. B.; STAGLIANO, G. W.; UMEDA, S. kappa-Opioid withdrawal in *Planaria*. **Neurosci. Lett.**, v. 349, n. 3, p. 139-142, 2003.

RAFFA, R. B.; VALDEZ, J. M. Cocaine withdrawal in *Planaria*. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 430, n. 1, p. 143-145, 2001.

RAWLS, S. M. *et al.* The  $\beta$ -lactam antibiotic ceftriaxone inhibits physical dependence and abstinence-induced withdrawal from cocaine, amphetamine, methamphetamine, and clorazepate in planarians. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 584, n. 2-3, p. 278-284, 2008.

ROCHA, B. A. *et al.* Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice. **Nat. Neurosci.**, v. 1, n. 2, p. 132-137, 1998.

RODRIGUEZ, A. *et al.* ToxTrac: A fast and robust software for tracking organisms. **Methods Ecol. Evol.**, v. 9, n. 3, p. 460-464, 2017.

ROWLANDS, A. L.; PAGÁN, O. R. Parthenolide prevents the expression of cocaine-induced withdrawal behavior in planarians. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 583, n. 1, p. 170-172, 2008.

SORA, I. *et al.* Cocaine reward models: Conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin- transporter knockout mice. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 95, n. 13, p. 7699-7704, 1998.

TANDA, G.; KOPAJTIC, T. A.; KATZ, J. L. Cocaine-like neurochemical effects of antihistaminic medications. **J. Neurochem**, v. 108, p. 147-157, 2008.

TATSUMI, M. *et al.* Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 340, n. 2-3, p. 249-258, 1997.

WINDISCH, K. A.; REED, B.; KREEK, M. J. Naltrexone and Nalmefene Attenuate Cocaine Place Preference in Male Mice. **Neuropharmacology**, v. 140, p. 174-183, 2018.

## **EFEITO CICATRIZANTE DO EXTRATO BRUTO DA *ACCA SELLOWIANA* EM FERIDAS DE RATOS**

**Camila Sauer<sup>1</sup>; Andressa Boff<sup>2</sup>; Tauane Galina<sup>3</sup> Helissara Silveira Diefenthaler<sup>4</sup>;  
Juliana Roman<sup>5</sup>; Elisabete Maria Zanin<sup>6</sup>; Silvane Souza Roman<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim. Departamento de Ciências da Saúde

<sup>2</sup> Graduanda em Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim. Departamento de Ciências da Saúde. *E-mail:* andressa\_boff@hotmail.com

<sup>3,4,5,6,7</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim. Departamento de Ciências da Saúde

### **RESUMO**

A pele reveste externamente e protege contra agentes químicos, físicos, biológicos. A cicatrização de feridas é uma atividade considerada complexa porque envolve vários processos celulares contínuos e conectados entre si contribuindo para a restauração do tecido no qual foi lesionado. Para acelerar o processo de cicatrização, princípios ativos que desempenhem papel efetivo neste processo são utilizados pela população. A *Acca sellowiana* pertence à família Myrtaceae, sendo uma espécie lenhosa nativa do planalto meridional brasileiro e do leste uruguaio, durante a última década, várias atividades biológicas da feijoa, como capacidades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias, foram relatados. Já se conhece os efeitos de várias plantas medicinais que ajudam na cicatrização da pele lesada, contudo, mesmo que haja um avanço do uso de plantas na cicatrização de feridas, ainda se faz necessário ter estudos aprofundados nessa área, portanto este estudo tem como objetivo avaliar a o efeito cicatrizante do extrato bruto da *Acca sellowiana* à 10% em ferida induzida por meio do punch metálico dermal na pele de ratos Wistar no 14<sup>o</sup> dia pós-operatório. Para a obtenção do extrato, foi adaptado o método de Araruna et al (2013). Para a avaliação da atividade cicatrizante foram utilizados 18 ratos Wistar machos adultos distribuídos aleatoriamente, em 3 grupos. Foi evidenciado o aumento significativo nos escores da vasodilatação no grupo extrato quando comparado como o grupo controle positivo e negativo. Em relação a epiderme e a derme nos diferentes grupos de animais, foi mais evidente no grupo experimental. Houve presença de folículos pilosos nos diferentes grupos, porém houve semelhança de folículos no grupo experimental em relação ao grupo controle negativo. Portanto, o tratamento tópico do extrato bruto da *Acca sellowiana* 10 % no 14<sup>o</sup> dia foi eficaz em acelerar a fase inflamatória e formação de anexos cutâneos na derme.

**Palavras-chave:** cicatrização; *Acca sellowiana*; ferida.

### **Introdução**

A pele reveste externamente e protege contra agentes químicos, físicos, biológicos, tendo como funções principais a termorregulação, percepção sensorial, transpiração e perspiração, absorção, homeostase, nutrição e imunidade (GEOVANINI, 2014). É composta por duas camadas: epiderme e a derme. (DEALEY, 2008; YAMADA, 2015). Além disso, na pele estão presentes estruturas anexas como unhas, pelos, glândulas sudoríparas e sebáceas além dos folículos pilosos. A hipoderme faz a junção entre a pele e estruturas denominadas

mais profundas, como os músculos, ossos entre outros órgãos (FARIA,2023). O fato da pele estar localizada externamente faz com que ela esteja sujeita a agressões físicas e como mecanismo de defesa inicia-se o processo de cicatrização.

A cicatrização de feridas é uma atividade considerada complexa porque envolve vários processos celulares contínuos e conectados entre si contribuindo para a restauração do tecido no qual foi lesionado. (BORGES *et al.*, 2010; GAMBÁ; PETRI; COSTA, 2016; MEDEIROS; FILHO, 2016). Esse processo é caracterizado por três fases que se sobrepõem e apresentam características específicas sendo elas a fase inflamatória, fase proliferativa e fase de remodelação. No decorrer da fase inflamatória ocorrem hemostasia, migração de leucócitos e o início da cascata de reparação tecidual. Já a fase proliferativa se determina por fibroplasia, angiogênese e reepitelização. Na fase de remodelação, o colágeno é o principal componente da derme, sendo que nesta etapa ocorre a mudança do tipo de colágeno que a compõe onde a disposição do colágeno tipo III é inicialmente mais abundante que o tipo I e ao longo deste processo, este vai sendo degradado ativamente enquanto que o colágeno I vai tendo sua produção aumentada pelos fibroblastos (ISAAC *et al.*, 2010).

Para acelerar o processo de cicatrização, princípios ativos que desempenhem papel efetivo neste processo são utilizados pela população, porém poucos tem acesso aos medicamentos essenciais. Como as plantas medicinais apresentam maior facilidade quanto ao acesso, custo e manipulação passam a atuar como a primeira ou talvez a única escolha para a população.

A *Acca sellowiana* pertence à família Myrtaceae, sendo uma espécie lenhosa nativa do planalto meridional brasileiro e do leste uruguaio que abrange cerca de 130 gêneros e 400 espécies diferentes. Popularmente a *Acca sellowiana* é conhecida como goiabeira-do-mato ou goiabeira do campo. (RAMÍREZ; KALLARACKAL,2017). Durante a última década, várias atividades biológicas da feijoa, como capacidades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias, foram relatados. Esses efeitos na saúde pode ser atribuída à presença de uma gama de componentes bioativos de feijoa como polifenóis e vitamina C (ZHU,2018).

Já se conhece os efeitos de várias plantas medicinais que ajudam na cicatrização da pele lesada, contudo, mesmo que haja um avanço do uso de plantas na cicatrização de feridas, ainda se faz necessário ter estudos aprofundados nessa área, portanto este estudo tem como objetivo avaliar a o efeito cicatrizante do extrato bruto da *Acca sellowiana* à 10% (100mg/ml) em ferida induzida por meio do punch metálico dermal na pele de ratos Wistar no 14º dia pós-operatório.



## **Material e Métodos**

### **Obtenção do Extrato Bruto da *Acca sellowiana***

As folhas de *Acca sellowiana* foram coletadas de plantas cultivadas em Sananduva, Rio Grande do Sul, no período da primavera. A planta foi identificada com o uso de chaves dicotômicas e um exemplar da coleção original foi depositado no Herbário Padre Balduino Rambo da URI Erechim (HPBR) e registrado no SISGEN sob nº AE68E7E.

Para a obtenção do extrato, foi adaptado o método de Araruna *et al.* (2013). O material vegetal foi seco em estufa de circulação de ar e mantido a temperatura de 40°C até que apresentasse peso constante. As folhas secas foram trituradas em moinho de facas e o método de maceração (ANVISA, 2019) foi o escolhido para a extração dos compostos, na proporção 1:10 (m/v), utilizando-se como solvente a solução etanol: água (70:30, v/v). A filtração e renovação do líquido extrator foi realizada a cada 7 dias até o esgotamento do material vegetal. Após os filtrados obtidos foram levados ao evaporador rotativo, sob pressão reduzida à temperatura de 55°C até eliminação total da fração orgânica do líquido extrator. Em seguida, foi congelado e liofilizado, resultando no extrato bruto seco que foi armazenado em frasco de vidro e sob refrigeração ( $\pm 8^\circ\text{C}$ ).

### **Animais e Ética**

A *Acca sellowiana* foi identificada com o uso de chaves dicotômicas e um exemplar da coleção original foi depositado no Herbário Padre Balduino Rambo da URI Erechim (HPBR), sob registro: HPBR 12.646. O projeto está cadastrado no SISGEN sob código – AE68E7E e recebeu parecer favorável do CEUA sob número 082.

Para a avaliação da atividade cicatrizante foram utilizados 18 ratos Wistar machos adultos de 45 e 60 dias de idade, oriundos do biotério da Universidade de Passo Fundo e confinados no biotério da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai - Câmpus Erechim. O ambiente apresentou condições de temperatura controlada de 20 °C – 24 °C, com ciclo de luz fixado em 12 horas, sendo 12 horas com luz e 12 horas no escuro, iniciando às 8 horas. O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da URI/Erechim sob número 111. Foram seguidos os preceitos éticos conforme a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para Fins Científicos e Didáticos – DBCA (2022).

### **Atividade Cicatrizante**

#### **Indução da lesão na pele**

Para indução da lesão, animais foram anestesiados, com Zoletil 50®, via intramuscular, na região lateral da pata traseira direita. Considera-se anestesiado o animal quando ocorrer perda do reflexo córneo palpebral e ausência do reflexo de retirada ao estímulo doloroso por preensão da pata traseira contralateral. Os pelos da região dorsal foram raspados com uma lâmina de barbear removível e anti-sepsia foi feita com álcool iodado a 2%, sendo usado campo fenestrado na delimitação da ferida operatória. A ferida nos animais experimentais e controles foram realizadas por meio de “punch” circular de 0,8 cm de raio uma ferida em região dorsal próxima a região das cruzes sendo retirada pele até a fáscia muscular, visto que os roedores não possuem tecido celular subcutâneo pronunciado. Foram aplicados os tratamentos conforme a designação de cada grupo em estudo, em forma de curativo aberto. Cada animal permaneceu em uma gaiola “ad libitum”, até o 14º dia pós-operatório.

### **Delineamento experimental**

A amostra foi distribuída aleatoriamente, em 3 grupos. O grupo 1 (n = 6) controle positivo (C+), foram submetidos à ferida subcutânea e logo em seguida aplicado em gotas (10µl) do medicamento cicatrizante Dersani®. O grupo 2 (n = 6) controle negativo (C-), foram submetidos à lesão tecidual sem aplicação de qualquer medicação, na forma de curativo aberto conforme o período estabelecido. O grupo 3 (n = 6), foram submetidos à lesão tecidual e aplicação do extrato bruto de *Acca sellowiana* a 10 %. Os tratamentos foram realizados na forma de curativo aberto, 1 vez ao dia conforme o período estabelecido. Os animais de todos os grupos foram avaliados quanto aos aspectos histológicos no 14º dia pós-operatório. Nesse mesmo dia, os animais foram submetidos à anestesia utilizando Zoletil IM<sup>50</sup> e eutanasiados em câmara de gás carbônico. Por fim, procedeu-se à remoção da pele lesada para técnica de processamento histológico em parafina e posterior análise histológica em microscopia de luz.

### **Análise Histológica**

As peças com as feridas foram retiradas e conservadas em formol tamponado a 10% e identificação de acordo com o grupo de estudo e o número de animal. As amostras fixadas foram processadas de acordo com a técnica de inclusão em parafina (Histotec Merck). Os cortes em parafina de 4 mm de espessura foram colocados em lâminas histológicas, desparafinizadas, posteriormente submetidas à coloração de Hematoxilina e Eosina para análise em microscopia de luz.

## Análise estatística

Os dados foram analisados pelo teste de distribuição não paramétrica Kruskal Wallis do Bioestat 5.3, seguido do teste Student-Newman-Keuls e foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Análise histológica

Conforme mostra a Tabela 1, foi visto aumento significativo nos escores da vasodilatação no grupo extrato quando comparado como o grupo controle positivo e negativo. A Figura 1 mostra a epiderme e a derme nos diferentes grupos de animais, sendo mais evidente no grupo experimental. Na Figura 2 podemos notar a presença de folículos pilosos nos diferentes grupos, porém houve semelhança de folículos no grupo experimental em relação ao grupo controle negativo.

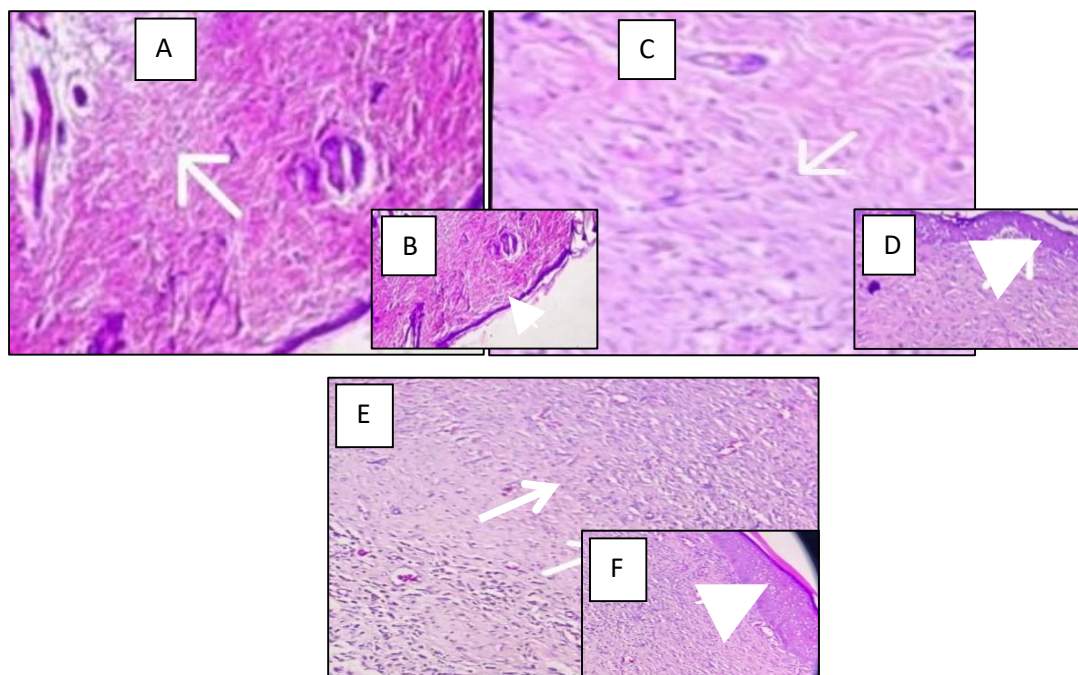
**Quadro 1:** Intensidade da reparação tecidual da epiderme e da derme dos diferentes grupos avaliados, no 14° dia pós operatório.

	Controle -				Controle +				Experimental				
Animais	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	Valor de p
Epiderme													
Reepitelização	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	p: 0
Derme													
Hemorragia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	p:0
Vasodilatação	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	2	2	p:0,030
Neovascularização	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	2	p: 0,85
Fibroplasia	3	3	2	3	3	0	3	2	3	2	2	2	p:0,52
Glândulas sebáceas	2	2	1	1	0	2	2	2	3	3	1	1	p:0,70
Glândulas sudoríparas	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	p: 0,40
Músculo eretor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	p: 0,59
Vasos sanguíneos	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	p: 0,40
Folículo piloso	0	0	1	1	1	2	1	2	3	3	1	2	p: 0,23

valor  
de p

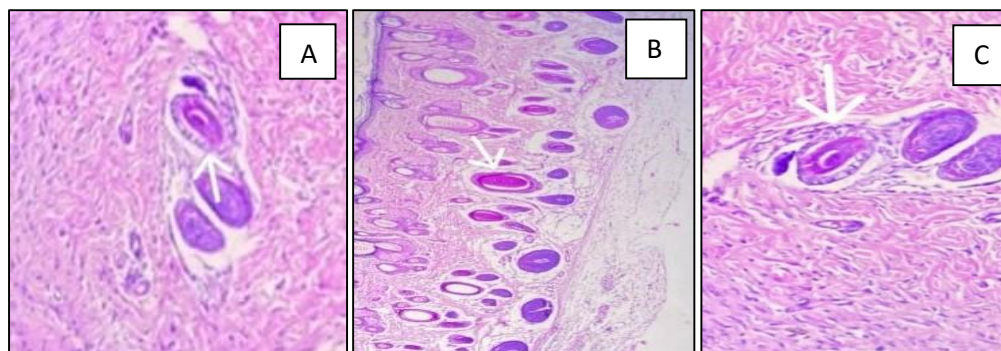
**Fonte:** autor

**Figura 1** - Fotomicrografia de feridas induzidas na pele de ratos Wistar. Nas imagens A e B, são visíveis a epiderme e derme, respectivamente do grupo controle negativo. Nas figuras subsequentes, C e D, a epiderme e derme do grupo controle positivo. Por fim, as imagens identificadas como E e F representam, respectivamente, a epiderme e derme do grupo experimental. Epiderme (cabeças de setas); Derme (setas).100 e 400x, respectivamente. H.E.



**Fonte:** autor

**Figura 2-** Fotomicrografia do folículo piloso (setas) na derme de feridas induzidas na pele de ratos Wistar. Em A, grupo controle negativo. Na figura B, o grupo controle positivo e, em C o grupo experimental. 400x. H.E.



**Fonte:** autor

## **Discussão**

Várias plantas medicinais são empregadas no tratamento de diversas enfermidades, dentre elas a cicatrização de feridas. Nesse sentido, o uso das plantas medicinais é mencionado desde a pré-história quando as mesmas eram utilizadas como cataplasmas, com intuito de estancar hemorragias e auxiliar o reparo tecidual. É possível encontrar no Brasil uma quantidade significativa de pessoas que não possuem acesso ao tratamento convencional e por consequência disso as lesões podem promover alterações funcionais importantes. (MARTELLI; SANTOS,2018).

Frente aos dados obtidos podemos constatar que a lesão dos animais tratados topicamente com o extrato bruto de *Acca sellowiana* no 14º dia pós-operatório, apresentaram aumento na espessura da epiderme em comparação com o grupo controle positivo por consequência da intensa atividade de proliferação celular.

A análise histológica das lesões dos animais tratados com o extrato bruto nos 14 dias de pós-operatório mostrou presença de folículos pilosos na derme e aumento na vascularização quando comparadas às lesões dos animais do grupo controle negativo e positivo, o que caracteriza um avanço do processo cicatricial.

O aumento na vascularização em torno de uma ferida é uma resposta inteligente do corpo à lesão. À medida que os vasos sanguíneos se formam e se ramificam na área danificada, o suprimento sanguíneo aumenta consideravelmente. sendo esse um processo vital pois o sangue transporta oxigênio, células do sistema imunológico e nutrientes essenciais que são essenciais para a regeneração celular. A vascularização é uma imprescindível para acelerar o processo cicatricial. Quanto mais rápido novos vasos sanguíneos se formarem na área afetada, mais rapidamente as células podem regenerar e o tecido pode se reorganizar (DAMSCENO *et al.*,2022). Portanto, a vascularização aumentou o processo cicatricial.

O aparecimento de pelos tem total relação com a epiderme, visto que, os pêlos são delgadas estruturas queratinizadas que se desenvolvem a partir de uma invaginação de epiderme (JUNQUEIRA, 2011). Considerando a avaliação das lesões dos animais tratados com o extrato bruto, a reparação tecidual já estava completa até o 14º dia pós-operatório, pelo fato da epiderme apresentar-se totalmente reconstituída e a derme possuir intensa presença de folículo piloso.

O grupo de pesquisa multidisciplinar em Ciências Farmacêuticas da URI – Erechim em seus estudos com a *Acca sellowiana*, realizou experimentos para a identificação de metabólitos secundários e a planta demonstrou presença intensa de taninos, alcaloides e flavonoides



(GALINA, *et al.*,2023). Moreno (2022) cita que os taninos são compostos naturais que auxiliam nos processos de cura de feridas, queimaduras e inflamações. Eles auxiliam formando uma camada protetora (complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeo) sobre tecidos epiteliais lesionados, permitindo que, logo abaixo dessa camada, o processo de reparação tecidual ocorra naturalmente. Já os flavonoides são substâncias que apresentam atividades farmacológicas em plantas, e são utilizados para elevar a eficácia do processo de cicatrização em feridas e úlceras. Sabe-se que esses compostos presentes na *Acca sellowiana* são aliados do processo de cicatrização o que contribuíram para o presente estudo.

Deste modo, mediante aos resultados encontrados nos estudos apresentados, e em outros estudos realizados com plantas medicinais, o uso destas como alternativa para o tratamento da cicatrização de feridas emerge como uma opção valiosa e promissora. Optar pelo tratamento com plantas representa não apenas uma alternativa viável, mas também uma escolha benéfica para a população em geral visto que estas são mais acessíveis e tem sua eficácia comprovada pela sabedoria tradicional e estudos que estão surgindo ao longo dos anos.

Portanto, a utilização do extrato de *Acca sellowiana* para promover a cicatrização de lesões cutâneas em seres humanos continua a ser um campo de pesquisa em desenvolvimento. É essencial expandir os estudos experimentais em animais, considerando diferentes períodos gestacionais, como o 3°, 7° e 21° dias pós-operatórios, a fim de abranger as diversas etapas do processo de cicatrização, além de conduzir análises histológicas mais aprofundadas.

### **Conclusões**

O tratamento tópico do extrato bruto da *Acca sellowiana* 10 % no 14° dia foi eficaz em acelerar a fase inflamatória e formação de anexos cutâneos na derme.

### **Agradecimentos**

Agradeço ao Grupo de Pesquisa Multidisciplinar em Ciências Farmacêuticas, orientadora Dr. Silvane Souza Roman e também ao CNPq pela oportunidade de realizar o projeto.

## Referências

DAMASCENO, Dênaba Luylla Lago *et al.* Ações Cicatrizantes da Planta Aloe Vera: uma revisão bibliográfica. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 13, n. 1, 2022.

ZHU, Fan. Chemical and biological properties of feijoa (*Acca sellowiana*). **Trends in Food Science & Technology**, v. 81, p. 121-131, 2018.

AMARANTE, C.V. T.; SANTOS, K. L. Goiabeira-serrana (*Acca sellowiana*). *Rev. Bras. Frutic.* vol.33 no.1 Jaboticabal Mar. 2011.

SHAW, G.J., ALLEN, J.M., YATES, M.K., FRANICH, R.A., Volatile flavour constituents of feijoa (*Feijoa sellowiana*)—analysis of fruit flesh. *J. Sci. Food Agric.* V. 50, p. 357–361, 1990.

RAMÍREZ, Fernando; KALLARACKAL, Jose. Feijoa [*Acca sellowiana* (O. Berg) Burret] pollination: a review. **Scientia Horticulturae**, v. 226, p. 333-341, 2017.

SILVA, Marileide Inacio da *et al.* A utilização da *Pfaffia glomerata* no processo de cicatrização de feridas da pele. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 23, p. 228-233, 2010.

GAMBA, M.A.; PETRI, V.; COSTA, M.T.F. Feridas – prevenção, causas e tratamento. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

LIMA, N.C.A. *et al.* Propolis increases neutrophils response against *Candida albicans* through the increase of reactive oxygen species. *Future Microbiology*, 2018; 13(1): 221-230.

BORGES, E.L. *et al.* Feridas: como tratar. 2. ed. Belo Horizonte: Editora Coopmed, 2010.

GEOVANINI, T. Tratado de feridas e curativos: enfoque multiprofissional. São Paulo: Editora Rideel, 2014.

DEALEY, C. Cuidando de feridas – um guia para enfermeiras. 3.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2008.

YAMADA, B.F.A. Pele – o manto protetor: higiene e hidratação. São Paulo: Andreoli, 2015.  
FARIA, Talita Faraj. Estudo da atividade cicatrizante do extrato de própolis verde no tratamento de lesão de pele induzida em ratos wistar adultos. 2023.

OLIVEIRA, Fátima Alexandre de *et al.* Plantas medicinais: uma opção no cuidado em saúde. 2014.

BARROSO, José Eduardo Machado *et al.* Comparação entre os efeitos de diferentes tratamentos na cicatrização de pele por segunda intenção em ovinos. **Acta Vet Bras**, v. 4, n. 4, p. 298-302, 2010.

PIRIZ, Manuele Arias *et al.* Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, p. 628-636, 2014.



ISAAC, Cesar *et al.* Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Comunicação & Educação**, v. 89, n. 3-4, p. 125-131, 2010.

LIMA, C. R. O. *et al.* Caracterização dos metabólitos secundários do barbatimão. **Manual do barbatimão. Goiânia: Kelps**, p. 61-68, 2010.

DE PAULA RAMOS, Antoniel; PIMENTEL, Luciana Cristina. Ação da Babosa no reparo tecidual e cicatrização. **Brazilian Journal of Health**, v. 2, n. 1, p. 40-48, 2011.

MARTELLI, Anderson; ANDRADE, Thiago Antonio Moretti de; SANTOS, Gláucia Maria Tech dos. Perspectivas na utilização de fitoterápicos na cicatrização tecidual: revisão sistemática. **Arch Health Invest**, v. 7, n. 8, p. 344-350, 2018.

SILVA, L. A. F. *et al.* Uso popular do barbatimão. **Silva LAF, Eurides D, Paula JR, Lima CRO, Moura MI. Manual do barbatimão. Goiânia: Kelps**, p. 79-85, 2010.

FARIA, Jéssica Maria Gomes de *et al.* Potencial de cicatrização da Psidium Guajava e Myrciaria cauliflora em feridas cutâneas: avaliação histológica em estudo de modelo experimental. **Rev. Salusvita (Online)**, p. 939-958, 2019.

MORENO, Barbara de Andrade. **Informações sobre a importância das plantas medicinais da Caatinga para tratamento e cicatrização de feridas (uma revisão)**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso.

GALINA, Tauane *et al.* AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI ULCEROGÊNICA DA FRAÇÃO DICLOROMETANO DO EXTRATO DAS FOLHAS DE ACCA SELLOWIANA (O. BERG) BURRET EM CAMUNDONGOS. In: **Congresso Internacional em Saúde**. 2023.

CAPUTO, Luzia Fátima Gonçalves; GITIRANA, L. de B.; MANSO, PP de A. **Técnicas histológicas**. Molinaro EM, Caputo LFG, Amendoeira MRR. Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, p. 89-188, 2010.





## **ETNOBOTÂNICA E LEGISLAÇÃO ASSOCIADA**

**Letícia Bruna Petkowicz<sup>1</sup>; Juliana Roman <sup>2</sup>; Elisabete Maria Zanin<sup>3</sup>; Gabrieli Zanette<sup>4</sup>; Helissara Silveira Diefenthaler<sup>5</sup>; Valentina de Aguiar Pedott<sup>6</sup>; Chaline Bruna Potrick<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Estudante do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. leticiapetkowicz75@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

<sup>3</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

<sup>5</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

<sup>6</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

<sup>7</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil

### **RESUMO**

Etnobotânica é uma abordagem científica que estuda a relação entre as plantas e as culturas humanas, incluindo seus usos, conhecimentos tradicionais, práticas e crenças associadas. A etnobotânica envolve a coleta de dados por meio de entrevistas, observações e experimentos, com o objetivo de documentar e entender a diversidade cultural e biológica das plantas e seus usos. Quanto a legislação associada, a etnobotânica está diretamente relacionada à proteção do conhecimento tradicional associado as plantas e a sua conservação. Dessa forma, os objetivos deste artigo são trazer informações sobre o histórico da etnobotânica no Brasil e sua legislação associada. Esta pesquisa realizou-se através de levantamento bibliográfico a partir de pesquisas em bases de dados SciELO e Google Acadêmico. Atualmente está em vigor a Lei da Biodiversidade 13.123 de 17 de novembro de 2015. É necessário um registro das atividades de acesso com o patrimônio genético em um cadastro eletrônico denominado Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético (SISGen), para realizar pesquisas com plantas medicinais no Brasil, incluindo aquelas de conhecimento tradicional associado. É importante aliar os saberes populares com a pesquisa científica para que não haja equívocos no uso das plantas, a atividade farmacológica e toxicológica sejam comprovadas e para a busca de novos medicamentos e alternativas de tratamentos. Para que ocorra a perpetuação de práticas antigas, e o conhecimento sobre as plantas medicinais passem de geração em geração, torna-se necessário a valorização dos mesmos, pois são eles que também enriquecem o patrimônio cultural do país. Da mesma forma, cabe a legislação estar presente para que auxilie na relação existente entre os saberes populares e as pesquisas científicas. Conservando assim, o que vem sendo construído há anos pelos povos tradicionais.

**Palavras-chave:** etnobotânica; legislação ambiental; biodiversidade brasileira.

### **Introdução**

A história da humanidade na terra e a relação entre os seres humanos e as plantas medicinais andam de mãos dadas. O ser humano desde os primórdios, escolheu espécies vegetais, seja para sua própria alimentação, ou para o tratamento e eliminar doenças (DOS SANTOS VERDAM *et al.*, 2020). O Brasil é o país de maior biodiversidade do planeta com uma grande diversidade étnica e cultural que mantém vivo o imenso conhecimento sobre as plantas medicinais (MARCOS, 2018).



As plantas são essenciais para as mais variadas formas de vida, e dependemos delas há milhares de anos. Além disso, elas foram e continuam sendo usadas em diferentes culturas e também possuem princípios para a busca de remédios naturais. Dessa forma, o homem tomou aprendizado das propriedades das plantas medicinais e se beneficia até os dias atuais de diversas formas (MARCOS, 2018).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma planta é considerada medicinal se contiver em um ou mais de seus órgãos substâncias passíveis de uso terapêutico ou precursores de substâncias utilizadas para tais fins. Portanto, fitoterápico é um medicamento elaborado exclusivamente a partir de matérias-primas ativas de origem vegetal, e distingue-se pelo conhecimento da sua eficácia e riscos associados, bem como pela consistência e eficácia de suas propriedades (PEREIRA *et al.* 2015).

Com o lançamento da Política Nacional de Plantas em 22 de junho de 2006, estabeleceu-se diretrizes para o desenvolvimento de ações voltadas para garantir o acesso seguro e o uso racional de plantas para fins terapêuticos medicinais, sendo assim reconhecida nacionalmente a importância das plantas, para ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos modernos e mais eficazes (PEREIRA *et al.* 2015). Dessa forma, os objetivos deste artigo são trazer informações sobre a etnobotânica no Brasil e sua legislação associada.

## **Material e Métodos**

Esta pesquisa realizou-se um levantamento bibliográfico a partir de pesquisas em bases de dados SciELO e Google Acadêmico. Foram utilizadas na busca as seguintes palavras-chave: etnobotânica, plantas medicinais, legislação e vegetais, de forma isolada ou combinadas.

## **Resultados e Discussão**

### *Etnobotânica e os saberes históricos*

A etnobotânica explora conhecimentos tradicionais sobre o uso de plantas para várias finalidades, investigando quais espécies são importantes em uma determinada região, suas aplicações e suas propriedades medicinais no combate e prevenção de doenças específicas. A abordagem dos estudos etnobotânicos pode variar dependendo da localização geográfica onde são realizados. Além disso, a pesquisa nessa área é influenciada pela natureza dos ecossistemas presentes. Em países tropicais, como o Brasil, a diversidade de recursos vegetais oferece oportunidades para o uso de diferentes produtos por meio da automedicação, tanto para a



prevenção quanto para o tratamento de doenças, além do controle biológico na agricultura (DLUZNIEWSKI; MÜLLER, 2018).

Para Tomchinsky e colaboradores (2013) a etnobotânica permite imaginar soluções para os problemas atuais do meio ambiente e das pessoas a partir de uma abordagem etnológica que se relacionam, entre outras coisas, com a proteção do meio ambiente, descoberta de novos medicamentos, produção de fibras, segurança alimentar, questões culturais e soberania nacional. A pesquisa mostra que a busca de novos medicamentos baseadas na etnobotânica são mais eficazes em caracterizar e encontrar plantas com potencial terapêutico do que pesquisas aleatórias.

Com base em pesquisas históricas, como as obras de naturalistas e viajantes, é oferecido uma visão cultural de toda a história das relações humanas e das grandes possibilidades de exploração que o Reino Plantae pode oferecer. O interesse de viajantes e naturalistas pelas plantas brasileiras oportunizou, a construção de conhecimento sobre o uso de espécies vegetais, principalmente na prática terapêutica nos processos de cuidado à saúde. O amplo conhecimento sobre os usos dessas plantas é baseado no processo de troca de informações e diversidade cultural no Brasil, principalmente o legado indígena e africano, resultado da formação de uma sociedade com fortes influências multiculturais. A recuperação e análise de documentos e outros registros históricos é um elemento importante em relação à questão crítica do uso de espécies vegetais brasileiras no século passado, e pode examinar "saberes e práticas" que podem contribuir para várias áreas da sociedade moderna, principalmente a saúde (FRANCISCO, 2019).

Ainda, de acordo com Francisco (2019), a etnobotânica histórica abrange um amplo campo de estudo que nos permite registrar como a sociedade interagia com o mundo natural nos primeiros séculos, incluindo como aprenderam sobre as propriedades medicinais das plantas e quais registros dessas atividades foram mantidas.

### *Fitoterapia e etnobotânica*

A fitoterapia é uma prática que se utiliza das plantas medicinais e faz parte da cultura de diversos grupos sociais em todo o mundo. Essa tradição tem raízes profundas na história da humanidade e representa uma importante junção de saberes populares e científicos. Sob a perspectiva etnobotânica, o relacionamento entre seres humanos e plantas é estudado em diferentes contextos e culturas, e esse conhecimento é transmitido de geração em geração (NASCIMENTO *et al.*, 2020).



Segundo Oliveira *et al.* (2006), o desenvolvimento de fitoterápicos começa com pesquisas científicas, que passam por uma série de etapas, incluindo revisão bibliográfica e experimentos práticos. Essas etapas têm como objetivo obter resultados relacionados aos aspectos agrônômicos, fitoquímicos e à avaliação da atividade biológica das plantas. A revisão bibliográfica em literatura científica, juntamente com estudos etnobotânicos e quimiotaxonômicos que examinam características morfológicas para identificar grupos químicos com potencial farmacológico, é fundamental. Além disso, são levados em consideração registros de toxicidade relacionados ao uso da planta em estudo. Em seguida, a planta selecionada é submetida à avaliação das características macroscópicas e morfoanatômicas.

A utilização de plantas medicinais é vista como um importante recurso no atendimento primário de saúde, especialmente para populações em situação de vulnerabilidade social. A fitoterapia desempenha um papel significativo na construção tanto do conhecimento científico quanto do conhecimento tradicional, permitindo que as pessoas conheçam e explorem as propriedades medicinais das plantas de suas regiões (NASCIMENTO *et al.*, 2020). O objetivo da utilização de plantas medicinais é prevenir, tratar ou aliviar os sintomas de doenças, proporcionando uma opção mais econômica para a população e os serviços de saúde pública. Isso é particularmente importante ao compararmos com os produtos sintéticos, que costumam ser mais caros devido às patentes tecnológicas envolvidas (EVANGELISTA *et al.*, 2013).

O uso de nomes de produtos químicos ou farmacêuticos para se referir a plantas com propriedades medicinais, pela população, juntamente com os desafios de identificação, abre portas para o uso de diferentes espécies vegetais desejadas, pertencentes ao mesmo gênero botânico ou não. Essas espécies podem não possuir a eficácia pretendida. É importante ressaltar que a literatura classifica como elementos estranhos não somente o uso de outras espécies vegetais, mas também partes botânicas diferentes da mesma espécie que não contêm os componentes químicos responsáveis pelos efeitos medicinais desejados ou que possuem concentrações muito baixas para exercer uma atividade terapêutica específica (SIMÕES *et al.*, 2017).

Nessa circunstância, alguns exemplos notáveis incluem as plantas *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze e *Alternanthera dentata* (Moench) Stuchlík, conhecidas na medicina popular do Rio Grande do Sul como “terramicina”, “penicilina”, “anador” e “melhoral”. De acordo com Dresch, Libório e Czermainski (2021) a espécie *A. brasiliana* também é conhecida como “sempre-viva”, “ervanço”, “caaponga” e “perpétua-do-brasil”. No entanto, a maioria das

peças não utiliza esses últimos nomes populares, o que pode resultar no uso de outras espécies vegetais.

Um outro exemplo é o uso popular das plantas medicinais chamadas arnica e boldo. A *Arnica montana* L., por exemplo, é recomendada para uso externo como anti-inflamatório para contusões e distensões musculares e não deve ser usada em feridas abertas pois pode prejudicar a pele (BEVILAQUA; SCHIEDECK; SCHWENGBER, 2007). No entanto, sabemos que nem sempre a população tem acesso a informações confiáveis sobre o uso medicinal das plantas. Além disso, existem várias espécies diferentes que são popularmente chamadas de “arnica”, o que torna a situação ainda mais complicada e pode levar as pessoas a usarem erroneamente uma planta medicinal. O mesmo acontece com o boldo. A espécie de referência é o “boldo-do-chile” (*Peumus boldus* Molina), uma planta medicinal exótica no Brasil. Infelizmente, outras espécies de boldo são utilizadas como equivalentes ao boldo-do-chile pela população, mas elas não possuem os mesmos efeitos terapêuticos e podem representar riscos graves para a saúde. Nesse sentido, o *Plectranthus barbatus* Andrews, conhecido como “falso-boldo”, “boldo-brasileiro” ou “boldo-nacional”, embora seja utilizado na medicina popular para tratar distúrbios gastrointestinais, estudos pré-clínicos mostraram efeitos tóxicos no fígado e nos rins de animais tratados por apenas sete dias, além de causar hipotensão (COSTA, 2006). Portanto, pessoas com pressão baixa que usam as folhas de *P. barbatus* podem ter sua saúde prejudicada.

É importante enfatizar que a existência de diferentes gêneros de plantas medicinais com o mesmo nome popular torna ainda mais difícil para a população diferenciar entre as espécies, devido às semelhanças botânicas. Isso aumenta o risco de usar a espécie vegetal errada. Esses exemplos ressaltam a necessidade de integrar o conhecimento tradicional e científico para melhorar a utilização das plantas medicinais no sistema de saúde, sendo uma responsabilidade do Estado em relação à saúde. Apesar disso, também é importante pesquisar e validar a eficácia e segurança do uso tradicional, conforme previsto nas políticas sobre plantas medicinais e fitoterápicos (DRESCH; LIBÓRIO; CZERMAINSKI, 2021).

Ao estudar a relação entre as plantas e as pessoas, a perspectiva etnobotânica permite uma compreensão mais ampla sobre as práticas culturais, históricas e sociais envolvidas na utilização de plantas medicinais. Desse modo, a fitoterapia pode ser vista como um patrimônio cultural imaterial, que merece ser valorizado e preservado (NASCIMENTO *et al.*, 2020).

### *Legislação associada*

A transmissão do conhecimento ancestral frequentemente ocorre oralmente, muitas vezes sem qualquer registro escrito. Nesse contexto, a pesquisa etnobotânica desempenha um papel fundamental ao investigar e documentar o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais compartilhado entre os membros de uma comunidade. Esses estudos são importantes para descobrir novos produtos biológicos que podem ter aplicações promissoras na área farmacêutica (BREMM *et al.*, 2020).

A apropriação recente de plantas e monitoramento populacional sob legislação específica tradicionais são considerados biopiratas. Exemplos incluem a seringueira (*Hevea brasiliensis*) e a quina (*Cinchona spp.*), cujas folhas e sementes foram exportadas ilegalmente para outros países em vários momentos, causando problemas econômicos nas regiões produtoras (TOMCHINSKY *et al.*, 2013).

Em 2001, no Brasil, foi publicada uma medida provisória que instituiu o Conselho Nacional de Gestão do Patrimônio Genético (CGEN) e as primeiras regras de acesso ao patrimônio genético conhecimento tradicional no Brasil. É um órgão normativo e deliberativo vinculado ao Ministério do Meio Ambiente, seus conselheiros são compostos por membros de várias organizações geralmente realizam reuniões uma vez por mês, com exceção de circunstâncias excepcionais (TOMCHINSKY *et al.*, 2013).

Instituições foram credenciadas pelo CGEN nos últimos anos para emitir autorizações de acesso o patrimônio genético ou conhecimento tradicional associado para emitir autorizações de acesso ao conhecimento convencional sem acesso a material genético para fins de pesquisa científica. O CNPq e o IBAMA foram credenciados para emitir autorizações de acesso ao material genético sem acesso ao conhecimento convencional a ele associado para fins de investigação científica (TOMCHINSKY *et al.*, 2013).

Anos após a publicação, a Medida Provisória 2.186/2001, que foi revalidada anualmente até se tornar Lei em 2015, as ideias permanecem indefinidas, sobretudo as relacionadas com os conceitos, o que contribui para o seu baixo nível de compreensão e divulgação. Instituições de pesquisa relatam que sua insegurança jurídica não oferece respaldo legal suficiente para o exercício de suas atividades (CASTRO; SANTOS, 2022).

Atualmente está em vigor a Lei da Biodiversidade 13.123 de 17 de novembro de 2015. A partir desta data as pesquisas com o patrimônio genético brasileiro, assim como o desenvolvimento de produtos como nossa biodiversidade, não necessitam de autorização prévia para o seu desenvolvimento. É necessário apenas um registro das atividades de acesso com o



patrimônio genético em um cadastro eletrônico denominado Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético (SISGen), e que foi desenvolvido pelo Ministério do Meio Ambiente – (MMA). Portanto, o CNPq não mais emite autorizações, nem registra as futuras atividades de pesquisa ou desenvolvimento de produtos ou processos, que devem ser feitas exclusivamente pelo SISGen (BRASIL, 2015).

### **Conclusões**

De acordo com o que foi abordado, para que ainda ocorra a perpetuação de práticas antigas, e o conhecimento sobre as plantas medicinais continuem passando de geração em geração, torna-se necessário a valorização dos mesmos, pois são eles que também enriquecem o patrimônio cultural do país. Ao mesmo tempo para que, com a modernidade, esses saberes não se percam.

Da mesma forma, cabe a legislação estar presente para que auxilie na relação existente entre os saberes populares e as pesquisas científicas. Conservando assim, o que vem sendo construído há anos pelos povos tradicionais.

### **Referências**

ALMADA, Daniely. Aspectos etnobotânicos da fitoterapia popular na comunidade quilombola Conceição de Mirindeua, Moju-Pa. **Revista Brasileira de Agropecuária Sustentável**, v. 10, n. 1, p. 92-103, 2020.

BEVILAQUA, G. A. P.; SCHIEDECK, G.; SCHWENGBER, J. E. Identificação e tecnologia de plantas medicinais da flora de clima temperado. 2007.

BRASIL. **Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015**. Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios. 2015.

BREMM, Nestor *et al.* Plantas medicinais usadas em uma comunidade do Noroeste do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Thema**, v. 17, n. 3, p. 765-781, 2020.

CASTRO, B., S., SANTOS, A., C., C. Conselho de Gestão do Patrimônio Genético e a coordenação da política de acesso e repartição de benefícios no Brasil. **Ambiente & Sociedade**; São Paulo, v. 25, 2022.

COSTA, M. C. C. D. Uso popular e ações farmacológicas de *Plectranthus barbatus* Andr.(Lamiaceae): revisão dos trabalhos publicados de 1970 a 2003. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 8, n. 2, p. 81-88, 2006.



DLUZNIEWSKI, F. da S.; MÜLLER, N. T. G. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas no município de sete de setembro, Rio Grande do Sul. **Brasil. Perspectiva**, v. 42, n. 157, p. 49-61, 2018.

DOS SANTOS VERDAM, Maria Christina; DA SILVA, Cristiane Bezerra. O estudo de plantas medicinais e a correta identificação botânica. O estudo de plantas medicinais e a correta identificação botânica. **Visão Acadêmica**, v. 11, n. 1, 2020.

DRESCH, Roger Remy; LIBÓRIO, Yasmin Boff; CZERMAINSKI, Sílvia Beatriz Costa. Compilação de levantamentos de uso de plantas medicinais no Rio Grande do Sul. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, p. e310219, 2021.

EVANGELISTA, S. S. *et al.* Fitoterápicos na odontologia: estudo etnobotânico na cidade de Manaus. **Revista Brasileira de plantas medicinais**, v. 15, p. 513-519, 2013.

FRANCISCO, André Luiz Oliveira. **Botânica Aplicada 2**, 2019.

MARCOS, Lara Susan. **Resgate e valorização do conhecimento popular das benzedadeiras: um guia fotográfico de plantas medicinais**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

NASCIMENTO, Thaynã da Silva. **Estudo etnobotânico na Fazenda Extrema e na Comunidade Val da Boa Esperança**. Barreiras-BA. 2020.

OLIVEIRA, Andrezza Beatriz *et al.* **A normatização dos fitoterápicos no Brasil**. *Visão Acadêmica*, v. 7, n. 2, 2006.

PEREIRA, J. B. A. *et al.* O papel terapêutico do Programa Farmácia Viva e das plantas medicinais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, p. 550-561, 2015.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: ArtMed, 2017.

TOMCHINSKY, Bernardo *et al.* Impactos da legislação na pesquisa etnobotânica no Brasil, com ênfase na Região Amazônica. **Amazônica-Revista de Antropologia**, v. 5, n. 3, p. 734-761, 2013.





## **EXTRAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS POR MICRO-ONDAS**

**Naiara Hollerwerger<sup>1</sup>; Itamar Luís Gonçalves**

<sup>1</sup> Estudante do curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, URI Erechim. naiarahollerwerger@gmail.com

Docente do curso de farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, URI Erechim.

### **RESUMO**

A busca por compostos bioativos é caracterizada por constante evolução, especialmente no que se refere ao desenvolvimento de novas abordagens de extração. Nos processos convencionais de extração desses produtos são utilizadas tecnologias muitas vezes com eficiência limitada. Os métodos convencionais muitas vezes apresentam desvantagens, como o longo período de tempo de processo, baixa produtividade, alto consumo de energia e volume de solvente. Além de esses processos de extração apresentarem desvantagens econômicas também causam impactos ambientais. Dessa forma, é imprescindível a melhoria dos processos de extração, visando uma redução nos impactos ambientais e uma estratégia que seja possível de ser amplamente explorada. Nessa percepção, o procedimento de extração assistida por micro-ondas é reconhecido como um método verde para extração de produtos naturais. O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica abordando o uso de micro-ondas na extração de metabólitos de fontes vegetais. Os resultados obtidos pela extração por micro-ondas de compostos bioativos são promissores, destacando que a presente técnica de extração possui grande eficiência na extração de compostos bioativos. Ainda, destaca-se que a produção científica e a discussão sobre o tema na comunidade acadêmica têm crescido desde os anos 1990.

**Palavras-chave:** extração; micro-ondas; química verde.

### **Introdução**

A utilização de plantas com fins medicinais é registrada desde a antiguidade, seus efeitos benéficos são atribuídos à presença de metabólitos. Assim, as plantas possuem moléculas de grande relevância e têm sido extensivamente investigadas para uso na indústria farmacêutica, alimentícia e cosmética. Nessa percepção, a utilização dos compostos obtidos de fontes vegetais está em constante crescimento (ALEMAN, 2023).

As técnicas convencionais de extração consomem grande quantidade de solventes nocivos. Nesse sentido, há um grande interesse no desenvolvimento de estratégias que sejam mais rápidas, eficientes, econômicas e ecologicamente amigáveis. As abordagens que não atendem a estes aspectos estão sendo substituídas por alternativas sustentáveis, como a extração assistida por micro-ondas (ALEMAN, 2023). A escolha de um método de extração adequado é crucial no isolamento dos compostos (MARTATI, 2023)



Os fatores que diferenciam a extração assistida por micro-ondas dos métodos convencionais, são o tempo de extração ser relativamente curto, o alto rendimento de extração dos compostos bioativos, com pouco consumo de recursos e baixa contaminação ambiental (KIM, 2023). Sendo assim, as vantagens mais importantes desse método são a diminuição de tempo, energia e solvente (RIGUENE, 2023). Diversos estudos confirmam esses benefícios, quando comparado a métodos convencionais de extração (LOURENÇO, 2023).

Com o aumento de publicações que exploram o uso de técnicas modernas de extração para os compostos bioativos, visando maior eficiência e aumento dos rendimentos de extrações de componentes, o método de extração assistida por micro-ondas tem sido objeto de inúmeras pesquisas e desenvolvimentos (RIGUENE, 2023). Portanto, a extração assistida por micro-ondas é uma técnica de extração com grande potencial para obtenção de compostos bioativos (ZAYED, 2023). Essa abordagem pode ser usada para obter compostos bioativos tanto em escala analítica como preparativa (RIGUENE, 2023). Dessa forma, consiste em objetivo do presente trabalho, analisar a produção científica e revisar fundamentos e aplicações do uso de micro-ondas para a extração de compostos bioativos.

## **Material e Métodos**

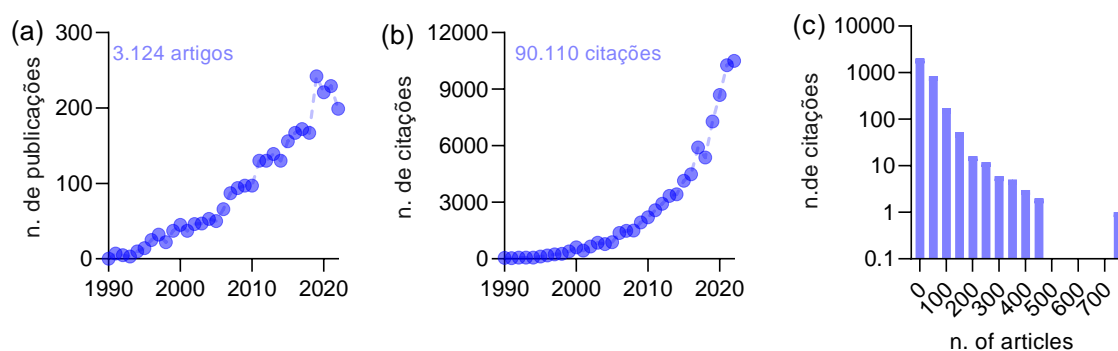
O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica sobre “Extração de compostos bioativos por micro-ondas”. Para tanto, foram realizadas buscas utilizando a plataforma *Web of Science*. A pesquisa foi realizada usando “microwave” and “extract”. A pesquisa foi realizada em setembro de 2023 e incluiu artigos publicados no ano de 2023. Foi realizada uma análise temporal da produção científica sobre o tema e da distribuição das citações nas publicações.

## **Resultados e discussão**

Existe um crescente interesse no uso de micro-ondas aplicadas à obtenção de extratos vegetais. Uma métrica desse interesse consiste na crescente produção científica relacionada ao tema. Uma busca na base de dados *Web of Science* identificou 3124 artigos originais, com um elevado crescimento (Figura 1a). Ainda, essa análise mostrou que a aplicação de micro-ondas na obtenção de extrato vegetais começou a ser discutida na comunidade acadêmica nos anos 1990. Nesse período as bases do uso das micro-ondas para acelerar reações químicas estavam sendo estabelecidas e em paralelo surgia sua aplicação na obtenção de extratos de interesse farmacêutico (KAPPE, 2005).

Ainda o número de citações se mostra crescente, chegando a atingir a métrica de 100.000 citações por ano, como pode ser verificado na Figura 1b. A distribuição destas citações ocorre de forma assimétrica e é mostrada na Figura 1c. O artigo mais citado sobre o tema é uma revisão sobre uso de extração assistida por micro-ondas em escala analítica (ESKILSSON; BJÖRKLUND, 2000), com 768 citações e o segundo artigo mais citado aborda o uso de micro-ondas para a extração de materiais vegetais, com 459 citações (KAUFMANN, 2002).

**Figura 1** - Produção científica sobre micro-ondas aplicada na obtenção de extratos. Número de artigos (a), número de citações (b) e distribuição das citações na *Web of Science*, envolvendo publicações com os termos *microwave* and *extraction* com os termos *extraction* and *microwave*.



Um aspecto diferencial da aplicação das micro-ondas em relação ao aquecimento convencional consiste no fato de que seu uso proporciona aquecimento de dentro para fora, enquanto no aquecimento convencional temos que a transferência de calor ocorre no sentido oposto (DINÇER, 2023). Essa vantagem confere uniformidade e rapidez nas trocas de calor, além de promover a redução de perdas de calor com consequente diminuição no consumo de energia. Dessa forma, o uso da energia das micro-ondas tem grande adesão aos princípios da Química Verde (ZAKI, 2023).

Uma evidência do crescente interesse no uso de micro-ondas aplicado na obtenção de extratos, é exemplificada na Tabela 1, em que são enumeradas publicações recentes envolvendo o uso de micro-ondas na extração de princípios ativos vegetais. Recentes estudos usaram as plantas *Salix alba* (ALEMAN, 2023), *Mentha sp.* (GARCÍA-SARRIÓ, 2023), *Hibiscus sabdariffa* (DINÇER, 2023), *Rhus coriaria L.* (ISIKL, 2023), *Opuntia humifusa* (KIM, 2023.) e *Verbena officinalis* (RIGUENE, 2023) para o desenvolvimento de processos extrativos com

micro-ondas. Nestas publicações foram extraídos um grupo heterogêneo de metabólitos polares, envolvendo principalmente flavonoides e ácidos fenólicos além de ácidos anacárdicos.

**Tabela 1** - Aplicações da técnica de micro-ondas para a extração de compostos bioativos.

Planta	Metabólitos extraídos	Condições	Referência
<i>Salix alba</i>	Ácidos fenólicos: 9 mg/g – 20 mg/g Taninos totais: 25 mg/g – 30 mg/g Flavonoides totais: 25 mg/g–32 mg/g.	Solvente: água e etanol	ALEMAN, 2023.
<i>Zea mays</i>	Antocianinas: 71,47 mg/g	Solvente: água.	BOATENG, 2023.
<i>Vitis vinífera</i>	Antocianina 0,5 mg/ml	800 W 90 min Solvente: água.	CRESCENTE, 2023.
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	Delfinidina-3-sambubiosídeo: 71,4% Cianidina-3-sambubiosídeo 26,6%	800W, 85°C Solvente: água.	DINÇER, 2023.
<i>Mentha cervina</i>	Ácido 4-hidroxibenzóico: 4,36 mg/g Ácido quínico: 0,08 mg/g Ácido vanílico: 0,03 mg/g Ácido sirínico 4,1 mg/g Ácido rosmânico 3,2 mg/g Ácido sagerínico 0,4 mg/g	900 W 17,5 minutos Solvente: água.	GARCÍA-SARRIÓ, 2023.
<i>Mentha longifolia</i>	Ácido 4-hidroxibenzóico 3,7 mg/g Ácido sirínico 0,14 mg/g Ácido rosmânico 0,22 mg/g Ácido vanílico 0,05 mg/g	900 W 17,5 minutos Solvente: água.	GARCÍA-SARRIÓ, 2023.
<i>Mentha pulegium</i>	Ácido 4-hidroxibenzóico 0,45 mg/g Ácido quínico 0,092 mg/g Ácido rosmânico 0,15 mg/g	900 W 17,5 minutos Solvente: água.	GARCÍA-SARRIÓ, 2023.



	Ácido salvianólico A 0,019 mg/g		
	Ácido sangerinico 0,026 mg/g		
<i>Mentha rotundifolia</i>	Ácido 4-hidroxibenzóico 0,69 mg/g	900 W	GARCÍA-SARRIÓ, 2023.
	Ácido siríngico 1,7 mg/g	17,5 minutos	
	Ácido rosmarinico 2,5 mg/g	Solvente: água.	
	Ácido salvianólico A 1,2 mg/g		
	Ácido sangerinico 0,2 mg/g		
<i>Mentha spicata</i>	Ácido caféico: 0,020 mg/g	900 W	GARCÍA-SARRIÓ, 2023.
	Ácido siríngico 0,5 mg/g	17,5 minutos	
	Luteolina 0,0005 mg/g	Solvente: água.	
	Ácido clorogênico 0,020 mg/g		
	Ácido rosmarínico 4,4 mg/g		
	Ácido salvianólico B 0,66 mg/g		
<i>Mentha suaveolens</i>	4- hidroxibenzóico 12,1 mg/g	900 W	GARCÍA-SARRIÓ, 2023.
	p-ácido cumárico 0,15 mg/g	17,5 minutos	
	Ácido rosmarínico 1,7 mg/g	Solvente: água.	
	Ácido siríngico 0,3 mg/g		
<i>Rhus coriaria L.</i>	Teor total de gordura 2,85%	1000 W	ISIKL, 2023.
	Compostos fenólicos total de 8,74 mg/ml a 9,62 mg/ml	120 s	
	Flavonoides totais: 1,16 mg/g	Solvente: água.	
<i>Opuntia humifusa</i>	Fenólicos totais 35,60 mg/ml	1000 W	KIM, 2023.
		8 minutos	
		Solvente: água deionizada	
<i>Anacardium occidentale L.</i>	Ácido anacárdico 88,04%	600 W	MANJARE, 2023.
		80 – 120 s	
		Solvente: água bidestilada.	
<i>Sterculia quadrifida R. Br</i>	Flavonoides totais: 40,67 mg/g a 70,30 mg/g	700W	MARTATI, 2023
		25 min	
		60°C	
		Solvente: etanol 70%	



<i>scutellaria baicalensis</i>	Folhas secas, variação de 249,36 mg/ml à 355,57 mg/ml de Polifenóis Raízes secas, variação de 349,16 mg/ml – 453,44 mg/ml de Polifenóis	Variação de 21W – 63W 5 e 10 minutos Solvente: etanol 70%	ORACZ, 2023.
<i>Scutellaria lateriflora</i>	Folhas secas, variação de 279,77 mg/ml à 359,95 mg/ml Raízes secas, variação de 349,16 mg/ml – 453,44 mg/ml de Polifenóis	Variação de 21W – 63W 5 e 10 minutos Solvente: etanol 70%.	ORACZ, 2023.
<i>Verbena ofcinalis</i>	Polifenóis totais: 39 mg/ml	750 W 25 minutos Solvente: água deionizada.	RIGUENE, 2023.
<i>Clitoria ternatea</i>	Polifenóis totais: 780 mg/g	600W 2 minutos Solvente: água.	ZAKI, 2023.

As micro-ondas interagem com as moléculas que apresentam momento dipolar diferente de zero e essa interação produz a conversão da energia associada à frequência das micro-ondas em energia térmica. Dessa forma a seleção do solvente em um processo de extração por micro-ondas se torna uma variável com grande efeito sobre o processo (ORACZ, 2023). Para determinar o solvente mais adequado para o caso deve-se considerar fatores como a polaridade da amostra, a solubilidade dos compostos de interesse e as condições de temperatura e pressão durante a extração. Em geral, os melhores solventes para extração por micro-ondas são a água e o etanol (KAPPE, 2005)

O presente levantamento demonstra que o processo de extração por meio de micro-ondas é favorável para a obtenção de compostos bioativos. O uso dessa tecnologia de extração permite intensificar os processos em diferentes matrizes, com alternativas mais eficiente e sustentáveis de obtenção dos compostos naturais. Desse modo, além de ser um processo econômico, pois utiliza pouco tempo e menor gasto de energia, é ambientalmente amigável, considerado um método verde.

## Conclusões

Com o constante crescimento das indústrias, principalmente a farmacêutica e cosmética, o presente momento em que se vive mostra necessário melhorias nos processos de extração dos compostos bioativos. Como apresentado, é imprescindível o desenvolvimento tecnológico nos processos extrativos, tendo uma minimização de custos e aumento na obtenção dos compostos bioativos das matérias. Os dados levantados mostram que a extração assistida por micro-ondas é favorável para a obtenção de diversos compostos bioativos. Dessa forma, o uso de micro-ondas em processos extrativos tem atraído a atenção da comunidade acadêmica e a quantidade de informações na literatura tem passado por crescimento expressivo.

## Referências

ALEMAN, R.S. *et al.* Effect of microwave and ultrasound-assisted extraction on the phytochemical and in vitro biological properties of willow (*Salix alba*) Bark Aqueous and ethanolic extracts. **Multidisciplinary Digital Publishing**, v. 12 n. 2533 p.1-17, 2023.

BOATENG, I. D. *et al.* Novel two-pot microwave extraction of purple corn pericarp's phenolic and evaluation of the polyphenol-rich extract's product quality, bioactivities, and structural properties. **Food Bioprocess Technol**, v. 6, p. 2668-2691, 2023.

CRESCENTE, G. *et al.* A comparative study between microwave hydro diffusion and gravity (MHG) and ultrasound-assisted extraction (UAE): chemical and biological characterization of polyphenol-enriched extracts from aglianico grape pomace. **Multidisciplinary Digital Publishing**, v. 12, n. 2678 p. 1-17, 2023.

DINÇER, C. *et al.* Effect of the microwave and thermosonic vacuum concentration methods on quality parameters of hibiscus (*Hibiscus sabdariffa* L.) extract and mathematical modeling of concentration. **Journal of Microwave Power and Electromagnetic Energy**, v. 57 n. 3, p. 168-177, 2023.

ESKILSSON, C. S.; BJÖRKLUND, E. Analytical-scale microwave-assisted extraction. **Journal of Chromatography A**, v. 902, n. 12, p. 227-250, 2000.

GARCÍA-SARRIÓ, M. J. *et al.* Optimization of a Green Microwave-Assisted Extraction Method to Obtain Multifunctional Extracts of *Mentha* sp. **Foods**, v.12, n. 2039, p. 2-14 2023.

ISIKLI, M. *et al.* Antioxidant, antimicrobial, ant obesity and antidiabetic activities of sumac seed extracts affected by microwave-assisted extraction. **Journal of Food Measurement and Characterization**, v. 17 n. 152 p. 4800-4811, 2023.

KAUFMANN, B. *et al.* Recent extraction techniques for natural products: microwave-assisted extraction and pressurized extraction. *Phytochemical Analysis*, v. 12, n. 2, p. 105-113, 2002.



KAPPES, C. O. The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 5 n. 3 p. 51-63, 2005.

KIM, S. *et al.* Microwave-assisted *Opuntia humifusa* extract containing multifunctional antioxidant carbon nano dots. **Carbon Letters**, v. 33 n. 480 p. 1747-1756, 2023.

LOURENÇO-LOPES, C. *et al.* Emerging technologies to extract fucoxanthin from *Undaria pinnatifida*: microwave vs. ultrasound assisted extractions. **Mar. Drugs**, v. 21, n. 282, p. 1987-2003, 2023.

MANJARE, S. B. *et al.* Microwave-assisted rapid and green synthesis of schiff Bases using cashew shell extract as a natural acid catalyst. **ACS Omega**, v.8, n. 1, p. 473-479, 2023.

MARTATI, E. *et al.* Extraction of faloak stem bark (*Sterculia quadrifida* R. Br) using microwave-assisted extraction method and LC-HRMS profiling of the extract. **Current Research in Nutrition and Food Science**, v. 11 n. 7, p. 199-209, 2023.

ORACZ, J. *et al.* The Influence of microwave-assisted extraction on the phenolic compound profile and biological activities of extracts from selected *Scutellaria* Species. **Molecules**, v. 28, n. 3877, p. 2245-2267, 2023.

RIGUENE, H. *et al.* Response surface methodology as a predictive tool and UPLC-HRMS analysis of phenolic rich extract from *Verbena officinalis* L. using microwave-assisted extraction: Part I. **Chemistry Africa**, v. 13, n. 11 n. 7, p. 1-13, 2023.

ZAKI, N. A. M. *et al.* Effects of microwave power and carrier materials on anthocyanins, antioxidants, and total phenolic content of encapsulated *Clitoria ternatea* flower extract. **Pertanika Journal of Science & Technology**, v. 31, n. 5, p. 2291-2302, 2023.

ZAYED, A. *et al.* Characterization and cytotoxic activity of microwave-assisted extracted crude fucoidans from different brown seaweeds. **Marine Drugs**. v. 21, n. 48 p. 121 – 148, 2023.



## **INFLUÊNCIA DA SINVASTATINA SOBRE PARÂMETROS DE COMPORTAMENTO EM PLANÁRIAS**

**Juliana Feix<sup>1</sup>; Camila Caetano Solek<sup>2</sup>; Julia Leandra Pelicer<sup>2</sup>; Itamar Luís Gonçalves<sup>2</sup>;  
Alexandre Umpierrez Amaral<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde, Universidade Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus Erechim. Endereço: Rua Carlos Kehlers, 177/902, Centro, Erechim-RS.  
*E-mail:* julifeixx@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Campus Erechim.

### **RESUMO**

As planárias são organismos de água doce com vida livre e de fácil cultivo em laboratório. O fato de possuírem um sistema nervoso primitivo com diversos neurotransmissores, as planárias tornaram-se organismos modelos para várias linhas de estudo, incluindo a neurotoxicologia e a neurofarmacologia, sendo que o efeito comportamental de vários fármacos sobre planárias já foi amplamente caracterizado. Neste particular, destaca-se que a sinvastatina é um medicamento de uso contínuo amplamente prescrito para o controle de dislipidemias. No entanto, discute-se na literatura potenciais efeitos neurológicos que podem ser provocados por esse fármaco, incluindo comprometimento cognitivo, porém ainda há controvérsia na literatura a respeito desse tema, bem como os mecanismos de ação neurológica da sinvastatina ainda é pouco compreendido. Neste sentido, este estudo tem como objetivo avaliar o efeito da sinvastatina sobre parâmetros de comportamento em planárias, com o intuito de investigar a hipótese de neurotoxicidade deste medicamento. Planárias da espécie *Girardia tigrina* foram expostas a soluções contendo 10, 25 e 50  $\mu\text{M}$  de sinvastatina e tiveram seu comportamento filmado durante os primeiros 5 minutos. Os vídeos foram então carregados e os parâmetros distância total percorrida, velocidade média, aceleração média e taxa de exploração analisados no software ToxTrack, versão 2.98. A sinvastatina provocou, de forma dose-dependente, um aumento significativo na distância total percorrida, velocidade média e aceleração média, associado a uma forte redução na taxa de exploração das planárias. Ainda, as planárias apresentaram uma trajetória curta, irregular e caracterizada por contrações involuntárias quando expostas à sinvastatina. Conclui-se que a sinvastatina afetou o comportamento das planárias, sugerindo a existência de atividade neurotóxica deste fármaco.

**Palavras-chave:** sinvastatina; neurofarmacologia; planárias.

### **Introdução**

As estatinas são fármacos inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), enzima reguladora da biossíntese de colesterol, efetivamente utilizadas para o tratamento de dislipidemias (LING; TEJADA-SIMON, 2016).

Entre os fármacos disponíveis para reduzir o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), as estatinas são consideradas os mais eficazes, aumentando também os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e diminuindo os de triglicerídeos (TG). Desta forma, as estatinas são atualmente a terapia farmacológica de primeira escolha para



o tratamento da hiperlipidemia, e também devido ao seu papel fundamental na diminuição do risco de eventos coronarianos e acidente vascular cerebral isquêmico (SCHULTZ; PATTEN, BERLAU, 2018).

Por outro lado, deve-se destacar que o uso irrestrito e prolongado de estatinas pode desencadear reações adversas, incluindo comprometimento cognitivo (ALSUBAIE *et al.* 2022). De acordo com uma pesquisa realizada nos Estados Unidos da América (EUA), déficit cognitivo induzido por estatinas em pacientes foram relatadas por profissionais da saúde, incluindo perda de memória, esquecimento, amnésia, e confusão mental. Além disso, um número significativo de pacientes com distúrbios cardiovasculares em uso de estatinas apresentou aspectos de comprometimento cognitivo (SCHULTZ; PATTEN; BERLAU, 2018).

Em 2012, a *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória de medicamentos nos EUA, descreveu os sintomas cognitivos como não graves e reversíveis, com variabilidade no início e resolução dos sintomas, mas reconheceram os efeitos como sendo potencialmente causados pela terapia com estatina pela avaliação de ensaios clínicos randomizados (MULDOON *et al.* 2000; MULDOON *et al.* 2004; TROMPET *et al.* 2010; FELDMAN *et al.* 2010), que mostrou uma tendência a um risco aumentado de comprometimento cognitivo reversível. A agência também afirmou que os benefícios das estatinas para a doença cardiovascular superam os riscos de déficit cognitivo observados (SCHULTZ; PATTEN; BERLAU, 2018).

Neste particular, pesquisas recentes sugerem que as estatinas possuem atividades sobre os níveis de colesterol no sistema nervoso central e podem estar envolvidas em funções cerebrais (LING; TEJADA-SIMON, 2016). O colesterol baixo nas membranas neuronais pode levar a menor microviscosidade lipídica, podendo afetar a síntese de neurotransmissores, resultando em prejuízo nas sinapses. Além disso outros estudos em animais demonstraram que a diminuição dos níveis de colesterol no sistema nervoso central pode afetar negativamente a formação da bainha de mielina, interferir na função mitocondrial e consequentemente comprometer a função cerebral (SCHULTZ; PATTEN; BERLAU, 2018). Disfunção mitocondrial pode estar relacionada a uma redução nos níveis de coenzima Q10, que tem sido associada à administração crônica de estatinas (TAVINTHARAN *et al.* 2007; LA GUARDIA *et al.* 2013). Salienta-se que a coenzima Q10 é uma molécula lipossolúvel com papel fundamental na transferência de elétrons pela cadeia respiratória mitocondrial e consequentemente para a homeostase energética cerebral, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (MANTLE *et al.* 2023). Destaca-se ainda que as alterações



cognitivas observadas são reversíveis após a suspensão da estatina, sugerindo que estejam vinculadas ao uso do medicamento (SCHULTZ; PATTEN; BERLAU, 2018). Em contrapartida, efeitos neuroprotetores das estatinas também tem sido demonstrado em modelos experimentais (HUSAIN *et al.* 2017; JAFARI *et al.* 2021; KHO *et al.* 2021), indicando uma controvérsia na literatura a respeito do tema.

Para melhor elucidação dos efeitos de estatinas sobre o sistema nervoso central, mais estudos são necessários para conhecimento do mecanismo de ação desses compostos sobre o cérebro, e uma maneira de estudar estes efeitos é a utilização de modelos animais para estudo de neurotoxicologia, como as planárias. As planárias são platelmintos invertebrados de vida livre, apresentam simetria bilateral e um “cérebro” primitivo, com muitas características semelhantes aos sistemas nervosos dos vertebrados (PAGÁN *et al.* 2008).

O uso destes platelmintos em pesquisas apresenta ótimo custo-benefício à medida que possuem fácil e barato manuseio, proporcionam a possibilidade de usar um número elevado de organismos e permitem a obtenção de resultados estatisticamente confiáveis, apresentam ampla disponibilidade de ensaios comportamentais, são seres muito sensíveis à mudança no meio em que se encontram e mostram-se como excelentes biomarcadores de alterações neurológicas e além de que o uso de planárias reduz a manipulação de mamíferos na pesquisa experimental (BOLL *et al.* 2018; PAGÁN *et al.*, 2008).

A existência de uma ampla diversidade de neurotransmissores torna estes organismos capazes de demonstrar respostas a substâncias que podem afetar a neurotransmissão, seja de forma indireta (inibição da captura ou metabolismo de neurotransmissores), ou de forma direta através da interação com receptores (GOLAN, 2012). Nestes seres vivos, é possível identificar um grupo de neurônios, bem como podem ser encontrados diferentes neurotransmissores que estão presentes em mamíferos, tais como glutamato, GABA, serotonina, dopamina e acetilcolina (KIM; RAWLS, 2022).

As planárias têm se apresentado como um versátil modelo animal em neurofarmacologia e neurotoxicologia experimental pela alta capacidade de responder a estímulos externos, como presença de fármacos em diferentes proporções, em especial para investigar aspectos farmacodinâmicos de drogas de abuso e de fármacos sobre a função neuronal e comportamental (PAGÁN *et al.* 2008). A avaliação pode ser feita através de alterações morfológicas, distorções corporais e/ou mudanças de comportamento, e letalidade (HAGSTROM; COCHET-ESCARTIN; COLLINS, 2016).

Considerado o exposto, o presente estudo teve por objetivo avaliar parâmetros de comportamento em planárias (*Girardia tigrina*) expostas a diferentes concentrações de sinvastatina, no intuito de investigar a hipótese de neurotoxicidade deste fármaco.

## **Material e Métodos**

### ***Materiais***

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos de firmas especializadas e os demais materiais foram disponibilizados pelo laboratório 11.15 da URI Erechim, sob supervisão do Prof. Alexandre Umpierrez Amaral.

### ***Animais***

As planárias que serão utilizadas neste trabalho são a linhagem assexuada *Girardia tigrina*, obtidas de um cultivo localizado no laboratório 11.15 da URI Erechim e foram gentilmente doadas pela professora Suzana Benke Amato, do departamento de Zoologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os animais são mantidos em incubadora bioquímica, a temperatura é controlada entre 22 °C e 23°C, em potes plásticos contendo solução de manutenção das planárias preparada em água deionizada com reposição controlada de íons (NaHCO<sub>3</sub> 0,286 mM; CaSO<sub>4</sub> 0,110 mM; MgSO<sub>4</sub> 0,128 mM; KCl 0,0134 mM), as planárias são alimentadas semanalmente com uma pequena porção de fígado bovino. Consecutivo à cada alimentação semanal a água dos potes de cultivo é substituída. Cada animal será utilizado apenas uma vez em cada experimento, e os animais utilizados serão mantidos em outro cultivo. O uso deste modelo animal é isento de aprovação pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), por pertencerem ao filo *Platyhelminthes*, conforme a RN 55 / 2022 do CONCEA, Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica – DBCA, e as atividades realizadas consistem em parte de projeto com registro no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN), sob o número A6B5134.

### ***Experimentos comportamentais***

Os grupos experimentais analisados foram: 1) Controle (ausência da sinvastatina); 2) 10  $\mu$ M sinvastatina; 3) 25  $\mu$ M sinvastatina; 4) 50  $\mu$ M sinvastatina. A sinvastatina foi dissolvida na solução das planárias contendo 0.1% de dimetilsulfóxido (DMSO). Salienta-se que essa



concentração de DMSO também foi utilizada no grupo controle e já foi previamente demonstrada não alterar o comportamento das planárias (PAGAN *et al.*, 2006).

Foram selecionadas oito planárias (N=8) para cada grupo experimental, totalizando 32 planárias, a fim de analisar os parâmetros de comportamento nos diferentes grupos, as planárias foram colocadas em placas de petri individualmente, sobrepostas por um papel quadriculado de 5x5 mm, contendo 20 mL da solução das planárias (controle) ou da solução da sinvastatina de acordo com cada grupo experimental, e tiveram seu comportamento registrado por meio de uma câmera filmadora direcionada para a placa de petri, durante os primeiros 5 minutos de exposição. Após a filmagem, os vídeos foram carregados em um notebook para análise, que foi feita através do software ToxTrac (versão 2.98), sendo que os parâmetros de distância total percorrida, velocidade média, taxa de exploração e de aceleração foram quantificados (RODRIGUEZ *et al.* 2018).

### ***Análise estatística***

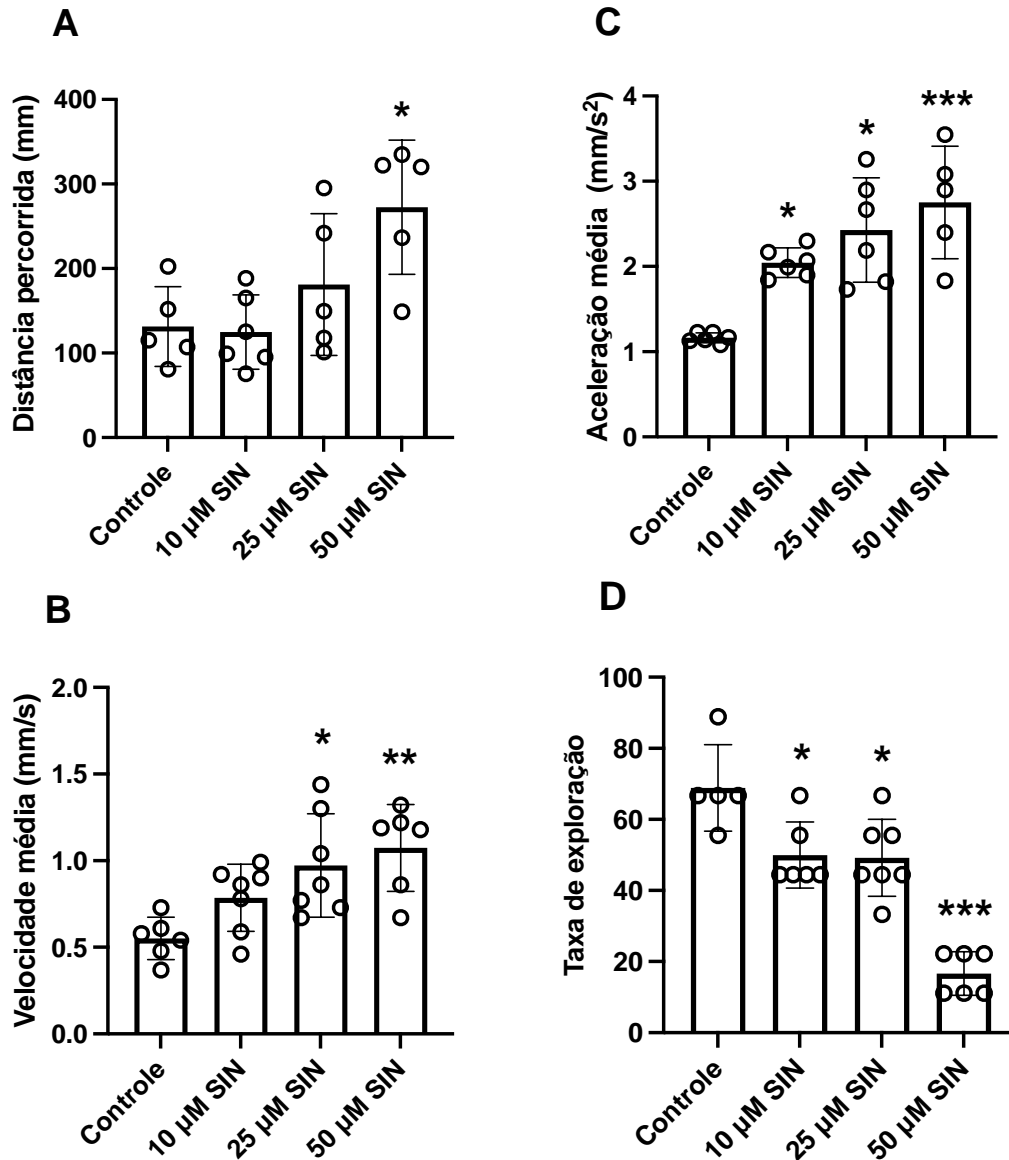
Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão e analisados estatisticamente pela Análise de Variância (ANOVA) de uma via seguida pelo teste de *Tukey*, adotando *p* menor que 0,05 como significativo. As análises foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 9.0.

### **Resultados**

Os resultados obtidos foram agrupados em duas figuras, sendo que a figura 1 apresenta o efeito da sinvastatina sobre os parâmetros de distância total percorrida, velocidade, aceleração e taxa de exploração, enquanto a figura 2 mostra a trajetória das planárias.

A figura 1 mostra que a sinvastatina foi capaz de aumentar significativamente a distância total percorrida (painel A) ( $F_{(3,17)}=5,705$ ,  $P=0,0069$ ), velocidade média (painel B) ( $F_{(3,22)}=6,188$ ,  $P=0,0033$ ) e aceleração média (painel C) ( $F_{(3,19)}=13,41$ ,  $P<0,0001$ ), enquanto reduziu fortemente a taxa de exploração da placa de petri (painel D) ( $F_{(3,20)}=27,63$ ,  $P<0,0001$ ) pela planária. Observou-se também que o efeito da sinvastatina foi dose-dependente.

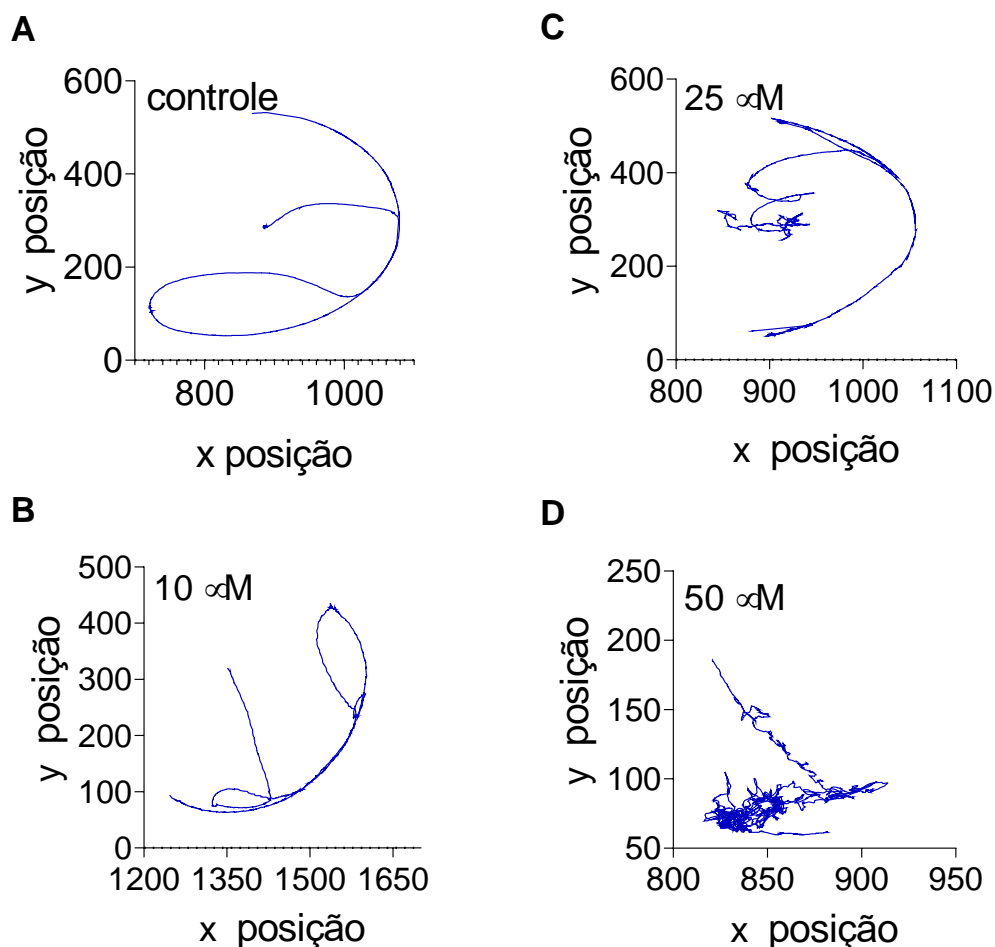
**Figura 1** - Efeito da sinvastatina (SIN) sobre parâmetros de comportamento nas planárias. Os dados representam média  $\pm$  desvio padrão de 5 a 7 experimentos independentes. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  quando comparados ao grupo controle.



Fonte: O próprio autor (2023).

Já a figura 2 demonstra de forma representativa a trajetória das planárias na placa de petri. Pode-se notar que, à medida que a concentração da sinvastatina vai aumentando, a trajetória das planárias se torna curta, irregular e caracterizada por contrações involuntárias.

**Figura 2** - Efeito da sinvastatina (SIN) sobre a trajetória das planárias. Os dados são representativos de 8 experimentos independentes.



Fonte: O próprio autor (2023).

## Discussão

As estatinas são atualmente a terapia farmacológica de primeira linha para o tratamento de dislipidemias, promovendo redução dos níveis de LDL-C. Dessa forma, tornaram-se algumas das drogas mais prescritas no mundo devido ao seu papel fundamental na diminuição do risco de eventos coronarianos e acidente vascular cerebral (SCHULTZ; PATTEN; BERLAU, 2018). No entanto, o uso crônico de estatinas tem sido associado a algumas reações indesejáveis, incluindo déficit cognitivo reversível em alguns pacientes (ALSUBAIE *et al.* 2022).

Considerando que os efeitos cerebrais das estatinas permanecem ainda sob debate na literatura, o presente estudo investigou o efeito da sinvastatina sobre parâmetros de comportamento em planárias, os quais são organismos que têm sido utilizados para estudos de

neurotoxicologia e neurofarmacologia (BUTTARELLI *et al.*, 2008; HAGSTROM *et al.*, 2019). Os resultados obtidos indicam que a sinvastatina foi capaz de aumentar a distância total percorrida, velocidade média e aceleração média, além de uma diminuição na taxa de exploração da placa de petri. Esses resultados podem ser explicados pelo fato de que as trajetórias das planárias expostas a sinvastatina se tornaram curtas e irregulares, apresentando contrações involuntárias e repetitivas. Assim, ocorreu um aumento nos parâmetros de locomoção, mas a capacidade de exploração da placa foi significativamente afetada. Quanto maior a concentração da sinvastatina, mais acentuados foram esses efeitos.

Alterações nesses parâmetros de comportamento das planárias relacionado a atividade locomotora podem ser relacionadas à alteração neurológica causada pela sinvastatina, uma vez que efeitos similares já foram descritos por compostos que apresentaram atividade neurotóxica, utilizando o mesmo modelo animal. Neste particular, destaca-se a indução de convulsões e tendência a hipercinesia em planárias expostas ao glutamato (RAFFA *et al.*, 2010) e metformina (YIN *et al.*, 2022), respectivamente, bem como alteração na atividade locomotora mediante exposição a cádmio (WU *et al.*, 2014), metanfetamina (RAWLS *et al.*, 2008), glifosato (FUSELIER *et al.*, 2023) e energéticos (MOKKARALA *et al.*, 2022), os quais foram relacionados a uma ação neurotóxica.

Considerando que o presente trabalho não investigou parâmetros bioquímicos, não é possível afirmar os mecanismos associados às alterações comportamentais induzidas pela sinvastatina nas planárias. No entanto, estudos prévios já demonstraram que a sinvastatina e a lovastatina provocaram disfunção mitocondrial e desregulação da homeostase redox *in vitro* em músculo esquelético e fígado de roedores (LA GUARDIA *et al.*, 2013; VELHO *et al.*, 2006). Efeitos similares sobre esses tecidos também foram observados em estudos *in vivo* através da administração de lovastatina e pravastatina em roedores (MARQUES *et al.*, 2018; BUSANELLO *et al.*, 2018; VELHO *et al.*, 2006). Ainda, a sinvastatina provocou disfunção mitocondrial em cultura de mioblastos (linhagem C2C12) (SANVEE *et al.*, 2021). Por fim, ressalta-se também que outros estudos demonstraram que a sinvastatina foi capaz de alterar a expressão de genes antioxidantes e de provocar estresse oxidativo em invertebrados aquáticos (BAO *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2021).

## **Conclusões**

A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir que a sinvastatina foi capaz de alterar o comportamento das planárias de forma dose-dependente, sugerindo que este fármaco possui



atividade neurotóxica sobre estes animais. Salienta-se que mais estudos são necessários para caracterizar os mecanismos pelos quais a sinvastatina provoca essas alterações.

## Referências

ALSUBAIE, N. *et al.* Statins use in Alzheimer disease: bane or boon from frantic search and narrative review. **Brain Sciences**, v. 12, n. 10, p. 1290, 2022.

BAO S. *et al.* Simvastatin affects Nrf2/MAPK signaling pathway and hepatic histological structure change in *Gambusia affinis*. **Chemosphere**. v. 269, p. 128725, 2021.

BOLL, P.K. & LEAL-ZANCHET, A.M. Diversity out of simplicity: interaction behavior of land planarians with co-occurring invertebrates. **Zoology**. v. 126, p. 110-118, 2018.

FELDMAN H.H. *et al.* Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. **Neurology**. v. 74, p. 956-964, 2010.

GOLAN, D.E., *et al.* Princípios de farmacologia. 2012: **Grupo Gen-Guanabara Koogan**.  
HAGSTROM, D.; COCHET-ESCARTIN, O.; COLLINS, E. S. Planarian brain regeneration as a model system for developmental neurotoxicology. **Regeneration**, v. 3, n. 2, p. 65-77, 2016.

HAN, Y. *et al.* Systems assessment of statins hazard: Integrating in silico prediction, developmental toxicity profile and transcriptomics in zebrafish. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 243, p. 113981, 2022.

HUSAIN I. *et al.* Rosuvastatin Attenuates High-Salt and Cholesterol Diet Induced Neuroinflammation and Cognitive Impairment via Preventing Nuclear Factor KappaB Pathway. **Neurochem Res**. v. 42, n. 8, p. 2404-2416, 2017.

JAFARI M. *et al.* Simvastatin attenuates spatial memory impairment via inhibiting microgliosis and apoptotic cell death against ethanol induced neurotoxicity in the developing rat hippocampus. **Brain Res**. v. 1, p. 1758:147341, 2021.

KHO AR *et al.* The Effects of Atorvastatin on Global Cerebral Ischemia-Induced Neuronal Death. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 9, p. 4385, 2021.

KIM, A. & RAWLS, S.M. Nicotine-induced C-shape movements in planarians are reduced by antinociceptive drugs: Implications for pain in planarian paroxysm etiology? **Elsevier**. v. 1778, p. P147770, 2022.

LING, Q. & TEJADA-SIMON, M. V. Statins and the brain: new perspective for old drugs. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 66, p. 80-86, 2016.

LIU S. *et al.* Simvastatin as an emerging pollutant on non-target aquatic invertebrates: effects on antioxidant-related genes in *Daphnia magna*. **Environ Sci Pollut Res Int.**, v. 29, n. 34, p. 52248-52262, 2022.



MANTLE D. *et al.* Primary Coenzyme Q10 Deficiency: An Update. **Antioxidants (Basel)**. v. 12, n. 8, p. 1652, 2023.

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÕES/CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL. **RN 55 / 2022, Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica - DBCA.**

MULDOON M.F. *et al.* Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. **Am J Med.**, v. 108, p. 538-546, 2000.

MULDOON M.F. *et al.* Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. **Am J Med.**, v. 117, p. 823-829, 2004.

PAGÁN, O.R. *et al.* Reversal of cocaine-induced planarian behavior by parthenolide and related sesquiterpene lactones. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 89, p. 160-170, 2008.

RAFFA, R.B. *et al.* Topiramate-antagonism of L-glutamate-induced paroxysms in planarians. **Eur J Pharmacol**, v. 649, n. 1-3, p. 150-153, 2010.

RODRIGUEZ, A. *et al.* ToxTrac: a fast and robust software for tracking organisms. **Methods in Ecology and Evolution**, v. 9, n. 3, p. 460-464, 2018.

SANVEE G.M *et al.* mTORC2 is an important target for simvastatin-associated toxicity in C2C12 cells and mouse skeletal muscle - Roles of Rap1 geranylgeranylation and mitochondrial dysfunction. **Biochem Pharmacol**, v. 192, p. 114750, 2021.

SCHULTZ, B. G.; PATTEN, D. K.; BERLAU, D. J. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. **Translational neurodegeneration**, v. 7, p. 1-11, 2018.

TAVINTHARAN S. *et al.* Reduced mitochondrial coenzyme Q10 levels in HepG2 cells treated with high-dose simvastatin: a possible role in statin-induced hepatotoxicity? **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 223, n. 2, p. 173-179, 2007.

TROMPET S. *et al.* Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. **J Neurol.**, v. 257, p. 85-90, 2010.

WANG C. *et al.* Simvastatin affects the PPAR $\alpha$  signaling pathway and causes oxidative stress and embryonic development interference in *Mugilogobius abei*. **Aquat Toxicol.**, v. 239, p. 105951, 2021.

YIN, D. *et al.* Genotoxicity evaluation of metformin in freshwater planarian *Dugesia japonica* by the comet assay and RAPD analysis. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 2822605, 2022.



## **NORMAS APLICADAS À PRODUÇÃO E COMERCIALIZAÇÃO DE FITOTERÁPICOS NO BRASIL**

**Claudia Veloso<sup>1</sup>; Fabiane Cervinski<sup>2</sup>; Flávia De Picoli<sup>3</sup>; Rogélly Baldin<sup>4</sup>; Juliana Roman<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Universidade Regional Integral do Alto Uruguai e das Missões-URI, Departamento de Ciências da Saúde, Avenida Sete de Setembro n° 1621, Erechim-RS. *E-mail:* claudiaveloso202@gmail.com.

<sup>2</sup> Universidade Regional Integral do Alto Uruguai e das Missões-URI, Departamento de Ciências da Saúde.

<sup>3</sup> Universidade Regional Integral do Alto Uruguai e das Missões-URI, Departamento de Ciências da Saúde.

<sup>4</sup> Universidade Regional Integral do Alto Uruguai e das Missões-URI, Departamento de Ciências da Saúde.

<sup>5</sup> Universidade Regional Integral do Alto Uruguai e das Missões-URI, Departamento de Ciências da Saúde.

### **RESUMO**

A utilização de fitoterápicos cresce a cada ano no Brasil, e conseqüentemente a normatização para sua produção, bem como para sua comercialização, deve ser seguida de maneira adequada, visando garantir a qualidade e eficácia dos produtos. O presente trabalho, busca evidenciar tais normas de forma clara, desde a produção dos fitoterápicos até sua chegada ao mercado consumidor. A metodologia utilizada é a de revisão sistemática da literatura, abordando os principais pontos destacados por autores relacionados ao tema, onde a busca foi realizada em plataformas virtuais, livros, artigos científicos, e outros meios, a partir do ano de 1988. Pensando nas possibilidades que a produção e comercialização de fitoterápicos promove à indústria brasileira, é indispensável investir em tal prática, contudo deve-se sempre seguir as normatizações adequadas. O resultado é obtido pela qualidade e eficácia comprovada de produtos que foram feitos seguindo as legislações vigentes. Portanto, seguindo os padrões estabelecidos e com fiscalização das agências sanitárias, especialmente a Anvisa, é possível obter fitoterápicos de qualidade e eficazes, possibilitando alívio ou cura de afecções.

**Palavras-chave:** fitoterapia; comercialização; normativas.

### **Introdução**

O Brasil se destaca pela rica biodiversidade, abrigando uma ampla variedade de fauna e flora. Essa abundância natural possibilita a utilização de recursos naturais em benefício da saúde de sua população, destacando-se a prática conhecida como fitoterapia.

“São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade.” (BRASIL, 2014, p.1).

A normatização desses medicamentos, se aplica para garantir a eficácia e qualidade dos mesmos, promovendo a cura ou alívio de enfermidades, e visando cumprir o Art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, que enfatiza “A saúde é direito de todos e dever do Estado”. (BRASIL, 1988).



Todos os fitoterápicos devem ser registrados na Anvisa antes de serem comercializados, a fim de garantir que a população tenha acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade comprovada. (SOUZA; MARTÍNEZ, 2017).

O objetivo deste estudo é fornecer uma explicação clara das principais regulamentações em vigor no Brasil referentes à produção e comercialização de fitoterápicos. Esta análise busca esclarecer eventuais dúvidas relacionadas a essas etapas, com o propósito de assegurar a confiança e credibilidade dos profissionais de saúde envolvidos nesse campo específico.

### **Material e Métodos**

A pesquisa conduzida neste estudo consistiu em uma revisão sistemática da literatura, cujo objetivo primordial é contribuir para a expansão do conhecimento de relevância universal. Para alcançar este fim, uma abordagem de revisão bibliográfica foi empregada, caracterizada por uma análise criteriosa da literatura disponível, destacando os principais pontos enfocados pelos autores que exploraram o tema em questão.

A busca por fontes de informação abrangeu uma variedade de recursos, incluindo livros, artigos científicos e outras fontes pertinentes, como regulamentos e normas relacionados ao tópico em discussão. Esta busca foi conduzida de forma metódica, empregando palavras-chave relevantes, tais como "fitoterapia", "comercialização" e "normativas". As fontes consultadas datam a partir de 1988 e foram obtidas através de bases de dados virtuais, incluindo, mas não se limitando a, Periódicos da Capes, Google, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual.

A seleção das fontes utilizadas neste estudo incluiu livros, revistas e artigos complementares que se mostraram pertinentes ao tema proposto, de acordo com critérios específicos de relevância e aplicabilidade. Esta abordagem visa fornecer uma visão abrangente e atualizada do assunto, contribuindo assim para o avanço do conhecimento e o entendimento das questões relacionadas à fitoterapia, suas normativas e boas práticas de fabricação.

### **Resultados e Discussão**

Conforme evidenciado na presente revisão de literatura, fica explícito que a fitoterapia emerge como uma prática terapêutica de notável importância, reconhecida por sua eficácia substancial e de baixo custo, contudo é incontestável que os órgãos competentes cumpram com suas obrigações para que haja confiabilidade nessa prática alternativa.

#### *Produção de Fitoterápicos*



Segundo é descrito na Política Nacional de Medicamentos “[...] o Brasil, com seu amplo patrimônio genético e sua diversidade cultural, tem em mãos a oportunidade para estabelecer um modelo de desenvolvimento próprio e soberano na área de saúde e uso de plantas medicinais e fitoterápicos [...]. (BRASIL, 2006, p.14).

Tendo em vista isso, e pensando nas possibilidades que esse âmbito proporciona à indústria brasileira, é indispensável investir em tais práticas, contudo, deve-se sempre visar cumprir todas as suas condições legais.

A legislação brasileira exige dos fitoterápicos um grau de qualidade similar aos demais medicamentos, para assim, conquistar a confiança da população em geral, bem como a credibilidade dos profissionais de saúde, além de estimular o uso racional dessa classe de medicamentos. (SOUZA; MARTÍNEZ, 2017).

O Informe Técnico nº 007/2016, informa que “Os fitoterápicos, assim como todos os medicamentos, devem oferecer garantia de qualidade, ter efeitos terapêuticos comprovados, composição padronizada e segurança de uso.” (BRASIL, 2016).

O Art. 2º. § 1º, da RDC 26/2014, define Medicamentos Fitoterápicos como “[...] os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais cuja segurança e eficácia sejam baseadas em evidências clínicas e que sejam caracterizados pela constância de sua qualidade”. Portanto, esses medicamentos necessitam de comprovação de eficácia através de ensaios clínicos para serem comercializados (ANVISA, 2014)

Tendo em vista isso, cabe ressaltar que há diferenças entre medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos.

Os Produtos Tradicionais Fitoterápicos se distinguem dos medicamentos fitoterápicos, uma vez que não requerem ensaios clínicos. Sua segurança e eficácia se fundamentam em informações de uso seguro e eficaz, documentadas na literatura científica e técnica. Esses produtos são destinados ao consumo sem a necessidade de supervisão médica para fins de diagnóstico, prescrição ou monitoramento, conforme estabelecido na RDC 26/2014 (ANVISA, 2014).

Portanto, o Art. 2º. § 5º, presente na RDC 26/2014, define que “Os medicamentos fitoterápicos são passíveis de registro e os produtos tradicionais fitoterápicos são passíveis de registro ou notificação” (ANVISA, 2014).

Quando se aborda a fabricação de produtos derivados de fonte vegetal, é crucial considerar as técnicas apropriadas de cultivo até a coleta cuidadosa, realizada no momento

adequado e de acordo com o método recomendado visando evitar a perda de metabólitos. (SIMÕES et al, 2017),

Devido ao seu tratamento semelhante ao de outros medicamentos, os fitoterápicos devem aderir às Boas Práticas de Fabricação (BPF), bem como atender a outros requisitos, tais como as Boas Práticas de Laboratório (BPL) e as Boas Práticas Clínicas (BPC), conforme estabelecido na RDC 658/2022 (ANVISA, 2022).

O desenvolvimento da fitoterapia compreende a extração de material vegetal por meio de solventes, seguida pelo fracionamento dos extratos. A atividade farmacológica é avaliada tanto em extratos brutos quanto em frações enriquecidas com componentes químicos específicos. (SIMÕES, et al 2017).

De acordo com Filho e Zanchett (2020, p.72) as etapas requeridas para efetivar o processo de registro de novos medicamentos são os estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos:

Antes de prosseguir com os testes em seres humanos (estudos clínicos), é necessário realizar investigações preliminares em laboratórios, envolvendo ensaios biológicos que geralmente são conduzidos em células e/ou animais (conhecidos como estudos *in vitro* e/ou *in vivo*). Esses ensaios têm o propósito de avaliar potenciais efeitos biológicos, farmacológicos e até mesmo toxicológicos da substância, além de determinar as doses e a via de administração mais adequadas. Nessa etapa, também podem ser conduzidos ensaios para elucidar possíveis mecanismos de ação do medicamento. (FILHO; ZANCHETT, 2020, p.72).

Os Estudos de Desenvolvimento de Medicamentos representam igualmente uma etapa crucial para determinar a qualidade do produto, bem como a formulação adequada, levando em consideração a estabilidade do produto. (FILHO; ZANCHETT, 2020, p.72).

Simões e outros, enfatizam que:

“Os estudos clínicos compreendem quatro fases: Fase I, com número reduzido de voluntários saudáveis, que visa avaliar a tolerabilidade ao produto e determinar parâmetros farmacocinéticos; Fase II, também de pequeno porte, mas com pacientes voluntários, que avalia a tolerabilidade e a posologia, além de seu efeito em biomarcadores ou desfechos clínicos; Fase III, de maior porte, também com pacientes voluntários, que objetiva avaliar conclusivamente a eficácia e ocorrência de eventos adversos; e Fase IV, de grande porte ou estudos observacionais realizados após a aprovação do produto, para avaliar a incidência de efeitos adversos graves (vigilância pós-comercialização).” (SIMÕES et al, 2017, p.65).

Para além das fases de estudos clínicos e produção, a supervisão da Anvisa é de vital importância nesse processo.



No papel de órgão regulador, a Anvisa desempenha uma função crucial na prevenção da entrada no mercado de medicamentos sem eficácia, prejudiciais e de qualidade inferior, com o objetivo de evitar potenciais danos à saúde, como intoxicações, falhas no tratamento, agravamento de doenças e até mesmo óbitos. (SOUZA; MARTÍNEZ, 2017).

Para conduzir ensaios clínicos que envolvam o uso de plantas para a produção posterior de medicamentos fitoterápicos, é essencial realizar uma notificação no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen). Essa plataforma eletrônica é de registro obrigatório para todas as pesquisas, tanto experimentais quanto teóricas, que envolvam o patrimônio genético, conforme estipulado na Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015. (BRASIL, 2015).

#### *Registro de fitoterápicos para sua comercialização*

Para que um fitoterápico possa ser disponibilizado no mercado, além dos testes mencionados anteriormente neste estudo, é imperativo que ele seja submetido a um processo de registro em conformidade com as normas técnicas estabelecidas em resoluções específicas.

Com o amplo consumo de produtos de origem vegetal no Brasil e o crescente desenvolvimento de fitoterápicos, como medicamentos em escala industrial, torna-se importante a aplicação de normas para o seu desenvolvimento. (OLIVEIRA et al, 2006).

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 26, datada de 13 de maio de 2014, trata do registro de medicamentos fitoterápicos, bem como do registro e notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Essa regulamentação estabelece de maneira abrangente todos os requisitos obrigatórios para o registro de fitoterápicos, que incluem aspectos como documentação, relatórios técnicos, estudos de estabilidade, processos de produção e controle de qualidade, bem como avaliações de segurança e eficácia, entre outros (ANVISA, 2014).

Quando há a intenção de efetuar um novo registro, o requerente deve consultar a Farmacopeia Brasileira para verificar a inclusão dos componentes do fitoterápico na lista da Denominação Comum Brasileira (DCB), caso esses componentes não estejam previamente listados, conforme estipulado no Artigo 4º da RDC 26/2014 (ANVISA, 2014).

“Após o registro e a comercialização, inicia-se a fase de acompanhamento por parte da farmacovigilância, no sentido de supervisionar possíveis efeitos adversos causados pelo uso do medicamento, garantindo seus efeitos benéficos indicados pela bula. Muitas vezes são identificados problemas não previstos que ensejam a retirada do medicamento do mercado.” (FILHO; ZANCHETT, 2020, p.73).

As empresas envolvidas na produção de fitoterápicos devem possuir o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), emitido pela Anvisa, conforme estabelecido na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 658, datada de 30 de março de 2022, aplicável a produtos farmacêuticos (ANVISA, 2022).

O Artigo 16 da RDC 26/2014 estabelece claramente que, ao concluir a fabricação do produto: “Deve ser apresentado laudo de análise do produto acabado, indicando o método utilizado, especificação e resultados obtidos para um lote dos ensaios abaixo descritos (ANVISA, 2014):

I - perfil cromatográfico, acompanhado da respectiva imagem em arquivo eletrônico reconhecido pela Anvisa, com comparação que possa garantir a identidade das matérias-primas vegetais;

II - análise quantitativa dos marcadores específicos de cada espécie ou controle biológico;

III - resultados de todos os testes realizados no controle da qualidade para um lote do fitoterápico, de acordo com a forma farmacêutica solicitada.”

Para a comercialização de medicamentos fitoterápicos, além dos laudos, da notificação e registro, é necessário que eles sejam acompanhados de uma bula contendo as informações e especificações estabelecidas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) N° 47, datada de 8 de setembro de 2009 (ANVISA, 2009).

Para serem disponibilizados no mercado e colocados à venda, a RDC N° 658, de 30 de março de 2022, enfatiza que os medicamentos devem ser acondicionados em embalagens que assegurem a proteção do produto contra contaminações externas, bem como protejam contra os efeitos adversos da luz e umidade. Além disso, essas embalagens devem contar com um sistema de lacre ou selo de segurança que garanta que não foram violadas (ANVISA, 2022).

À luz dos dados apresentados, torna-se evidente que o propósito desta pesquisa foi abordar as principais regulamentações referentes à produção e comercialização de fitoterápicos no Brasil. Os resultados destacam que ao seguir adequadamente essas normativas, é viável aproveitar a abundante biodiversidade da fauna e flora brasileira em prol do bem-estar de seus habitantes. Além disso, essa abordagem visa estimular o uso responsável e fortalecer a confiança nos produtos fitoterápicos como uma alternativa válida para os profissionais de saúde no Brasil.

## **Conclusões**





Assim, diante dos dados apresentados nesta pesquisa, torna-se evidente a relevância de aderir às regulamentações apropriadas para garantir a eficácia e qualidade de produtos fitoterápicos. No entanto, para alcançar esse objetivo, é imperativo que órgãos competentes desempenhem um papel crucial na fiscalização, assegurando a conformidade com as leis em vigor. Isso não apenas evita a entrada no mercado de produtos de eficácia duvidosa e qualidade questionável, mas também previne potenciais efeitos adversos ou agravantes para a saúde dos consumidores.

## **Referências**

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 38, de 18 de junho de 2014**. Dispõe sobre a realização de petições pós-registro de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos e dá outras providências.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 47, de 8 de setembro de 2009**. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. 2009.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC N° 658, de 30 de março de 2022**. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. 2022.

ANVISA. **RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC N° 26, de 3 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. 2014.

BRASIL. **[Constituição (1988)]**. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Brasília, DF: Presidente da República, [2016].

BRASIL. **INFORME TÉCNICO N° 007/2016** - Esclarecimentos sobre a regulamentação de industrialização, manipulação, comercialização e registros de insumos, de medicamentos fitoterápicos e de produtos tradicionais fitoterápicos. 2016.

BRASIL. **INSTRUÇÃO NORMATIVA-IN N° 04, DE 18 DE JUNHO DE 2014**. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico. 2014.

BRASIL. **LEI FEDERAL N° 13.123, DE 20 DE MAIO DE 2015**. Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade. 2015.



BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (SisGen) - Manual do Usuário**. Ministério do Meio Ambiente, 2017.

FILHO, Valdir C. ZANCHETT, Camile C C. **Fitoterapia avançada: uma abordagem química, biológica e nutricional**. Porto Alegre: Grupo A, 2020

OLIVEIRA, Andrezza Beatriz *et al.* **A NORMATIZAÇÃO DOS FITOTERÁPICOS NO BRASIL. Visão Acadêmica**. Paraná, 2006.

SIMÕES, Cláudia M O.; SCHENKEL, Eloir P.; MELLO, João C P.; *et al.* **Farmacognosia**. Porto Alegre: Grupo A, 2017.

SOUZA, Luciana de; MARTÍNEZ, Daniela G A. **Nutrição funcional e fitoterapia**. Porto Alegre. Grupo A, 2017.



## **PERSPECTIVAS ATUAIS SOBRE FITOTERÁPICOS E APLICABILIDADE DA FITOTERAPIA NA PRÁTICA**

**Andressa Boff<sup>1\*</sup>; Mateus Lisoski<sup>2</sup>; Valentina De Aguiar Peddot<sup>3</sup>; Letícia Bruna  
Petkowicz<sup>4</sup>; Eduarda de Ávila Pereira<sup>5</sup>; Chaline Bruna Potrick<sup>6</sup>; Juliana Roman<sup>7</sup>**

<sup>1</sup>Estudante do Curso de Farmácia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI – Erechim, Brasil \*andressa\_boff@hotmail.com

<sup>2</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

<sup>3</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

<sup>4</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

<sup>5</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

<sup>6</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

<sup>7</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

### **RESUMO**

Existe uma vasta história do uso das plantas medicinais bem como seu uso na terapia de diversos tratamentos para problemas de saúde da comunidade. Este trabalho propôs salientar o crescimento da utilização de fitoterápicos visando analisar aspectos do aumento do consumo de fitoterápicos além de pontuar possíveis impasses que ocorrem neste âmbito e em processos de expansão no mercado consumidor. Constitui-se de uma revisão da literatura, que assume um caráter analítico, e visa avaliar aspectos do aumento do consumo de fitoterápicos com o passar dos anos. Para a sua execução, foi feito inicialmente um levantamento de dados sobre a utilização de fitoterápicos, nas bases documentais da OMS (Organização Mundial da Saúde), também em livros e artigos disponíveis em bases eletrônicas, como: SciELO e Google Acadêmico. Para a busca dos artigos nestas referidas bases eletrônicas, foram utilizados descritores como Fitoterapia, Plantas Mediciniais, Perspectivas. O crescimento do uso de fitomedicamentos é uma aptidão, conseqüente da implementação de políticas públicas fazem incentivo ao uso dos fitoterápicos e plantas medicinais, decorrente também do alto valor dos medicamentos alopáticos e da busca por terapias naturais. Dessa forma, o Brasil por exemplo, que possui uma rica diversidade vegetal e um amplo potencial para produção e consumo de fitoterápicos, está expandindo o uso de dos mesmos, e apesar desse aumento efetivo, o país ainda necessita dissuadir alguns desafios e práticas para que a ampliação da utilização dos fitoterápicos e plantas medicinais bem como seu uso como terapia se mantenham.

**Palavras-chave:** plantas medicinais; medicina integrativa; terapia de plantas.

### **Introdução**

A fitoterapia, muitas vezes conhecida como terapia à base de plantas, tem sido usada desde eras distantes. A mais antiga referência conhecida ao uso de plantas remonta a mais de 3.000 anos. As descobertas iniciais foram feitas por meio de pesquisas arqueológicas em ruínas iranianas. Também na China, por volta do ano 3.000 a.C., já existiam farmacopeias que combinavam as ervas com seus usos terapêuticos. A história da humanidade inclui o uso de plantas medicinais, que tem sido significativo tanto em termos médicos quanto culturais. (REZENDE *et al.*, 2002).

Continuando com os autores o desenvolvimento de um medicamento à base de plantas amplamente utilizado no Brasil pode ser atribuído aos povos indígenas, com contribuições de africanos e europeus. Na época em que o Brasil era colônia portuguesa, os médicos estavam restritos às cidades, e as pessoas nas áreas rurais e/ou suburbanas eram atendidas com ervas medicinais. Este processo de miscigenação produziu uma gama diversificada de usos medicinais para plantas que continuam a existir até hoje.

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), plantas medicinais são todas aquelas silvestres ou cultivadas, utilizadas como recurso para prevenir, aliviar, curar ou modificar um processo fisiológico normal ou patológico ou utilizado como fonte de fármacos e de seus precursores. Enquanto fitoterápicos são produtos medicinais acabados e tecnicamente obtidos, cujos componentes ativos são formados por partes aéreas ou subterrâneas de plantas ou outro material vegetal (CORDEIRO *et al.*, 2005).

Considera-se que cada vez mais têm-se enfatizado a busca das plantas medicinais e seus decorrentes como agentes terapêuticos naturais. O incentivo ao uso destes fitoterápicos tem como objetivo: prevenir, curar ou minimizar os sintomas das doenças, com um custo mais acessível à população e aos serviços públicos de saúde, comparativamente àqueles obtidos por síntese química, que são, em geral, mais caros, devido às patentes tecnológicas envolvidas. (TOLEDO *et al.*, 2003).

Ainda, a fitoterapia é um método racional e alopático, baseado em evidências científicas, empregado no tratamento médico de várias patologias (ALVES, 2013). Dados da OMS apontam que, em países ricos, a maioria das pessoas busca tratamento com produtos naturais por julgarem que estes são mais seguros. (FREITOSA *et al.*, 2012).

Este presente estudo de cunho informativo, tem como objetivo discutir sobre fitoterápicos bem como suas perspectivas atuais de crescimento, além de pontuar possíveis impasses que ocorrem neste âmbito, mas de modo a contribuir com a comunidade e profissionais da saúde, proporcionando dentre as opções da terapêutica um medicamento ético, seguro e eficiente.

## **Material e Métodos**

Este estudo constitui-se de uma revisão da literatura, que assume um caráter analítico, e visa avaliar aspectos do aumento do consumo de fitoterápicos com o passar dos anos. Para a sua execução, foi feito inicialmente um levantamento de dados sobre a utilização de fitoterápicos, nas bases documentais da Organização Mundial da Saúde (OMS), também em

livros e artigos disponíveis em bases eletrônicas, como: SciELO e Google Acadêmico. Para a busca dos artigos nestas referidas bases eletrônicas, foram utilizados descritores como Fitoterapia, Plantas Medicinais, Perspectivas.

A análise priorizou destacar a perspectiva de crescimento do uso de fitoterápicos e questões que dificultam o processo de expansão do mercado onde foram selecionados os artigos que abordavam características de serventia ao assunto abordado.

### **Resultados e Discussões**

Observa-se que a Política Nacional de Plantas Medicinais é importante por oferecer uma forma de tratamento coerente, pelo fato de as plantas medicinais serem acessíveis à população, por resgatar o conhecimento popular, por favorecer a participação popular etc. E que também são fatores facilitadores de sua implementação (BUENO, MARTÍNEZ, BUENO, 2016).

O conhecimento da ciência e da tecnologia é vasto e acelerado, oferecendo infinitas possibilidades tecnológicas para tratar todas as formas de doença. No entanto, essas potencialidades nem sempre foram exploradas para melhorar o acesso da população a medicamentos ainda superfaturados e incompatíveis com os orçamentos de saúde dos países incluindo os desenvolvidos e em desenvolvimento (HASENCLEVER *et al.*, 2017).

O alto custo dos tratamentos de pessoas enfermas faz com que um grande número de pessoas que fazem parte do sistema público de saúde, busque formas alternativas de tratamento que sejam menos agressivas, especialmente o uso das plantas medicinais e fitoterápicos nas mais variadas situações em que sua saúde está comprometida (BUENO, MARTÍNEZ, BUENO, 2016).

O emprego de plantas medicinais na regeneração da saúde tem evoluído ao passar dos anos, desde formas mais simples de tratamento local, até as mais sofisticadas utilizadas na fabricação industrial. No Brasil, a finalidade curativa das plantas está amplamente ligada à grande diversidade de espécies vegetais distribuídas ao longo de biomas, a riqueza étnico-cultural, e ao grande crescimento de consumos dos produtos considerados *in natura*, além do grande aumento de preços dos medicamentos industrializados (BASTOS, 2020).

Revelando que o uso da terapêutica centrada no uso de medicamentos sintéticos nem sempre cumpre a promessa implícita e explícita de dar conta do tratamento das doenças, pelos altos custos, também pelos significativos efeitos adversos que têm os medicamentos sintéticos e pelos resultados nem sempre satisfatórios (FIGUEIREDO; GURGEL; GURJEL JUNIOR, 2014).



Como assegurar o acesso a medicamentos seguros, eficazes, de qualidade e a preços acessíveis para todos? Uma excelente alternativa para responder esta questão é a indústria de plantas medicinais e de fitoterápicos pois de um lado, constitui importante fonte de inovação em saúde e pode fortalecer a produção e a reforma local com base na exploração da rica biodiversidade brasileira. Já de outro modo, representa a possibilidade de ampliação de opções terapêuticas ofertadas aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) na perspectiva de melhoria da atenção à saúde e de inclusão social. (HASENCLEVER *et al.*, 2017)

O advento da tecnologia da informação (internet), vem contribuindo para o crescimento da fitoterapia colaborando para a promoção do uso e também gerar novas demandas por plantas medicinais exóticas e desconhecidas até então pelas comunidades tradicionais brasileiras. Porém, uma faixa considerável da população brasileira, ainda não tem conhecimento dos benefícios dos medicamentos fitoterápicos. Outro fator importante é que as prescrições médicas desses compostos ainda são inferiores às dos países desenvolvidos. (MAZIEIRO; TEIXEIRA, 2017).

O Brasil tem evoluído no campo da fitoterapia. Todavia, para um melhor progresso deste ramo, dependemos de uma forte campanha de esclarecimento público, que deve incluir a classe médica, para mostrar a segurança e eficácia das plantas medicinais de uso tradicional, como uma alternativa terapêutica. (FERREIRA; PINTO, 2010).

Figueiredo, Gurgel e Gurgel Junior (2014), afirmam que: Segundo a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), é necessário resgatar e valorizar o conhecimento tradicional e promover a troca de informações entre grupos de usuários, detentores de conhecimento tradicional, pesquisadores, técnicos, trabalhadores em saúde e representantes da cadeia produtiva de plantas medicinais e fitoterápicos.

Apesar de existirem alguns obstáculos, como os que foram citados acima, é imprescindível notar que atingimos perspectivas positivas ao longo dos anos nas práticas fitoterápicas, como a implementação da mesma no SUS. A existência da política nacional para a Fitoterapia no SUS tem grande importância para o país, considerando o que propõe esta política e o contexto econômico, social, cultural, científico e sanitário presentes no Brasil.

A ampliação da Química, originou o isolamento de princípios ativos de diversas plantas, que resultaram em diferentes medicamentos. Atualmente, vivemos o avanço de estudos pré-clínicos e clínicos sobre as plantas medicinais, juntamente com sua eficácia e segurança, que antes eram comprovadas, de forma limitada, e que no presente, com o uso popular, passa a



subsistir também estudos científicos sobre fitoterápicos e práticas de fitoterapia (FIGUEIREDO; GURGEL; GURJEL JUNIOR, 2014).

Além da possibilidade que se abre na área de produção de fitoterápicos, a criação do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) se justifica por outras razões, como: possibilita que os profissionais de saúde utilizem outras formas de tratamento com a população; reduzem os custos financeiros; os fitoterápicos juntamente com as plantas medicinais têm menos possibilidade de causar efeitos adversos nos pacientes; implantação da cultura da Fitoterapia nos usos e costumes da comunidade contribuindo com o resgate do conhecimento popular; garantem também o direito do usuário de preferir outra forma de tratamento; criação de emprego e renda nos municípios que implementarem a Fitoterapia, devido à cadeia produtiva que se estabelece para a produção das plantas medicinais e dos fitoterápicos etc. (FIGUEREDO, 2011).

Outra vantagem da aplicação da Fitoterapia refere-se à facilidade do seu acesso. O tratamento fitoterápico pode ser feito através do medicamento industrializado e do medicamento manipulado ou através do uso da planta, mediante preparações caseiras (HASENCLEVER *et al.*, 2017).

Ainda, com a criação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PICS) no SUS ampliaram o desenvolvimento de programas e projetos com plantas medicinais em todo o país, através da Portaria nº 866 de 20 de abril de 2010, as Farmácias Vivas foram instituídas no SUS, contendo etapas desde o cultivo até a manipulação e dispensação dos medicamentos, no intuito de ampliar a oferta de fitoterápicos e plantas medicinais e atender à demanda e às necessidades locais de cada município. O termo Farmácia Viva surgiu há mais de 30 anos, partindo de um projeto da Universidade Federal do Ceará, baseado na assistência farmacêutica local e nas diretrizes da Organização Mundial de Saúde (figura 1). Após o seu desenvolvimento no Ceará, as Farmácias Vivas se expandiram no Nordeste e posteriormente, em todo o Brasil (DEPETRIS JUNIOR *et al.*, 2020).

**Figura 1** - Representação artística do uso das farmácias vivas



**Fonte:** autores (2023).

Neste sentido, compreende-se que o Brasil, com seu amplo patrimônio genético e sua diversidade cultural, tem em mãos a oportunidade para estabelecer um modelo de desenvolvimento próprio e soberano na área de saúde e uso de plantas medicinais bem como em fitoterápicos, que prime pelo uso sustentável dos componentes da biodiversidade e respeite os princípios éticos e compromissos internacionais assumidos e assim, promover a geração de riquezas com inclusão social. (BRASÍLIA, 2006).

A ideia básica na indicação do uso de fitoterápicos na medicina humana não é substituir medicamentos já registrados e comercializados com eficácia comprovada, mas sim aumentar a opção terapêutica dos profissionais de saúde, ofertando medicamentos equivalentes, também registrados e com sua eficiência validada, para as mesmas indicações terapêuticas e acresce que podem ter indicações complementares às que já existem (DEPETRIS JUNIOR *et al.*, 2020).

## **Conclusões**

Observa-se que há uma tendência de crescimento efetivo no emprego de medicamentos fitoterápicos onde as mesmas são consequentes da implementação de políticas estimuladoras no setor público, custo eminente de medicamentos alopáticos e da procura por terapias que sejam naturais. Todavia, é importante que se desenvolvam mais pesquisas e práticas para a utilização e consumo de métodos naturais, devido a sua biodiversidade o Brasil tem grande potencial para produção de medicamentos fitoterápicos. Concomitantemente, é de suma importância incentivar desde as pequenas até as grandes indústrias a investir no mercado





consumidor, com melhorias e avanços desde a fase inicial de pesquisa até a fase de seus ensaios pré-clínicos e clínicos para que a expansão da utilização de fitoterápicos se mantenha.

## Referências

BASTOS, Lílian Macedo. **Contribuição ao conhecimento da composição fenólica e avaliação do potencial antioxidante das cascas de Endopleura uchi (Huber) Cuatrec.** 2020. 122 f. Tese (Doutorado em Inovação Farmacêutica) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2020.

BRASÍLIA. [Constituição (2006)]. **Política E Programa Nacional De Plantas Medicinais E Fitoterápicos.** 2016. ed. Brasília DF: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006. 190 p.

BUENO, Maria José Adami; MARTÍNEZ, B. B.; BUENO, J. C. Manual de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Pouso Alegre: Univás,** 2016.

CORDEIRO, C.H.G *et al.* Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: Hypericum perforatum e Piper methysticum. Araraquara, SP: **Revista Brasileira de Farmacognosia,** 2005.

FERREIRA, Vitor F.; PINTO, Angelo C. A fitoterapia no mundo atual. **Química nova,** v. 33, p. 1829-1829, 2010.

FIGUEREDO, Climério Avelino de; GURGEL, Idê Gomes Dantas; GURGEL JUNIOR, Garibaldi Dantas. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva,** v. 24, p. 381-400, 2014.

FREITOSA, Maria Helena Alves *et al.* **Inserção do Conteúdo Fitoterapia em Cursos da Área de Saúde.** Monte Carlos MG: REVISTA BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO MÉDICA, 2016.

HASENCLEVER, Lia *et al.* A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciência & Saúde Coletiva,** v. 22, n. 8, p. 2559-2569, 2017.

MAZIERO, Maiara; TEIXEIRA, Marianne Pinheiro. A expansão da utilização de fitoterápicos no Brasil. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão,** v. 9, n. 2, 2017.

REZENDE A., H.; MONTEIROCOCCO, M. **A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reesp/a/d97pnbWmRCT9Mp9Bj6KKhcB/?format=pdf>. Acesso em: 1 out. 2023.

FIGUEREDO, C.A. Fitoterapia (texto didático). João Pessoa: Núcleo de Estudo e Pesquisas Homeopáticas e Fitoterápicas, 2011.



DEPETRIS JUNIOR, Nilson *et al.* Perfil da prescrição de fitoterápicos na farmácia ensino–farmácia viva (fait/sms) de itapeva/sp no sus. **Revista científica eletrônica de ciências aplicadas da fait**, n. 2, 2020.

BRASIL, Portaria n° 886, de 20 de abril de 2010. Institui a Farmácia Viva no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Ministério da Saúde.

TOLEDO, Ana Cristina Oltramari *et al.* Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica. **Revista Lecta**, v. 21, n. 1/2, p. 7-13, 2003.



## **PLANTAS MEDICINAIS E PRÁTICAS INTEGRATIVAS NO SUS**

**Chaline Bruna Potrick<sup>1</sup>; Alexandra Nava Brezolin<sup>2</sup>; Juliana Roman<sup>2</sup>; Andressa Boff<sup>2</sup>;  
Valentina De Aguiar Pedott<sup>2</sup>; Eduarda de Ávila Pereira<sup>2</sup>; Letícia Bruna Petkowicz<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Graduanda em Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. E-mail: chai.potrick@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Erechim, Brasil.

### **RESUMO**

Há muito tempo as plantas são usadas como os remédios e relacionadas com a cura de doenças. Com a evolução de diferentes tecnologias, entre elas, as tecnologias farmacêuticas, essas práticas foram sendo substituídas por compostos químicos sintetizados em laboratório. Porém, nos últimos anos, a utilização de plantas medicinais voltou a ser evidenciado, e as PICS (Práticas Integrativas e Complementares) vem divulgando e incentivando a utilização destas. No Brasil o Sistema Único de Saúde vem reinserindo as plantas como terapia ou até mesmo como uma complementação para inúmeros tratamentos. Plantas como o Guaco (*Mikania glomerata*), a Calêndula (*Calendula officinalis*) e a Babosa (*Aloe vera*) vem sendo muito utilizadas na Rede Pública de Saúde. O objetivo deste trabalho é buscar compreender a utilização das plantas medicinais dentro das Práticas Integrativas e Complementares (PICs) no Sistema Único de Saúde (SUS). O presente estudo se caracteriza por uma revisão bibliográfica exploratória e explicativa, abordando os principais conhecimentos do uso das plantas medicinais utilizadas nas rotinas dos serviços públicos de saúde. As plantas medicinais realmente são uma opção para tratamento e prevenção de diversas doenças e podem ser incluídas na atenção básica através das PICs, trazendo inúmeros benefícios, sempre com foco na melhoria da qualidade de vida do paciente, com redução de efeitos colaterais e custos.

**Palavras-chave:** ervas medicinais; farmacobotânica; atenção primária a saúde.

### **Introdução**

Com a maior biodiversidade do mundo e responsável por cerca de 20 % da flora mundial, o Brasil tem notoriedade no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas em produtos naturais. Entre esses produtos estão as plantas medicinais, que, segundo a Organização Mundial da Saúde, são todas as espécies vegetais que contêm substâncias químicas capazes de realizar atividades farmacêuticas e auxiliar na prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de uma ampla gama de doenças (DA ROCHA *et al.*, 2021).

As plantas medicinais são um dos elementos que compõem a biodiversidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define uma planta como medicinal se ela contém substâncias que podem ser usadas terapêuticamente ou que são precursores de drogas semissintéticas em um ou mais de seus órgãos. As ações terapêuticas realizadas pelas plantas medicinais devem-se aos princípios ativos encontrados nas sementes, folhas, flores, frutos e caule da planta, que também são responsáveis pelas respostas fisiológicas nos organismos vivos

(DA ROCHA *et al.*, 2021).

Ao mencionar como podemos utilizar as plantas medicinais com êxito, ocorre dúvidas em relação a esse manuseio e como pode ser utilizado de forma adequada, em pacientes. Percebe-se que nem todos os profissionais de saúde são capacitados para esse trabalho, ou seja, deve-se informar e qualificar esses profissionais quanto aos Programas envolvendo Plantas Medicinais e Fitorerápicos no SUS (GUIMARÃES *et al.*, 2006). Para que esse trabalho seja efetivado com um avanço na área da saúde, deve-se fazer treinamentos, cursos, palestras e atividades.

Portanto, o objetivo deste trabalho é compreender como as plantas medicinais estão sendo utilizadas nas Práticas Integrativas e Complementares pelos profissionais de saúde no ambiente do SUS, uma vez que podem auxiliar na prevenção diagnóstico e/ou tratamento de uma ampla gama de doenças (DA ROCHA *et al.*, 2021).

## **Metodologia**

O presente estudo se caracteriza por uma revisão bibliográfica exploratória e explicativa, abordando os principais conhecimentos do uso das plantas medicinais nas práticas integrativas, utilizadas nas rotinas dos serviços públicos de saúde. Para realização desse estudo foram buscados artigos em diferentes bancos de dados – Google acadêmico, Scielo e Pubmed e, foram incluídos artigos publicados de 1998 até 2023.

## **Resultados e discussão**

### *Fitoterapia*

A fitoterapia refere-se ao estudo das plantas medicinais e suas aplicações terapêuticas, desconsiderando o uso de princípios ativos isolados, mesmo que vegetais. (BRASIL, 2006). A fitoterapia pode se configurar como uma ferramenta integrativa eficaz devido às suas características únicas, como facilidade de acessibilidade, eficácia, baixo custo e facilidade de incorporação nas preparações alimentares. Como resultado, pode ser usado para complementar a ausência de medicamentos sintéticos, complementar tratamentos em associação aos medicamentos sintéticos ou mesmo para substituí-los (DA ROCHA *et al.*, 2021).

Atualmente os princípios ativos de origem vegetal têm sido foco de vários estudos químicos e farmacológicos que visam elucidar dúvidas em relação a utilização de plantas medicinais como medida terapêutica. Esses estudos afirmam que a partir da observação, descrição e experimentação é possível relacionar espécies medicinais à suas respectivas atividades biológicas. Entre



às atividades biológicas encontradas em plantas medicinais, pode-se citar: atividade antifúngica, antimicrobiana, antiespasmódica, anti-inflamatória, antialérgica, antitumoral, analgésica, antioxidante, fotoprotetora, entre outros (FILHO; YUNES, 1998).

### *Etnofarmacologia*

A etnofarmacologia ou estudo das preparações medicinais utilizadas na prevenção e tratamento de doenças pelas comunidades tradicionais, é significativa porque fornece informações essenciais para a criação de estudos químicos e farmacológicos em plantas com o objetivo de desenvolver medicamentos ou isolar princípios ativos de interesse industrial. Devido ao elevado custo e aos inúmeros efeitos secundários associados aos medicamentos sintéticos, bem como à inacessibilidade da população em geral aos serviços de saúde, tem havido um aumento da insatisfação da população, o que tem levado a uma ampliação da utilização de métodos terapêuticos alternativos como a fitoterapia (DA ROCHA *et al.*, 2021).

(Oliveira; Simoes & Sassi, 2006) afirmam que 85% dos fitoterápicos são originados de comunidades que seguem as suas tradições e utilizam até hoje os fitoterápicos. As plantas são de grande importância para à manutenção da saúde em países em desenvolvimento, pois, em muitos casos, é a única forma de acesso dessas populações à saúde básica.

### *Fitoterapia no Brasil*

Aproximadamente 56 mil espécies que equivalem à 19 % da flora mundial, são encontradas no nosso país, o Brasil, gerando enorme potencial para pesquisas farmacêuticas (DA ROCHA *et al.*, 2021). Estas espécies estão distribuídas entre os seis principais macros biomas do país: Amazonas, Cerrado, Caatinga, Pampas, Pantanal e Mata Atlântica (AZEVEDO, 2013).

A fitoterapia se transformou em uma prática sociocultural que se integrou à cultura popular brasileira graças à associação de saberes indígenas, europeus e africanos no Brasil. O brasileiro possui uma grande tendência em aderir os tratamentos baseados em plantas medicinais, pois, devido ao alto custo e alta toxicidade dos medicamentos sintéticos, bem como a falta de acessibilidade aos serviços de saúde por parte das comunidades, é estimulado a esta busca (DA ROCHA *et al.*, 2021).

Entre os grandes avanços relativos ao uso das plantas medicinais no Brasil, estão à inserção da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde e a criação da Política Nacional de Plantas Medicinais, Fitoterápicos e as Práticas Integrativas e Complementares, apontam a construção de uma política nacional capaz de atingir as populações mais vulneráveis, bem como garantir



efetividade frente à validação científica do uso das plantas medicinais (DA ROCHA *et al.*, 2021).

Nos últimos 25 anos, podemos analisar que 77, 8% de todos os medicamentos anticancerígenos são provenientes de produtos naturais. Antigamente era utilizado as plantas medicinais em qualquer cultura, pois não se tinha muito recurso naquela época (DA ROCHA *et al.*, 2021).

### *Práticas integrativas no SUS*

O que antes era conhecido como práticas alternativas de saúde ou medicina alternativa, e era descartado como superstição, misticismo, falta de segurança, efeito placebo, entre outras coisas, agora é conhecido como a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PICs) (DE OLIVEIRA, 2018).

As práticas integrativas são definidas pelas inclusões ou não de terapias no sistema de saúde de cada país. Eles têm sido utilizados em diversos contextos relacionados à saúde. Ex: no trabalho das doulas, proporcionando um respeito e cuidado entre mãe e filho, digno de um parto humanizado, em tratamentos como osteoporose, ansiedade, hipertensão arterial, entre outras condições (DO NASCIMENTO SOUZA *et al.*, 2020).

Em relação aos avanços que a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PICs) podemos citar: normatização e institucionalização das PIC na rede pública; aumento significativo de ações, programas e políticas nos estados e municípios; integração dessas práticas aos sistemas oficiais de saúde; qualificação dos profissionais envolvidos com práticas complementares; melhoria da atenção à saúde da população e ampliação das opções terapêuticas aos usuários do SUS, entre outros (REIS; ESTEVES, GRECO, 2018).

Em três de maio de 2006 as Práticas Integrativas e Complementares foram aprovadas no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da portaria gabinete do Ministro/ Ministério da Saúde (GM/MS) nº 971. As Práticas Integrativas e Complementares (PICS) são tratamentos que utilizam recursos terapêuticos baseados em conhecimentos tradicionais, voltados para prevenir diversas doenças como depressão e hipertensão. Em alguns casos, também podem ser usadas como tratamentos paliativos em algumas doenças crônicas. Atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece, de forma integral e gratuita, 29 procedimentos de Práticas Integrativas e Complementares (PICS) à população, incluindo as plantas medicinais (DE AQUINO *et al.*, 2022).

Em 2005 aconteceu a 1ª Conferência Nacional de Medicamentos e Assistência Farmacêutica em Brasília-DF, ampliando e melhorando a assistência prestada à população brasileira. Foram aprovadas 48 recomendações, sendo umas delas a implantação de programas para uso de fitoterápicos nos serviços de saúde. Ficou estabelecido na 1ª Conferência em 2006 pela portaria MS nº 971, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS, que trata das diretrizes, ações e responsabilidades dos três governos, federal, estadual e municipal, e esses oferecem: serviços e produtos homeopáticos, plantas medicinais e fitoterápicos, medicina tradicional chinesa/acupuntura, entre outros (DE AQUINO *et al.*, 2022).

Embora existam inúmeras organizações que trabalham com plantas medicinais para o tratamento da população, como a unidade de saúde da família em Alagoa Grande /PB, o programa verde em Curitiba, a farmácia em Fortaleza, o programa municipal de uso de plantas medicinais em Vitória, ainda há resistência por parte dos gestores, necessitando de uma abordagem mais efetiva (DE AQUINO *et al.*, 2022).

À Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) foram elencados 12 medicamentos fitoterápicos, mostrados na Tabela 1. Apesar dos Estados e Municípios investirem em políticas públicas de saúde, ainda é necessário auxiliar os profissionais de saúde para que possam encontrar meios de repassar informações sobre os fitoterápicos aos pacientes. (DA ROCHA *et al.*; 2021; LIMA *et al.*, 2021).

**Tabela 1** - Plantas medicinais incluídas na RENAME.

<b>Planta</b>	<b>Nome científico</b>
Alcachofra	<i>Cynara scolymus</i> L
Aroeira	<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi
Babosa	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f
Cáscara-sagrada	<i>Rhamnus purshiana</i> D.C
Espinheira-santa	<i>Maytenus officinalis</i> Mabb
Guaco	<i>Mikania glomerata</i> Spreng
Garra-do-diabo	<i>Harpagophytum procumbens</i>
Hortelã	<i>Mentha x piperita</i> L
Isoflavona de soja	<i>Glycine max</i> (L.) Merr
Plantago	<i>Plantago ovata</i> Forssk
Salgueiro	<i>Salix alba</i> L

Unha-de-gato

*Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult

---

**Fonte:** Autora

O impacto da inclusão da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde ultrapassa o âmbito da saúde, e abrange os campos sociopolítico, econômico, técnico, educacional e de pesquisa (DO NASCIMENTO SOUZA *et al.*, 2020).

Novos procedimentos e técnicas de curar são admitidos a qualquer custo, muitas vezes em detrimento a humanização. Tal humanização vem aos poucos sendo resgatada no cuidado com o paciente, interligando a união do corpo, mente e ambiente (SANTOS *et al.*, 2011).

O Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicas foi instituído pelo Ministério da Saúde em 2008 por meio da Portaria nº 2.960. Seu objetivo é manter a segurança, eficácia e qualidade das plantas medicinais e fitoterápicas utilizadas no SUS. Portanto, uma lista de mais de 71 espécies de plantas medicinais relevantes para o SUS foi divulgada em 2009 (DE AQUINO *et al.*, 2022).

A maioria das plantas medicinais podem ser utilizadas sem prescrição médica, mas é importante saber que deve ser uma prática racional, garantindo a assertividade do tratamento. As plantas medicinais, além da atividade farmacológica, possuem efeitos adversos, e sem a orientação correta, pode sim acarretar em sérios problemas. Como diz o ditado popular, “a diferença entre o remédio e o veneno e está na dose” (DE AQUINO *et al.*, 2022; MATTOS *et al.*, 2018).

As plantas mais dispensadas na rede pública de saúde são: Guaco (*Mikania glomerata*) utilizado contra gripe, rouquidão, infecção na garganta, tosse, bronquite; Calêndula (*Calendula officinalis*) utilizada cólica menstrual e a *Babosa* (*Aloe vera*) utilizada por sua capacidade de tratar doenças imunológicas, cicatrização de feridas e queimaduras. Como essa prática médica, é bem aceita pelo público e ser acessível a eles, alguns médicos da rede pública de saúde prescrevem fitoterápicos mesmo sem receber incentivos do governo local (DE AQUINO *et al.*, 2022; TRAVENSOLI, 2016).

O Brasil possui grande potencial para o desenvolvimento dessa terapêutica, como a maior diversidade vegetal do mundo, ampla sociodiversidade, uso de plantas medicinais vinculado ao conhecimento tradicional e tecnologia para validar cientificamente esse conhecimento (TAKESHITA *et al.*, 2021).





## Conclusão

A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde, contribui de forma importante para o incentivo no SUS. Ainda existe carência de informações em relação aos fitoterápicos, e assim, estudos que busquem essa relação são de extrema importância.

O uso de plantas medicinais, como uma prática alternativa para prevenção e cura de doenças, dentro da atenção primária, oferecendo algumas vantagens, como redução de efeitos colaterais e intoxicações por plantas ou o uso inadequado dessas, pois são prescritas por um médico.

Faz-se necessário maiores investimentos nessa área pela parte governamental em relação a utilização das PICS em suas práticas de assistência, necessitando profissionalização e conhecimento acerca das PICS, aumentando a autonomia dos pacientes e redução de custos no SUS.

## Referências

AZEVEDO, A. L. M. DOS S. IBGE - Educa | Jovens. Disponível em: <<https://educa.ibge.gov.br/jovens/conheca-o-brasil/territorio/18307-biomas-brasileiros.html>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. A fitoterapia no SUS e o programa de pesquisas de plantas medicinais da central de medicamentos. Brasília, Df: Ministério Da Saúde, 2006.

DA ROCHA, Luiz Paulo Bezerra *et al.* Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e44101018282-e44101018282, 2021.

DE AQUINO, Dioelen Virginia Borges Souza *et al.* Saúde pública e o uso de plantas medicinais como práticas integrativas. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e438111436432-e438111436432, 2022.

DE OLIVEIRA, Danilo Ribeiro. A consolidação das práticas integrativas e complementares no século 21. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 30, n. 1, p. 7-8, 2018.

DO NASCIMENTO SOUZA, Isabela *et al.* Produção científica acerca da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 10, p. e4386-e4386, 2020.

Filho, V. C., & Yunes, R. A. (1998). Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação



estrutural para otimização da atividade. *Química nova*, 21, 99-105.

LIMA, Maria Valéria Chaves de *et al.* PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS NO UNIVERSO DAS PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES: UM ESTUDO BIBLIOMÉTRICO. **Rev. Enferm. Atual In Derme**, p. 1-11, 2021.

MATTOS, Gerson *et al.* Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 3735-3744, 2018.

Oliveira, M. J., Simoes, M. J., Sassi, C. R. (2006). Fitoterapia no sistema de saúde pública (SUS) no Estado de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, p. 39-41.

REIS, Bárbara Oliveira; ESTEVES, Larissa Rodrigues; GRECO, Rosangela Maria. Avanços e desafios para a implementação das práticas integrativas e complementares no Brasil. **Revista de APS**, v. 21, n. 3, 2018.

SANTOS, Ravelly L. *et al.* Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 13, p. 486-491, 2011.

TAKESHITA, Isabela Mie *et al.* A implementação das práticas integrativas e complementares no SUS: revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 7848-7861, 2021.

TRAVENSOLI, Mariana de Mello. **A inserção da Fitoterapia no SUS: desafios e perspectivas com base na experiência de alguns municípios brasileiros**. 2016.



## **TRATAMENTO COM CÉLULAS CAR-T NO CÂNCER DE MAMA**

**João Victor Cortina<sup>1</sup>; Gabriel Moreira Machado<sup>2</sup>; Luís Paulo Modena Pavan<sup>3</sup>;  
Helissara Silveira Diefenthaler<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde. *E-mail:* joaovictorcortina@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde.

<sup>3</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde.

<sup>4</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde.

### **RESUMO**

O câncer de mama é um problema de proporções mundiais e no Brasil é muito prevalente entre as mulheres da região Sul e Sudeste. Sua incidência vem aumentando em mulheres mais jovens sem explicações bem definidas e está associada a uma mortalidade muito alta. Desse modo, tratamentos usando tecnologias terapêuticas atuais são uma nova esperança para neoplasias malignas de difícil manejo clínico. Dentro disso, as células CAR-T demonstram-se como uma possibilidade futura de tratamento para o câncer de mama, mas que acompanha uma proporção de risco/benefício estreita. Este trabalho procurou revisar a literatura presente na área sobre a aplicação das células CAR-T no manejo clínico do câncer de mama. Para isso, foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, assim como em fontes confiáveis como o Instituto Nacional do Câncer e Organização Mundial da Saúde. Essa pesquisa contemplou estudos publicados do ano de 2020 a 2023. Esse tipo de tratamento baseia-se na coleta dos linfócitos T do próprio paciente ou de um doador, sendo então purificados e modificados para expressarem o receptor antigênico quimérico (CAR), após esse processo o linfócito é proliferado *in vitro* e infundido no paciente. Essa terapia é muito utilizada em leucemias, mas há uma forte vertente para usá-los em tumores sólidos, dos quais o câncer de mama se enquadra. Embora o alto interesse, esse modelo de terapia ainda não apresenta total efetividade, já que uma mudança repentina nas características do tumor pode inutilizar os linfócitos T modificados. Além disso, pode apresentar um alto nível de toxicidade. Desse modo, uma série de pesquisas ainda em andamento pretendem contornar os processos intrínsecos que dificultam e inviabilizam o tratamento, tornando-o mais seguro e eficiente.

**Palavras-chave:** células CAR-T; câncer de mama; imunoterapia.

### **Introdução**

Este trabalho tem por objetivo correlacionar a terapia com células CAR-T, um braço da imunoterapia e da modulação gênica. Essa terapia vem ganhando quantidades significativas de publicações nos últimos anos e se apresenta como promissora para o tratamento de neoplasias malignas, atualmente sendo muito utilizada em leucemias e outras neoplasias hematológicas. Esse modelo terapêutico é uma alternativa para neoplasias que não respondam à quimioterapia, já que atualmente as mulheres estão desenvolvendo câncer de mama cada vez mais cedo por motivos que ainda não foram esclarecidos e a mortalidade de certos subtipos é muito elevada.

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres e com maior taxa de mortalidade, excluindo as neoplasias de pele não melanoma. No Brasil, as maiores taxas foram nas regiões Sul e Sudeste, mas é o tipo de tumor que mais preocupa em todas as regiões do país. São estimados 73.610 casos novos para 2023, uma incidência de aproximadamente 42 casos por 100.000 mulheres (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022).

A incidência e a mortalidade, sobretudo a partir dos 40 anos, estão ligeiramente aumentadas, e uma combinação de exposições ao longo da vida e as alterações decorrentes da senescência aumentam tais chances (WHO, 2023). Muitas dessas situações podem ser evitadas por meio de hábitos de vida saudáveis, controle de peso corporal, alimentação saudável e a prática recorrente de exercícios físicos, sendo todos esses correlacionados com a diminuição dos fatores de risco (POOROLAJAL *et al.*, 2021).

A classificação histopatológica do câncer, leva em consideração o padrão de expressão do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), aos receptores hormonais (HR) nomeados como receptores de estrogênio (ER) e receptores de progesterona (PR). Assim como indicadores de proliferação tumoral marcados por Ki-67, uma substância liberada durante a divisão celular, Ye *et al.* (2023). Dentro disso, a classificação do tumor irá seguir preferencialmente o índice prognóstico de Nottingham (NPI), utilizado para definir o grau histológico, ou seja, o grau de diferenciação do tecido tumoral, com testes imuno histoquímicos para definir os seguintes cenários: origem do câncer ser da mama; classificar metástases na mama; identificar alterações moleculares em carcinomas mamários especiais; avaliar os *status* de PD-11, um biomarcador emergente no carcinoma de mama triplo negativo (CIMINO-MATHEWS, 2021).

Dessa forma, há 5 subtipos bem definidos: tipo positivos para HER2, positivos para HR (com HER2+ e ER+ ou PR+ ou ambos); tipo HER2+ e HR-; tipo basal ou também conhecido como triplo negativo (HER2- e HR-); tipo luminal A (HER2- com ER+ e PR+ e pouca proliferação); tipo luminal B (semelhante ao luminal A, porém com muita proliferação celular (YANG *et al.*, 2022).

O tratamento para a neoplasia de mama é sistêmico ou local, sendo definido baseado no subtipo e no grau de metástases envolvidas. Em neoplasias malignas não metastáticas a terapêutica procura retirar totalmente o tumor do paciente para prevenir a recidiva. Terapias locais como cirurgias ou radioterapias são comumente usadas para essa finalidade, por outro lado, as terapias sistêmicas consistem em modulação endócrina, quimioterapia e imunoterapia usando células do sistema imune moduladas. Então, o tratamento sistêmico tem por objetivo a

erradicação e a prevenção da recidiva, esse tratamento pode ser neoadjuvante, adjuvante ou misto em relação à cirurgia. Dentro desses modelos terapêuticos, os subtipos definem muito as condutas a serem feitas. (YANG *et al.*, 2022).

A terapia de células CAR-T começou a ser aplicada recentemente para o tratamento de distúrbios hematológicos e pacientes oncológicos e já possui eficácia no combate contra alguns tipos de câncer, como é o caso de leucemias ou linfomas de células B, além de outras alterações hematológicas. Essa terapia possui ampla relevância no campo das terapias celulares, sendo uma das mais usadas para projetos de desenvolvimento e aprimoramento tecnológico (JOGALEKAR *et al.*, 2022; LIN *et al.*, 2021; CILIBRASI *et al.*, 2021).

Com a infusão das células CAR-T o paciente possui as condições básicas em seu organismo para haver respostas imunológicas contra células cancerígenas, visto que as células CAR-T podem detectar estruturas específicas da membrana das células tumorais (JOGALEKAR *et al.*, 2022; CILIBRASI *et al.*, 2021; LIN *et al.*, 2021).

Há uma diversidade de visões para os benefícios da terapia com células T modificadas e uma necessidade importante para mais pesquisas na área. Esse estudo, como uma revisão da literatura, busca a correlação entre células CAR-T e o câncer de mama.

## **Material e Métodos**

Para essa revisão foram utilizadas publicações entre 2020 e 2023, as quais foram analisadas durante o período do mês de setembro de 2023.

O material utilizado foi selecionado a partir da leitura e análise de materiais da base de dados PubMed, além de informações de fontes confiáveis como o Instituto Nacional do Câncer (INCA), Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde (OMS). Os descritores utilizados foram Câncer de mama (Breast cancer) e células CAR-T (CAR-T cell).

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram estudos científicos gratuitos publicados em português e inglês, veiculados a partir do ano de 2020 a 2023, que em algum momento do texto apresentem dados importantes sobre as células CAR-T ou câncer de mama, ou que correlacionem o uso de células CAR-T no câncer de mama. Assim, os critérios de exclusão foram artigos publicados antes do período estabelecido e os que não tiveram ligação com a temática. De acordo com os critérios, foram encontrados 34 artigos sendo que destes, 12 foram escolhidos. Além destes, outros 4 artigos foram selecionados para complementar a discussão.

## Resultados e Discussão

As células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) são uma das imunoterapias mais recentes para o tratamento de cânceres, Ye *et al.*, (2023). Elas são células T que passaram por engenharia genética e então passam a expressar em sua superfície um receptor sintético específico para antígenos de células tumorais, os CARs (ZHANG *et al.*, 2022; CORTI *et al.*, 2022).

O objetivo é utilizar a especificidade do anticorpo e a citotoxicidade das células T para formar agentes capazes de identificar determinados antígenos tumorais e matar essas células malignas sem a necessidade de que elas expressem o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (GEURTS; KOK, 2023; ZHANG *et al.*, 2022; CORTI *et al.*, 2022; YE *et al.*, 2023; HE *et al.*, 2023; SIVAGANESH *et al.*, 2021).

Essa terapia compõe um dos cinco tipos de terapias adotivas de células T, que incluem: terapia com linfócitos infiltrantes de tumores (TIL), terapia com receptores de células T (TCR), terapia com receptores de antígenos quiméricos (CAR), terapia com células dendríticas (DC) e terapia com células natural killer (NK) (YE *et al.*, 2023).

Os receptores de antígenos quiméricos (CAR) são o grande ponto-chave dessa nova terapia, sua versão mais recente é dividida em 4 grandes componentes, que diferem em estrutura e função, melhorando significativamente a efetividade e a segurança do tratamento: domínio de ligação ao antígeno (extracelular), domínio de articulação, domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular (ZHANG *et al.*, 2022).

O domínio extracelular é derivado da região variável de anticorpos, isso é o que garante a especificidade do anticorpo para as células CAR-T. O domínio de articulação une o domínio extracelular e o transmembranar. O domínio transmembrana é responsável por ancorar o CAR na membrana celular do linfócito T. O domínio intracelular é a parte mais importante dos CARs, ele é responsável por enviar um sinal de ativação e de co-estimulação para a célula, garantindo que ela execute sua função efetora (HE *et al.*, 2023; YANG *et al.*, 2022).

A terapia por CAR-Ts funciona resumidamente pelos seguintes passos: as células mononucleares do paciente são extraídas, lavadas para remover as impurezas e as células T específicas são isoladas. Após isso, vetores virais (como retrovírus e adenovírus) e não virais (como transposons de mRNA e plasmídeos) são usados para inserir os genes do CAR na célula. As células CAR-T são então expandidas *in vitro* para que enfim sejam infundidas no paciente (LI; CAO, 2023; CORTI *et al.*, 2022; YANG *et al.*, 2022; NASIRI *et al.*, 2022).



Um dos desafios do tratamento com CAR-Ts é a identificação de antígenos que se destaquem de alguma forma nas células tumorais, seja por apenas se expressar nelas ou por estar expresso de forma aumentada nessas células. Esses antígenos podem ser receptores (em sua grande maioria de tirosina quinase), proteínas de superfície celular, gangliosídeo (GD2), ligante de natural killer grupo 2 membros D (NKG2D), antígeno carcino-embriônico (CEA), entre outros. Dentro disso, esses antígenos necessitam estarem expressos continuamente para que os linfócitos modificados mantenham sua ação destrutiva, que no caso de uma alteração na característica do tumor, não serão mais efetivos pois não estarão mais expressos (YANG *et al.*, 2022).

No câncer de mama os alvos terapêuticos das CAR-Ts incluem: HER2, HER3, HER4, EGFR, MSLN, ICAM-1, AXL, MUC1, GD2, FR $\alpha$ , PD-L1, PTK7, Trop2, SLC3A2, B7-H3, CD70, VEGFR 2/3, TEM8, NKG2DLs,  $\alpha\beta$ 6 integrina e CD32A (ZHANG *et al.*, 2022; CILIBRASI *et al.*, 2021; YE *et al.*, 2023).

Atualmente, as células CAR-T não entregam resultados totalmente efetivos no tratamento de tumores sólidos, como é o caso do câncer de mama, mostrando-se parcialmente ineficazes na redução e controle desse tipo de neoplasia e resultando em alguns casos de toxicidade ao indivíduo, isso se demonstrou em estudos *in vivo*, devido a uma reação das CAR-T contra as células saudáveis do corpo. Isso ocorre pois nem todos os antígenos reconhecidos pelo domínio extracelular das CARs são expressos unicamente pelas células tumorais, assim, uma baixa quantidade de antígenos para qual a célula T modificada foi selecionada propicia a uma reação de toxicidade possivelmente fatal por desvio da função original. Esses casos de autoimunidade levam, por exemplo, à hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias como IL-12, que desencadeia cascatas imunológicas agressivas na região. O foco de todos os estudos da área, no geral é de buscar evitar tais casos de autoimunidade, ao direcionar antígenos com certo grau de glicosilação associados com o tumor, que estão juntos aos antígenos alvo específicos da própria célula tumoral, identificados pelas CAR-T. Tal avanço pode reduzir consideravelmente os casos de citotoxicidade causados por esse tipo de terapia e aumentar a sua eficiência no tratamento do câncer. (GEURTS; KOK, 2023; YE *et al.*, 2023; JOGALEKAR *et al.*, 2022).

Entre os motivos que dificultam a ação das CAR-T nos tumores sólidos, se destacam a alta densidades da matriz extracelular (MEC) desses tecidos, formando um obstáculo físico para a infiltração e penetração das CAR-T no tumor, e o próprio microambiente tumoral (TME) imunossupressor, que impede que os linfócitos exerçam a sua função efetora máxima pela baixa concentração de oxigênio, pH diminuído e baixa quantidade de nutrientes, o que implica na

proliferação e sobrevivência dos linfócitos T modificados, já que uma vez dentro do ambiente tumoral estará sujeito as condições do mesmo. Objetivando contornar os dois problemas anteriormente citados, surgiram tentativas de usar inibidores de pontos de controle - entretanto, essa prática levou ao aumento da citotoxicidade da terapia, trazendo mais prejuízo do que vantagens ao paciente – e modificar as células CAR-T para torná-las capazes de liberar enzimas que degradem a MEC em excesso dos tumores sólidos (GEURTS; KOK, 2022; YE *et al.*, 2023; JOGALEKAR *et al.*, 2022; NASIRI *et al.*, 2022).

As diversas alternativas para aprimorar as CAR-T e torná-las efetivas contra tumores sólidos podem sobrecarregar as funções das células efectoras, terminando em um funcionamento pouco eficiente, por excesso de funções, mas que seriam importantes para burlar os escapes das células tumorais (ZHANG *et al.*, 2022; YANG *et al.*, 2022; NIKOO *et al.*, 2022).

Ensaio clínico estão em andamento para testar tanto a segurança como a eficácia do tratamento dos diferentes tipos de câncer de mama com as células CAR-T, a maioria dos estudos se encontra em fases 1 ou 2. Há estudos em fase 1 para neoplasias HER2-positiva que continuam recrutando pacientes, assim como ensaios clínicos de fase 1 com células CAR-T visando reconhecer os antígenos CEA, NKG2D e GD2. Entretanto, tais estudos devem ser finalizados somente após 2030. Ainda nessa linha, a falta de dados no assunto dificulta melhorias na segurança e eficácia do tratamento para o câncer de mama (YANG *et al.*, 2022; HE *et al.*, 2023).

Embora haja uma grande esperança para a terapia com CAR-Ts ser eficaz nos tratamentos de tumores sólidos, assim como é no tratamento de tumores hematológicos, ainda há muitos avanços necessários para que isso se torne realidade. Em resumo, os atuais focos para o futuro dessa imunoterapia são na diversificação dos alvos do tratamento, no aperfeiçoamento das CARs, no uso de abordagens e terapias associadas e no aprimoramento da tecnologia utilizada (HE *et al.*, 2023; NASIRI *et al.*, 2022).

## **Conclusões**

A imunoterapia com células CAR-T possui eficácia, especialmente, em distúrbios hematológicos já que estão em meio líquido. Entretanto, tal procedimento ainda não possui aplicabilidade clínica contra tumores sólidos, como o câncer de mama, pois alguns fatores são entraves para a plena eficácia da terapia. Contudo, não demonstraram desmotivação para os pesquisadores, pois as neoplasias de mama continuam e são cada vez mais comumente diagnosticados em todo o mundo e em mulheres mais jovens, principalmente nos subtipos



triplo-negativos, que possuem a maior taxa de mortalidade. Diversos estudos pré-clínicos estão em andamento para busca de contornar as condições do microambiente tumoral, e selecionarem os antígenos mais eficientes, além de aumentar a segurança durante o processo de aplicação em pacientes oncológicos. Atualmente, ainda há um longo caminho pela frente até que esse tratamento se mostre eficaz no câncer de mama, de forma que os estudos pré-clínicos de fase 1 em células T modificadas pretendem ser finalizados somente após 2030, mesmo assim, existem expectativas para que, com o avanço do desenvolvimento científico aplicado em células CAR-T, essa terapia se torne uma alternativa no tratamento do câncer de mama não responsivo a outras formas imunoterapia ou quimioterapia.

## Referências

CILIBRASI, C. *et al.* Reconstituting Immune Surveillance in Breast Cancer: Molecular Pathophysiology and Current Immunotherapy Strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, p. 12015, 6 nov. 2021

CIMINO-MATHEWS, A. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. **Modern Pathology**, v. 34, n. 1, p. 62–77, 1 jan. 2021.

CORTI, C. *et al.* CAR-T cell therapy for triple-negative breast cancer and other solid tumors: preclinical and clinical progress. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 31, n. 6, p. 593–605, 24 mar. 2022.

GEURTS, V.; KOK, M. Immunotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer: Current Paradigm and Future Approaches. **Current Treatment Options in Oncology**, 20 abr. 2023.  
HE, Q. *et al.* Advances in chimeric antigen receptor T cells therapy in the treatment of breast cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 162, p. 114609, 1 jun. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER: **Câncer de mama**. Ministério da Saúde: INCA, 2022. Acesso em: 24 set. 2023; Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br>

JOGALEKAR, M. P. *et al.* CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 22 jul. 2022.

LI, R.; CAO, L. The role of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer and the research progress of adoptive cell therapy. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1194020, 2023.

LIN, H. *et al.* Advances in Universal CAR-T Cell Therapy. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 6 out. 2021.

NASIRI, F. *et al.* CAR-T cell therapy in triple-negative breast cancer: Hunting the invisible devil. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 22 nov. 2022.



NIKOO, M. *et al.* Potential of chimeric antigen receptor (CAR)-redirected immune cells in breast cancer therapies: Recent advances. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 26, n. 15, p. 4137–4156, 1 ago. 2022.

POOROLAJAL, J. *et al.* Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **Journal of Research in Health Sciences**, v. 21, n. 3, p. e00520–e00520, 20 jul. 2021.

SIVAGANESH, V. *et al.* Emerging Immunotherapies against Novel Molecular Targets in Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 5, p. 2433, 28 fev. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health topics**. Breast cancer. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 24 setembro 2023.

YANG, Y.-H. *et al.* CAR-T Cell Therapy for Breast Cancer: From Basic Research to Clinical Application. **International Journal of Biological Sciences**, v. 18, n. 6, p. 2609–2626, 2022.

YE, F. *et al.* Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. **Molecular Cancer**. v. 22, n. 1, 6 jul. 2023.

YIN, L. *et al.* Current progress in chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of metastatic breast cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 162, p. 114648, 1 jun. 2023.

ZHANG, H. *et al.* The landscape of chimeric antigen receptor T cell therapy in breast cancer: Perspectives and outlook. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 887471, 2022.



## **A PHARMACIA ITALIANA NA CIDADE DE BOA VISTA DO ERECHIM**

**Natalia Demarco Kielek<sup>1</sup>; Naiane Ronsoni Rigo<sup>2</sup>; Miriam Salete Wilk Wisniewski<sup>3</sup>;  
Elisabete Maria Zanin<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Estudante de Medicina. Bolsista de Extensão. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (Área de Ciências da Saúde). nataliakielek@hotmail.com;

<sup>2</sup> Estudante de Medicina. Bolsista de Extensão. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (Área de Ciências da Saúde);

<sup>3</sup> Professora orientadora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (Área de Ciências da Saúde);

<sup>4</sup> Professora orientadora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (Área de Ciências da Saúde).

### **RESUMO**

Esse artigo aborda as transformações ocorridas na farmácia comercial, ao longo da história, em civilizações como a Mesopotâmia, Egito e Grécia, perpassando a Idade Média, com o papel desempenhado pela Igreja católica frente a esses espaços. No Brasil, é apresentada a instalação desses estabelecimentos, ainda no período colonial, com a evolução da botica ao comércio farmacêutico. A história de tais instituições, em Erechim, é destacada, com a fundação da primeira farmácia urbana, a Pharmacia Italiana, de Mário Corradi, quando o município ainda era conhecido por Boa Vista do Erechim. Para a realização desse estudo, utilizou-se, como metodologia, a pesquisa bibliográfica e documental, em diversas fontes primárias e bibliotecas virtuais.

**Palavras-chave:** história das instituições farmacêuticas; farmácias; erechim.

### **Introdução**

A busca por cura sempre foi motivo de estudo pelos humanos. Houve um tempo em que os homens acreditavam na cura baseada em rezas e rituais aos deuses. Também, que a doença era um desequilíbrio entre “humores”, a composição de todo ser humano. Nessas crenças, ervas, plantas e até partes de origem animal passam a compor uma espécie de medicamento, confundido com poções, ou como ritual de cura. Outrossim, com o desenvolvimento da civilização, há o desenvolvimento da farmácia como estabelecimento comercial, da profissão do farmacêutico e o papel de ambos na sociedade.

Em Erechim, o surgimento da primeira farmácia tardou, visto o contexto de criação e localização do município, chamado, à época, de Boa Vista do Erechim. É por volta de 1922 que o primeiro comércio farmacêutico é criado, por Mário Corradi, com o nome "Pharmacia Italiana". Nesse sentido, este artigo objetiva resgatar a história da primeira farmácia instalada na cidade de Erechim.



## **Materiais e métodos**

Esse artigo origina-se de uma pesquisa qualitativa, descritiva-exploratória, por meio da análise bibliográfica e documental. Como fontes primárias, utilizam-se documentos do Arquivo Histórico Municipal Juarez Miguel Illa Font, de Erechim, e manuscritos de Giorgio Corradi, depositados na Biblioteca da URI, na área de referências raras. Ademais, fundamenta-se com a leitura e análise de livros, artigos e teses sobre a temática.

## **Resultados e Discussão**

### *A farmácia da antiguidade*

Por volta de 2000 a.C., o entendimento sobre doenças se erigia pelas crenças de que a origem de uma patologia residia em causas sobrenaturais, sejam elas oriundas de um deus, ou espírito do mal, como uma resposta ao erro humano, por mau olhar de outro humano, ou por alguma força misteriosa, até então desconhecida. Para tratar as patologias, era preciso acessar um bruxo-feiticeiro, responsável por estabelecer uma ponte entre os espíritos e os deuses e, dessa forma, restabelecer a saúde dos indivíduos doentes. Ao bruxo-feiticeiro cabia a organização de rituais que envolviam, além de rezas e magias, a utilização de poções com produtos de origem vegetal, animal e mineral. Fica evidente, portanto, que o bruxo-feiticeiro se assemelha, em muito, com o papel do farmacêutico, uma vez que detinha o conhecimento de fórmulas para a cura (Pita, 2000).

Na Mesopotâmia, atual Iraque, é encontrada a Tábua de Nipur. Esta é considerada o texto médico-farmacêutico mais antigo, datado do ano de 3.000 a.C. Na escrita, há 15 receitas médicas, e há referências a drogas de origem vegetal, animal e mineral (Dias, 2005).

No Egito, outro documento é encontrado: o Papiro de Ebers. Datado de 1550 a.C., o papiro tem mais de 20 metros de comprimento e se assemelha ao escrito na Tábua de Nipur. Nele, há referência de mais de 7.000 substâncias medicinais, compondo mais de 800 fórmulas (Dias, 2005).

Quando se pensa nas civilizações clássicas, observa-se a influência dos conhecimentos gregos que ditaram, por consequência, o pensamento da civilização romana. É nesse momento que se inicia a farmacologia ocidental. O pensador grego fundamental para a evolução da farmácia foi Galeno. O médico grego foi autor de “De methodo Medendi”, livro que descreve a composição e as propriedades de medicamentos simples e compostos. Galeno, portanto, classifica as medicações em três grupos: simples, que tinham uma das características dos quatro humores; compostos, que possuíam mais de uma qualidade humoral; e os medicamentos com



ação específica, como os diuréticos. Ademais, descreveu aspectos como a correta prescrição, o modo de administração, o princípio ativo medicamentoso e a duração da terapêutica. Por esses motivos, Galeno é reconhecido como o “Pai da farmácia” (Dias, 2005).

Por fim, cabe aos árabes a distinção entre médicos e farmacêuticos. Passam a ser necessários conhecimentos adequados para a prescrição de medicamentos, pelos quais surge o farmacêutico. Este é responsável por conhecer e reconhecer substâncias terapêuticas, manipulá-las e obter um meio de fácil administração para os doentes (Aguiar, 2004).

### *A farmácia no medievo*

A farmácia, na Europa medieval, assemelhava-se àquela do mundo árabe, um espaço como um armazém, aberto e pequeno, com comunicação ao mercado. Também, a Igreja católica foi essencial para a preservação do conhecimento farmacêutico das civilizações anteriores e, sobretudo, para a proliferação das farmácias, pelos monges e freiras, em conventos por toda a Europa. Desses, os mosteiros de Montecassino e de Saint Gall destacaram-se, atingindo o auge do seu prestígio, em finais do século IX (Dias, 2005).

Em 1240, é publicada a Magna Carta, pelo rei Frederico II da Sicília, reconhecendo a profissão do farmacêutico como independente da profissão médica. Ele também foi responsável por introduzir a necessidade de controle sobre o valor dos medicamentos, bem como a inspeção da atividade farmacêutica (Dias, 2005).

Nesse contexto é que surge a profissão de boticário, regulamentada e organizada pela criação das chamadas Corporações de Ofícios. Os boticários comercializavam drogas e até especiarias; possuíam jardim botânicos, e preparavam pós e outras medicações para a prescrição médica. Famosas boticas da Idade Média foram as do colegiado de Santo Agostinho, dos Dominicanos e da Companhia de Jesus (Diez del Corral, 2009).

### *A farmácia no novo mundo*

Conforme Fernandes (2004), as boticas ou apotecas, como eram conhecidas na época, eram de responsabilidade do boticário, ou apotecário, indivíduo capaz de manipular e produzir o medicamento na frente do paciente, de acordo com a farmacopeia e a prescrição médica. Contudo, inúmeros brasileiros possuíam sequer acesso ao estabelecimento físico e, por isso, as boticas tomam a característica de se tornarem “portáteis”. Era com expedições desbravadoras que, junto de um boticário, ou de um tripulante, havia uma caixa, que continha inúmeras drogas e medicamentos da época, uma botica portátil (Figura 1).

**Figura 1** - Botica em forma de maleta



Fonte: *Google* Imagens.

Com a vinda do primeiro governador geral da Terra de Santa Cruz, Tomé de Souza, chega o primeiro farmacêutico desse país, o boticário Diogo de Castro. Além dele, outros indivíduos importantes para a construção da saúde, no território, desembarcam no porto da Bahia, em 1549. Pode-se citar o médico cirurgião Jorge Valadares e seis jesuítas. Os portugueses, recém-chegados, especialmente os jesuítas, pela caracterização do seu trabalho e função no novo território, adquiriram inúmeros conhecimentos com os indígenas, como pajés e curandeiros (Diez del Corral, 2009).

A partir de então, exponencialmente, novas boticas surgiram em território nacional sob direção da Igreja Católica, na figura dos padres, em cidades como Bahia, Olinda, Recife, Rio de Janeiro e São Paulo. A botica baiana se torna a mais importante, por ser a distribuidora para as demais (Diez del Corral, 2009). Os jesuítas, que vieram para o Brasil, colocavam em seus colégios de catequização uma pessoa para cuidar dos doentes, e outra para preparar os remédios. As boticas, ao lado das edificações religiosas, foram caracterizadas por Leite (1953, p. 87) como:

A Botica era constituída por uma sala e uma oficina; a loja ou farmácia propriamente dita, onde estavam os remédios à disposição do público, presidida por uma imagem, que habitualmente era a de Nossa Senhora da Saúde; e a oficina ou laboratório, onde se fabricavam os medicamentos



A partir de 1640, as boticas foram autorizadas a se converter em estabelecimentos comerciais, com direção de boticários licenciados em Coimbra. Esses boticários eram, geralmente, profissionais com experiência prática, ocasionalmente analfabetos, possuindo, apenas, conhecimentos básicos e comuns sobre medicamentos (Pereira, 2011).

Em 1809, foi criado, no curso médico, a primeira cadeira de matéria médica e farmácia, ministrada pelo médico português José Maria Bomtempo. Somente após a reforma do ensino médico, de 1832, foi fundado o curso farmacêutico, vinculado, contudo, às faculdades de medicina do Rio de Janeiro e da Bahia. Por conta dessa reforma, ficou estabelecido que ninguém poderia "curar, ter botica, ou partejar", sem título conferido, ou aprovado, pelas citadas faculdades (Moretto, 2013).

A passagem do nome de comércio de botica para farmácia surgiu com o Decreto nº 2055, de dezembro de 1857, em que ficaram estabelecidas as condições para que os farmacêuticos e os não habilitados tivessem licença para continuar a ter suas boticas, no país (Brasil, 1857). Ou seja, no decorrer do tempo, a botica, local em que o apotecário conduzia pesquisas e preparava fórmulas, deu origem a dois novos tipos de estabelecimentos atuais, a farmácia e o laboratório industrial farmacêutico (Conselho... [20--?]).

### *O Rio Grande do Sul e o farmacêutico*

Com o governo republicano, inúmeras transformações ocorrem, no Brasil e, especialmente, no Rio Grande do Sul. O presidente do estado, Júlio de Castilhos, implanta ideais que reformulam os serviços de saúde. Em junho de 1895, por exemplo, com a publicação do edital do Regulamento dos Serviços de Higiene do Rio Grande do Sul, no jornal "A Federação", fica determinado que bastava adquirir licença, inscrevendo-se no Serviço de Higiene, para exercer a medicina e qualquer um dos seus ramos, como a farmácia, drogaria, obstetrícia e a arte dentária. Com essa decisão, o estado do Rio Grande do Sul ia na contramão da maioria dos demais estados brasileiros, que iniciavam uma "perseguição" aos profissionais sem formação acadêmica adequada, ou seja, sem diploma (Nunes, 2013). Conforme aponta Corezola (1996), as inscrições na Diretoria de Higiene, no período de 1894 a 1906, entre farmacêuticos, havia 31 com diploma, 184 sem diploma, e 9 sem indicação de diplomação.

Nesse contexto, inúmeros profissionais mobilizaram-se, para a criação de diferentes associações. Assim, em setembro de 1894, a classe farmacêutica funda a "União Farmacêutica", entidade contrária às definições do estado e que pretendia reunir farmacêuticos e proprietários de farmácias na capital. Um ano depois, é fundada a Escola Livre de Farmácia,



no dia 29 de setembro de 1895, funcionando no prédio do Atheneu Rio-grandense, em duas salas cedidas pelo governo, juntamente com os objetos dos laboratórios de Química e Física. Em 1897, tem-se a primeira turma.

Em julho de 1898, entretanto, a Escola Livre de Farmácia e o Curso de Partos da Santa Casa de Misericórdia, mediante um acordo, dão origem à Faculdade Livre de Medicina e Farmácia de Porto Alegre. Assim, até 1949, a faculdade de Farmácia esteve subordinada à faculdade de Medicina, nos porões da Casa de Sarmiento. É pela Lei nº 1020, de 28 dezembro de 1949, que os cursos de Farmácia e Odontologia da Universidade de Porto Alegre tornam-se independentes (Nunes, 2013).

### *A farmácia em Erechim*

É no início do século XX que se dá a colonização oficial do Norte do estado do Rio Grande do Sul. Especificamente, em 1908, a Colônia Erechim é criada, como o 8º distrito do município de Passo Fundo. Em 1909, tem-se o início da colonização do povoado e, em 1910, as primeiras construções começam a ser erguidas, como o escritório da Comissão de Terras, enfermaria, depósitos e barracões. Em 1911, a colônia já possuía uma população aproximada de 10 mil habitantes, 103 edificações e quase 2 mil lotes ocupados (Funfgelt, 2004).

Em 1918, a colônia é emancipada, tornando-se município de Erechim, com sede em Vila Boa Vista. Nesse ano, havia 38.526 habitantes, com 110 edificações, na sua maioria em madeira, graças à abundante extração do material na região (Funfgelt, 2004).

Com a emancipação de Erechim, conforme afirma Menegati (2006), e com o fim da I Guerra Mundial, inúmeros médicos italianos passaram a imigrar para o mais novo município gaúcho. Dentre estes há, segundo Menegati (2006) e Fernandes (2010?), o Dr. Frederico de Marco, em 1921; o Dr. Cândido Villas Boas, em 1922; o Dr. Mário Villanova, em 1924; o Dr. João Kleist, em 1930, e o Dr. Nino Chinaglia, em 1931.

É junto com o Dr. Chinaglia que desembarca Mário Corradi, o dono do primeiro estabelecimento farmacêutico de Erechim, a Pharmácia Italiana. Mário Corradi nasceu na Itália, em Cremona, no dia 09 de agosto de 1896, filho de Luigi e Adele Corradi (Corradi, 2021).

Na Itália, trabalhou como crupiê, o responsável pelo controle das mesas de jogos em cassinos, até deflagrar a I Guerra Mundial. No último ano de faculdade, que realizava em Milão, foi convocado para a guerra e, por causa desta, tornou-se prisioneiro do Império Austro-Húngaro, libertado em operações de troca de prisioneiros. Após, foi trabalhar no Cassino Monte Carlo, em que juntou economias para, em 1921, imigrar ao Brasil, junto com seu colega de



faculdade, Francisco Chinaglia. A chegada dos dois se dá no porto de Santos, onde encontram um amigo de Cremona que lhes relata a existência de uma nova região no país, de clima semelhante a cidade natal da dupla. A região era o município de Encantado, no estado do Rio Grande do Sul (Dill, 2019; Corradi, 2021). No município de Encantado, ficaram trabalhando num hospital por um ano e, em 1922, os dois migram, novamente, com destino à Boa Vista do Erechim (Dill, 2019).

No novo território, ambos foram expoentes nas questões relacionadas à saúde de Erechim. Chinaglia e Corradi, junto de Arcangelo Lo Bosco, fundaram o primeiro hospital do município, em 1922, o Hospital Santo Antônio (Corradi, 2021).

Coube ao segundo, contudo, a organização e instalação da primeira farmácia, em Erechim. A Pharmacia Italiana funcionava ao lado do Hospital Santo Antônio (Figura 2). Ambas as construções, em madeira, estavam localizadas em frente à Estação Ferroviária, na rua Joaquim Brasil Cabral (Corradi, 2021).

**Figura 2** - Hospital Santo Antônio e Pharmacia Italiana na década de 20 do século passado.



Fonte: Fernandes [2010]

Conforme relatos de Giorgio Corradi, sobrinho de Mário Corradi, a farmácia possuía “medicamentos muito bem sortidos, pois tinha tudo o que era comercializado no Brasil na época” (Corradi, 2021). Com a prosperidade do negócio, Mário contata seu irmão mais novo, Giovanni Corradi, a fim de que este buscasse formação em técnico farmacêutico, ainda na Itália e, posteriormente, viesse ao país, e cuidasse do estabelecimento (Dill, 2019). Giovanni,



conhecido como João, chega em Erechim, em 1928, e toma conta da farmácia por mais de 40 anos (Corradi, 2021).

Em novembro de 1931, ocorre o primeiro de uma sequência de três incêndios, no centro de Erechim. O primeiro iniciou-se em uma sessão cinematográfica e destruiu doze casas, residenciais e comerciais, na quadra próxima à Estação Ferroviária. Sete meses depois, o segundo incêndio queimou mais 11 edifícios de madeira. E, o terceiro e último incêndio, em março de 1933, de menor proporção, destruiu cinco edificações (Funfgelt, 2004). A Pharmacia Italiana, foi um dos estabelecimentos atingidos por esses incidentes, junto do Hospital Santo Antônio, ao seu lado. Após a perda do antigo estabelecimento, Mário Corradi decide construir uma nova farmácia, em alvenaria, com dois pisos, na Avenida Maurício Cardoso, nº 425 (Corradi, 2021).

Por muito tempo, a farmácia foi denominada Pharmacia Italiana; entretanto, por conta da II Guerra Mundial, e o envolvimento italiano com ideias fascistas e, conseqüente repressão aos ideais ou manifestações, semelhantes ou próximas da Itália no Brasil, os donos são obrigados a mudar a denominação desta, passando a chamar de Farmácia Corradi (Corradi, 2021).

Além da venda de medicamentos, a farmácia contava com uma ótica, configurada como “pequena ótica”, em manuscritos de Giorgio Corradi (2021). Este cita que a ótica funcionava em um pequeno setor na farmácia e, ao chegar um cliente com algum problema visual, os donos abriam uma caixa em madeira, com um conjunto de lentes (Figura 4), de diferentes graus, e disponibilizavam ao indivíduo, que ia “provando” cada lente, até encontrar a que melhor resolvia seu problema de visão. Depois das lentes escolhidas, o cliente provava uma das armações disponíveis no estabelecimento e saía com um óculos novo.

**Figura 4** - Maleta com 114 lentes e armação de prova, do século XX



Fonte: Mercador - Comércio de Objetos Antigos.

Algum tempo depois, Darvil Faraon passa a ser sócio da farmácia. Por ser bioquímico, ele organiza um laboratório de análises, o primeiro de Erechim, junto da farmácia, que passou a ser denominada Farmácia de Corradi e Faraon (Corradi, 2021).

Conforme depoimentos de Giorgio, a farmácia permaneceu aberta até os primeiros anos da década de 60, do século passado, quando os sócios resolveram se aposentar por idade, e encerrar as atividades do estabelecimento. Com o posterior falecimento dos tios Mário e Giovanni (João), Giorgio vende a farmácia e o prédio construído, repassando o valor aos familiares, que permaneciam na Itália. A farmácia foi comprada por Claudio Czarnobai, que, também, comprou outras farmácias na cidade, fundando uma rede de farmácias chamada “Diana”. Entretanto, o negócio de Czarnobai não prosperou, e novos compradores adquirem a rede Diana, a denominando de “Farmácias Erechim”, estabelecimento ainda presente na cidade (Corradi, 2021).

## **Conclusões**

As preparações mágicas com rituais envolvendo rezas e crenças, gradativamente, cederam espaço ao boticário e sua maleta, que continha o necessário para preparar o medicamento prescrito pelo médico. Séculos depois, a farmácia torna-se centro das atividades relacionadas à saúde. Como descrito, a Pharmacia Italiana não possuía, unicamente, a função de dispensar medicações, mas, sim, realizava atividades de um estabelecimento que abrangia cuidados multidimensionais em relação à saúde de seus clientes, com a pequena óptica e com o laboratório de análises. Uma informação importante, obtida por meio deste estudo, diz



respeito ao cuidado com que Mário Corradi, fundador da primeira farmácia da cidade de Erechim, teve, ao solicitar que seu irmão, Giovanni Corradi, buscasse formação técnica na Itália, antes de vir ao Brasil, para assumir o estabelecimento farmacêutico. Gradualmente, as farmácias de Erechim seguiram a trajetória natural dos estabelecimentos farmacêuticos, tornando-se, na atualidade, empresas, com foco na dispensação de medicamentos a preços acessíveis.

## Referências

AGUIAR, António Hipólito de. **Medicamentos, que realidade?** Passado, Presente e Futuro. Climepsi Editores, 2004.

BRASIL. Decreto n. 2.055, de 19 de dezembro de 1857. Estabelece as condições com que aos pharmaceuticos não habilitados se ha de conceder licença para continuarem a ter abertas as boticas existentes antes da publicação do Regulamento annexo ao Decreto N° 828 de 29 de setembro de 1851. **Lex:** Coleção de Leis do Brasil - 1857, p. 496, v. 18.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO CEARÁ. **História.** [20--?]. Disponível em: <https://crfce.org.br/farmacutico/conheca-sua-profissao/atribuicoes-e-esclarecimentos/#:~:text=Com%20o%20tempo%2C%20a%20botica,desenvolvimento%20da%20antibioticoterapia%20e%20imunoterapia>. Acesso: 25 ago. 2023.

COREZOLLA, Fernanda Costa. **A construção de um grupo profissional:** os farmacêuticos no Rio Grande do Sul. 1996. 125f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grandes do Sul, Porto Alegre, 1996.

ERECHIM. BIBLIOTECA CENTRAL URI. Seção de manuscritos - Escritos sobre a cidade de Erechim, RS por Giorgio Corradi. Erechim, 2021. (manuscr.) Arquivo Geral.

DIAS, José Pedro Sousa. **A farmácia e a história:** uma introdução à história da farmácia, da farmacologia e da terapêutica. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, 2005.

DIEZ DEL CORRAL, Florentina Santos; SOUZA, Mirabeau Levi Alves de; NEGRÃO, Odulia Leboreiro. **Do boticário ao farmacêutico:** o ensino de farmácia na Bahia de 1815 a 1949. Salvador: EDUFBA, 2009. 188 p.

DILL, João Francisco Campello. **100 razões para viver sem medo de morrer:** Uma breve história sobre os 100 anos de Erechim. Erechim: [s. n.], 2019.

FUNFGELT, Karla. **História da Paisagem e Evolução Urbana da Cidade de Erechim - RS.** 2004. 128f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.



FERNANDES, Tania Maria. Boticas, indústrias farmacêuticas e grupos de pesquisa em plantas medicinais: origens no Brasil. In: **Plantas medicinais: memória da ciência no Brasil** [online]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2004, pp. 27-76.

FERNANDES, Paulo Dias. **Álbum fotográfico da saúde de Erechim**. Erechim: IJD, [2010?].

LEITE, Serafim. **Artes e ofícios dos Jesuítas no Brasil (1549-1760)**. Lisboa: Brotéria, 1953.  
MENEGATI, Alcides José. A saúde em Erechim. **Jornal Brasileiro da Indústria e Comércio – Edição especial**, Erechim, 30 abr. 2006

MORETTO, Lauro D. **Sindusfarma: 80 anos – Guardião da História da Indústria Farmacêutica no Brasil**. 1. ed. São Paulo: Sindusfarma, 2013.

NUNES, Magda Villanova. **Memória Científica: Patrimônio tecnológico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. 2013. 113 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2013.

PEREIRA, Mariana Linhares; NASCIMENTO, Mariana Martins Gonzaga do. Das boticas aos cuidados farmacêuticos: perspectivas do profissional farmacêutico. **Revista Brasileira de Farmácia**, n. 92, p. 245 - 252, 2011. Disponível em: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/380717/mod\\_folder/content/0/Das\\_boticas\\_ao\\_cuidado\\_farmacologico.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/380717/mod_folder/content/0/Das_boticas_ao_cuidado_farmacologico.pdf). Acesso: 20 set. 2023.

PITA, João Rui. **História da farmácia**. 2 ed. Coimbra: Minerva, 2000.



## **AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE ANEMIA PERNICIOSA EM UMA INSTITUIÇÃO DE REPOUSO NO MUNICÍPIO DE ERECHIM, RS**

**Ethiene Prigol do Amarante<sup>1</sup>; Tatiane Baratto<sup>2</sup>; Mariluce da Rocha Jaskuksli<sup>3</sup>;  
Helissara Silveira Diefenthaeler<sup>4</sup>; Alexandre Umpierrez Amaral<sup>5</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmica de Biomedicina. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus de Erechim, departamento de ciências da saúde, ethiene.p.1@gmail.com

<sup>2</sup> Farmacêutica

<sup>3</sup> Professora, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Câmpus de Erechim, departamento de ciências da saúde

<sup>4</sup> Professora, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Câmpus de Erechim, departamento de ciências da saúde

<sup>5</sup> Professor, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Câmpus de Erechim, departamento de ciências da saúde

<sup>6</sup> Professor, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Câmpus de Erechim, departamento de ciências da saúde

### **RESUMO**

A anemia é uma doença na qual o corpo não tem glóbulos vermelhos saudáveis para fornecer oxigênio para os tecidos do corpo. A anemia perniciosa ou anemia de Addison-Biermer é um transtorno autoimune onde ocorre uma inflamação crônica da mucosa gástrica, conduzindo a sua atrofia e a uma diminuição da secreção de ácido e de fator intrínseco. É a anemia megaloblástica mais frequente na população maior de 65 anos. Foram avaliados os hemogramas 109 pacientes residentes na Sociedade Beneficente Jacinto Godoy de Erechim, RS, que fazem parte de Projetos de Extensão da URI – Câmpus de Erechim, realizados no período de 2009 a 2012. Este estudo verificou que 75% dos casos em que foram realizados exames de vitamina B12, vieram a confirmar a suspeita de anemia perniciosa, sendo 66,6% do sexo masculino e 33,3% do sexo feminino.

**Palavras-chave:** anemia perniciosa; hemogramas; índice hematimétrico (VCM); vitamina B12.

### **Introdução**

A anemia perniciosa (PA) é uma anemia macrocítica devido a deficiência de vitamina B12 (cobalamina), a qual, por sua vez, é o resultado de uma deficiência do fator intrínseco, uma proteína que se liga avidamente a dieta de vitamina B12 e promove o seu transporte para o íleo terminal de absorção (RODRÍGUEZ DE SANTIAGO *et al.*; 2015).

Denomina-se anemia perniciosa a anemia megaloblástica que aparece no curso de uma gastrite crônica atrófica, enfermidade de origem auto-inmune que ocasiona destruição das células parietais gástricas, o que produz uma diminuição da síntese de fator intrínseco e por tanto carência na absorção de vitamina B12, sendo a causa mais frequente de anemia por déficit de B12 (ROMERO JM *et al.*; 1999).

É um dos fatores relacionados epidemiologicamente ao desenvolvimento de carcinoma

gástrico. A anemia perniciosa é uma anemia macrocítica megaloblástica causada por uma deficiência de vitamina B12. Mais comumente, a deficiência de vitaminas é secundária a uma falta do fator intrínseco, uma glicoproteína no suco gástrico que é necessária para a absorção da vitamina B12 na dieta. Como fatores de risco temos história de distúrbios endócrinos autoimunes, antecedentes familiares de anemia perniciosa (ALMEIDA, 2010).

A macrocitose é definida por um volume corpuscular médio (VCM) das hemácias maior de 100 femtolitros (fl) em adultos, se detecta em aproximadamente 2-6% da população, especialmente em idosos (CHRISTENSEN *et al.*, 2008; SANZ, CARRERAS, 2008).

Com exceção dos vegetarianos estritos, o déficit nutricional de vitamina B12 é raro, e a maioria dos casos são decorrentes de problemas de absorção (BATLLE *et al.*, 2012).

O diagnóstico deve ser precoce, pois a clínica neurológica é geralmente irreversível e intensa em casos tardios de detecção (TEFFERI, 2003; SNOW, 1999; BÄCHLI, 1999).

A anemia permanece não detectada em muitas pessoas e os sintomas podem ser vagos. O mais comum é a sensação de fraqueza ou fadiga. Falta de ar é relatada em casos mais severos. Muitos casos de anemia severa incitam uma resposta compensatória na qual o trabalho cardíaco é bem aumentado levando a palpitações e transpiração; esse processo pode ocasionar falha cardíaca em idosos. Palidez somente é notável em casos de anemia severa, e desta forma não é um sintoma confiável. Os pacientes também podem apresentar diarreia, língua lisa, adormecimento e formigamento dos pés e mãos (parestesia) e icterícia. Os sintomas de anemia perniciosa incluem fraqueza, palidez de cera, língua lisa e brilhante, distúrbios gastrointestinais e problemas neurológicos. Pode atingir um ponto muito grave antes de ser diagnosticada, porque vai aumentando com o tempo. Se houver danos neurológicos, serão irreversíveis; se não for tratada, mata (ALMEIDA, 2010).

O prognóstico é excelente com tratamento, devendo ser realizada uma gastroscopia entre três e quatro anos, devido à alta incidência de adenocarcinoma gástrico nestes pacientes. É importante destacar que a degeneração neurológica combinada não retrocede com o tratamento, somente se evita sua progressão (PÉREZ *et al.*, 2008).

Neste contexto, esse trabalho tem como objetivo realizar a avaliação da prevalência de anemia perniciosa em uma instituição de repouso no município de Erechim, RS.

## Material e Métodos

No período de março a abril de 2013 foi realizado o levantamento dos dados dos hemogramas de pacientes residentes na Sociedade Beneficente Jacinto Godoy de Erechim, RS,



que fazem parte de Projetos de Extensão da URI – Câmpus de Erechim.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Bioética da URI – Câmpus de Erechim sob o número do CAAE: 09921912.4.0000.5351. Foram solicitadas, junto ao Laboratório Universitário da URI – Câmpus de Erechim, cópias dos hemogramas realizados nestes pacientes, durante o período de 2009 à 2012.

Através de uma pesquisa retrospectiva, os hemogramas foram analisados, observando-se os índices hematimétricos, onde o principal índice analisado foi o VCM (volume corpuscular médio), sendo este igual em homens e mulheres adultos sadios ( $VCM = 89 \pm 9\text{fl}$ ).

Após este levantamento inicial, foi realizada uma nova colheita de sangue, nos pacientes que apresentaram VCM acima dos valores de referência, sendo também preenchidos os termos de consentimento (Anexos 1 e 2). Este procedimento foi realizado buscando a confirmação do índice hematimétrico (VCM) acima dos valores de referência para, posteriormente, serem dosados os níveis séricos de vitamina B12.

A colheita de sangue foi realizada por punção venosa, onde 5mL foram colocados em tubo com EDTA para a realização do hemograma e 5mL em tubo sem anticoagulante para a realização da dosagem de vitamina B12. As colheitas foram realizadas por um profissional habilitado para este fim, mediante cuidados de assepsia, havendo um pequeno desconforto ao participante devido à punção venosa.

Posteriormente à coleta, o material foi encaminhado ao Laboratório Universitário da URI –Campus de Erechim, onde foram realizados os hemogramas pelo método padrão no sistema automatizado ABX micros 60®-18 parâmetros por impedância e supervisionado pelo professor orientador. Nos casos analisados, em que foram confirmados alteração do VCM, foram dosados os níveis séricos de vitamina B12, analisados no laboratório Alvaro de Cascavel PR., através do método padronizado de quimioluminescência. A amostra enviada para realização de dosagem de vitamina B12 foi de soro refrigerado no volume de 1,0mL.

## **Resultados**

Foram analisados hemogramas de 109 pacientes, sendo que alguns destes realizaram o exame mais de uma vez, conforme solicitação do responsável pela instituição. O total de hemogramas analisados está descrito na Tabela 1.



**Tabela 1** - Total de hemogramas analisados no estudo.

Ano	Número de hemogramas realizados
2009	100
2010	66
2011	49
2012	28
Total	243

**Fonte:** O autor.

Após a análise dos exames, foram pré-selecionados 6 pacientes com VCM (volume corpuscular médio) acima dos valores de referência. Destes, 2 vieram à óbito e somente 4 puderam realizar nova colheita sanguínea para realização de novo hemograma.

Posteriormente, as amostras de soro destes pacientes foram encaminhadas ao laboratório Alvaro de Cascavel PR., para realização de dosagem de vitamina B12, através do método padronizado de quimioluminescência. Os resultados dos pacientes 1 a 4 estão descritos na Tabela 2, respectivamente.

**Tabela 2** - Resultado dos exames de Vitamina B12.

	Pacientes
Amostra	Soro
Método	Quimioluminescência
Valores de referência	210,0 - 980,0 pg/mL
Resultados	176,0 pg/mL
	185,0 pg/mL
	192,0 pg/mL
	308,0 pg/mL

**Fonte:** O autor

## **Discussão**

As anemias megaloblásticas constituem um subgrupo de anemias carenciais em que a formação de glóbulos vermelhos é perturbada por uma deficiência de um ou vários fatores maturação, como a vitamina B12 ou folato (PAZ; CANALES; NAVARRO, 2006).

A anemia por deficiência de vitamina B12 é uma contagem baixa de glóbulos vermelhos devido à falta desta vitamina. A anemia é uma condição na qual o corpo não tem glóbulos vermelhos suficientes saudáveis para fornecer oxigênio aos tecidos do corpo (ANTONY,



2011).

O organismo necessita de vitamina B12 para produzir glóbulos vermelhos. A forma de proporcionar vitamina B12 para as células é através do consumo de alimentos que contêm vitamina B12, como carnes, aves, frutos do mar, ovos e produtos lácteos. Porém, além de consumir alimentos que contêm vitamina B12, o organismo precisa absorver quantidade suficiente desta vitamina. Isto ocorre por meio da proteína chamada fator intrínseco, secretada pelas células do estômago. Segundo Lindenbaum *et al.*, (1990), os níveis séricos de vitamina B12 encontram-se normais numa significativa minoria de pacientes com deficiência desta vitamina.

Carmel *et al.*, (2003), preconizam que, quando presentes os sintomas clínicos da deficiência, em 97% dos casos os níveis de vitamina B12 estão abaixo dos valores de referência ( $< 200\text{pg/mL}$ ;  $< 148\text{pg/mL}$ ), demonstrando que este teste ainda encontra utilidade quando aplicado a pacientes sintomáticos. De acordo com Gaskell *et al.*, (2008), em estudos realizados, tal como definido pela OMS, a anemia é mais comum em pessoas mais velhas, afetando uma a cada 7 ou 8 pessoas com idade superior a 65 anos. Em lares de idosos, ou em idosos atendidos em hospitais, a anemia é ainda mais comum, afetando uma pessoa em duas. Segundo dois estudos de Lee; Herbert (1999); Pruthi, Tefferi (1994), a anemia perniciosa é uma das mais frequentes em idosos (20% - 50%). Este estudo verificou que 75% dos casos em que foram realizados exames de vitamina B12, vieram a confirmar a suspeita de anemia perniciosa, sendo 66,6% do sexo masculino e 33,3% do sexo feminino. Flicker e colaboradores, em 2004, avaliaram os níveis de B12, homocisteína e folato em 299 homens com 75 anos ou mais e em 273 mulheres com 70 anos ou mais, na cidade de Perth, Austrália. A deficiência de vitamina B12 foi diagnosticada em 14% dos homens e em 6% das mulheres.

Johnson e colaboradores (2003), ao investigarem a frequência de hiperhomocisteinemia e de deficiência de vitamina B12 em idosos, verificaram que, dos 103 pacientes avaliados, 24 (23,3%) apresentavam níveis séricos de vitamina B12 inferiores a 258 pg/mL.

Neste estudo, para diagnóstico de deficiência de vitamina B12, foi avaliado o VCM acima dos valores de referência, ( $\text{VCM} = 89 \pm 9\text{fl}$ ). Nos estudos de Thompson *et al.*, (1989), avaliaram a sensibilidade e a especificidade da amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW), do volume corpuscular médio (VCM) e da hipersegmentação de neutrófilos para diagnóstico de deficiência de vitamina B12. No estudo, foram avaliados 515 pacientes, sendo que, em 61 deles, o nível de B12 foi inferior a 200 pg/mL. Destes, 43 foram diagnosticados como portadores de deficiência de vitamina B12. A hipersegmentação de neutrófilos exibiu



91% de sensibilidade; o VCM maior que 95fl teve sensibilidade de 62%; e o RDW maior que 15 teve 54% de sensibilidade para detectar deficiência de vitamina B12. Ainda, de acordo com Lindenbaum *et al.*, (1990), estudos epidemiológicos mostram uma prevalência de deficiência cobalamina de cerca de 20% (entre 5% e 60%, dependendo da definição de deficiência de cobalamina utilizada no estudo) na população geral dos países industrializados. Outros estudos demonstram a prevalência de 12% entre os idosos que vivem na comunidade. Os estudos de Pautas, *et. al.*, (1999); Van Asselt *et al.*, (2000), com foco em idosos, principalmente aqueles que residem em instituições ou que estão doentes, têm sugerido a maior prevalência: 30% - 40%. Nem sempre é fácil saber se um paciente sofre de deficiência de vitamina B12 ou não. Os pacientes com deficiência de vitamina B12 e com uma absorção normal, como os vegetarianos, somente necessitam de um suplemento diário na forma de uma pílula de vitamina contendo pelo menos 6mcg de vitamina B12 (BOR *et al.*, 2006). Os pacientes com uma causa irreversível de deficiência de vitamina B12 são destinados ao tratamento ao longo da vida com doses de vitamina B12. Em casos de anemia perniciosa, o trat cobalamina deve ser mantido pelo resto da vida do indivíduo. Também pode ser feito um esquema terapêutico por via oral de 1000µg 125 e 500 µg/dia podem ser administradas-absorção em (ANDRES *et al.*, 2004).

## **Conclusões**

Baseado nos resultados do estudo realizado, podemos concluir que a prevalência de anemia perniciosa na instituição analisada foi confirmada em 75% dos casos pesquisados, tendo como referência a análise do VCM dos hemogramas e avaliação dos níveis séricos de vitamina B12. O envelhecimento, apesar de ser um processo natural, submete o organismo a diversas alterações anatômicas e funcionais, com repercussões nas condições de saúde e nutrição. Muitas dessas mudanças são progressivas, ocasionando efetivas reduções na capacidade funcional, desde a sensibilidade para os gostos primários até os processos metabólicos do organismo.

Sugere-se que novos estudos a respeito deste tema sejam realizados a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida a estes pacientes, pois o maior desafio no século XXI será cuidar de uma população de mais de 32 milhões de idosos, a maioria com nível socioeconômico e educacional baixos e uma alta prevalência de doenças crônicas e incapacitantes.



## Referências

ALEGRE, Sarah Monte; CARVALHO, Olga Maria Fernandes de. Anemias. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, 66(8): 229-237, ago. 2009.

ALMEIDA, J. R. M. **Anemias**: São Paulo, 2010.

ANDRÉS, E.; LOUKILI, N. H.; NOEL, E., *et al.* Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. **Canadian Medical Association Journal**, 2004;171:251-9.

ANNIBALE, B.; LAHNER, E.; FAVE, G. D. Diagnosis and management of pernicious anemia. **Current Gastroenterology Reports**, 2012;13(6):518-24.

ANTONY, A. C. **Megaloblastic anemias**. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 167. Acesso em: 28/04/2013.

BÄCHLI, E.; FEHR, J. Diagnosis of vitamin **Schweizerische Medizinische Wochenschrift**, 1999;129(23):861-72.

BARBOSA, Diana L; ARRUDA Ilma K. G.; DINIZ Alcides S. Prevalência e caracterização da anemia em idosos do Programa de Saúde da Família. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São José do Rio Preto, v. 28, n. 4, 2006.

BATLLE, A.; GAISÁN, C. M.; VILLAMBROSIA, S. G.; INSUNZA, A. **Macrocytosis y anemias macrocíticas**. España. **Medicine**, 2012;11(20):1193-1201.

BOLOMAN, Z. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center prospective randomized open-label study. **Clinical Therapeutics**, 2003;936:3124--34.

BOR, M. V.; LYDEKING-OLSEN, E.; MOLLER, J.; NEXO, E. A daily intake of approximately 6 microg vitamin B-12 appears to saturate all the vitamin B-12-related variables in Danish postmenopausal women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 2006;83:52-8.

CALVO-ROMERO, J. M.; MAGRO, Ledesma, D.; ARREBOLA, Garcia, J. D.; ROMERO, Requena, J.; RAMOS, Salado, J. L. Anemia perniciosa y otras anemias megaloblasticas. **Anales de Medicina Interna**, 1999; 16: 626-629.

CARMEL, R. *et al.* Update on cobalamin, folate, and homocysteine. **Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)**, 2003, p. 62-81.

CHRISTENSEN, R. D.; JOPLING, J.; HENRY, E.; WIEDMEIER, S. E. The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12.000 patients in a multihospital health care system. **Journal of Perinatology**, 2008; 28(1):24-8.

CLIQUET, Marcelo Gil. Anemia no idoso. **Lilacs**, São Paulo, fev. 2009.

FAILACE, Renato. **Hemograma**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.



FLICKER, A. L.; VASIKARAN, D. S.; THOMAS, J., *et al.* Homocysteine and vitamin status in older people in Perth. **Medical Journal da Austrália**, 2004;180:539-40.

FUTTERLEIB, Alexandre; CHERUBINI, Karen. Importância da vitamina B12 na avaliação clínica do paciente idoso. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 1, jan./mar. 2005.

HOFFBRAND, A Victor; PETTIT, John E. **Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole, 2001.

JOHNSON, M.A.; HAWTHORNE, N. A.; BRACKETT, W. R. *et al.* Hiperhomocysteinemia and vitamin B-12 deficiency in elderly using Title IIIc nutrition services. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 2003;77:211-20.

KATTENBACH, G. Early response to oral cobalamin therapy in older patients with vitamin B12 deficiency. **Annales de Médecine Interne**, Paris, 2003;154:91-5.

LANE, L.; ROJAS-FERNÁNDEZ, C. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. **The Annals of Pharmacotherapy**, 2002;36:1268-72.

LEE, G. R.; HERBERT, V. Pernicious anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. **Wintrobe's clinical**. 10.ed. Philadelphia: **hematolo** Williams and Wilkins, 1999. p. 941-78.

LEE, Richard G.; BITHELL, Thomas C.; FOERSTER, John; ATHENS, John W.; LUKENS, John N. **Hematologia Clínica**. São Paulo: Manole, 1998.

LINDENBAUM, J. *et al.* Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. **American Journal of Hematology**, v. 34, n. 2, p. 99-107, 1990.

MASNOU, Helena; DOMÈNECH, Eugeni; LIAVAT, Mercè Navarro; ZABANA, Yamile; MAÑOSA, Míriam; PLANELLA, Esther García; GASSULL, Miguel A. Pernicious anaemia in triplets. A case report an literature review. Department of **Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol**, Badalona, Barcelona, Spain, 2007.

PANIZ, Clóvis; GROTTTO, Denise; SCHMITT, Gabriela Cristina; VALENTINI, Juliana; SCHOTT, Karen Lílian; POMBLUM, Valdeci Juarez; GARCIA, Solange Cristina. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, 2005.

PAUTAS, E.; CHÉRIN, P.; DE JAEGER, C.; GODEAU, P. Carence en vitamine B12 chez lesujet âgé. **La Presse Médicale** ,1999;28:1767-70.

PAZA, R.; CANALES, M. A.; HERNÁNDEZ-NAVARRO, F. **Anemia megaloblástica**. *Medicina Clínica*, Barcelona, 2006;127(5):185-8.

PÉREZ, F. L.; POLLMAR, I. R.; ARIAS, R. P.; NAVARRO, F. H. Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas. Madrid. **Medicine**, 2008;10(20):1326-33.

PRUTHI, R.K.; TEFFERI, A. Pernicious anemia revisited. **Mayo Clinic Proceedings**,



1994;69:144-50.

RABUÑAL, R. R.; MONTE, S.; PEÑA, Z. M.; BAL A. M.; GÓMEZ, G. A. ¿Debemos utilizar la vía oral como primera opción para el tratamiento del déficit de vitamina B12? **Revista Clínica Espanola**, 2007;207:179-82.

RODRÍGUEZ DE SANTIAGO, E. *et al.* Pernicious anemia. From past to present. **Revista Clínica Espanola**, v. 215, n. 5, p. 276-284, 2015.

SANZ, M.; CARRERAS, E. **Manual práctico de hematología clínica**. Capítulo 1.4. 3. ed. Barcelona: Escofet Zamora, 2008.

SNOW, C. F. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. **Archives of Internal Medicine**, 1999;159(12):1289-98.

TEFFERI A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. **Mayo Clinic Proceedings**, 2003; 78(10):1274-80.

THOMPSON, W.G.; CASSINO, C.; BABITZ, L., *et al.* Hypersegmented neutrophils and vitamin B12 deficiency. Hypersegmentation in B12 deficiency. **Acta Haematologica**, 1989;81:186-91.

VAN ASSELT, D.Z.; BLOM, H.J.; ZUIDERENT, R.; WEVERS, R.A.; JAKOBS, C.; VAN DEN BROEK, W.J., *et al.* Clinical significance of low cobalamin levels in older hospital patients. **Netherlands Journal of Medicine**, 2000;57:41-9.

VASCONCELLOS, Luiz Felipe Rocha; CORRÊA, Rosalie Branco; CHIMELLI, Leila; NASCIMENTO, Fernanda; FONSECA, Adriane Baptista; NAGEL, Janaina; NOVIS, Sergio Augusto Pereira; VINCENT, Maurice. Mielopatia por deficiência de vitamina B12 apresentando-se como mielite transversa. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, vol.60 n.1, mar. 2002.

VIDAL-ALABALL, J.; BUTLER, C.C.; CANNINGS-JOHN, R.; GORINGE, A.; HOOD, K.A.; MCDOWELL, I., *et al.* **Administración oral versus intramuscular de vitamina B12 para el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12**. En: La Biblioteca Cochrane Plus. Oxford: Update Software Ltd; 2008.

VIEIRA, Nuno; VERA, Javier Rodríguez; AREZ, Luísa; TOMÉ, Rui. Síndrome depressiva como apresentação de uma Anemia Perniciosa. **Medicina Interna**, v. 11, n. 1, 2004.

WINTROBE, M. M.; LEE, G. R.; BOGGS, D. R.; BITHELL, T. C.; FOERSTER, J.; ATENAS, J. W.; LUKENS, J. N. **Anemias megaloblástica e macrocítica nonmegaloblastic**. In: Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, Bithell TC, Foerster J, et al, editors. *Hematologia Clínica*. 8. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1981. pp 559-604.



## **AVALIAÇÃO DO RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**Valentina de Aguiar Pedott<sup>1</sup>; Amanda Locatelli Peron<sup>2</sup>; Mariluce da Rocha Jaskulski<sup>2</sup>;  
Silvane Souza Roman<sup>2</sup>; Camila Caetano Solek<sup>2</sup>; Alexandre Umpierrez Amaral<sup>2</sup>; Luiz  
Carlos Cichota<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup>Graduanda do curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, Brasil. *E-mail:* valentinapedott@hotmail.com.

<sup>2</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus Erechim

### **RESUMO**

As doenças cardiovasculares representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, constituindo um desafio significativo para a saúde pública no Brasil e em diversas nações. Essas enfermidades não apenas impactam a qualidade de vida, mas também incapacitam indivíduos em plena idade adulta. No entanto, a eficácia das medidas preventivas depende da criação de um ambiente que promova um estilo de vida saudável e acessível a toda a população. Dentre os fatores de risco amplamente reconhecidos na literatura, destacam-se o perfil lipídico desfavorável e hábitos de vida pouco saudáveis como os principais determinantes da ocorrência de doenças cardiovasculares. O objetivo deste estudo é avaliar a prevalência desses fatores de risco. Para alcançar tal objetivo, realizou-se uma busca sistemática em diversas bases de dados, incluindo PubMed, Embase, Science Direct e Google Acadêmico. Os resultados revelam que o perfil lipídico desfavorável e os hábitos de vida prejudiciais estão associados a um alto risco de doença cardiovascular. À medida que a expectativa de vida aumenta, observa-se um aumento desta prevalência. Mudanças nos padrões alimentares e o aumento do sedentarismo contribuíram para uma crescente epidemia de doenças crônicas, incluindo obesidade, diabetes mellitus e hipertensão arterial, condições frequentemente relacionadas a alterações lipídicas, hipercoagulabilidade e um maior risco de doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** doenças cardiovasculares; fatores de risco; perfil lipídico.

### **Introdução**

As doenças cardiovasculares constituem uma das principais causas de mortalidade no Brasil e no mundo, sendo assim considerado um grande problema de Saúde Pública, incapacitando cidadãos em plena idade adulta. Estima-se que 80% das doenças cardiovasculares podem ser prevenidas e estão relacionadas aos maus hábitos de vida. Embora os hábitos de vida dependam de cada um, apesar da responsabilidade ser individual, a prevenção das doenças cardiovasculares somente terá êxito em um ambiente que toda a população tenha acesso e apoio para desfrutar de um estilo de vida saudável (SANTOS *et al.*, 2001). Entre os fatores de risco descritos na literatura podemos citar o perfil lipídico com uma das principais causas de morbimortalidade da população jovem e adulta.



Dislipidemia é um quadro clínico caracterizado por concentrações anormais de lipídios ou lipoproteínas no sangue. Sabe-se que a dislipidemia é determinada por fatores genéticos e ambientais (DE FRANCA; ALVES; HUTZ, 2004). Evidências acumuladas ao longo de várias décadas, inclusive epidemiológicas, animais, metabólicas e clínicas, demonstraram que níveis elevados de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos estão correlacionados com maior incidência de hiperlipidemia, hipertensão e doença aterosclerótica, (MALTA *et al.*, 2019). Essas doenças ocorrem em consequência da formação de placas de ateroma, que se depositam na parede arterial, podendo obstruir a luz dos vasos sanguíneos e levar à morte.

As doenças cardiovasculares são consideradas importante problema de saúde pública não só no nosso meio, mas em todo o mundo, visto que compõem o principal motivo de morbimortalidade e representam custos elevados em assistência médica a saúde (GOMES *et al.*, 2021).

Mudanças no estilo de vida ao longo do tempo propiciaram a ascensão da transição epidemiológica e nutricional. Esse fenômeno é caracterizado pela redução da desnutrição e o aumento do sobrepeso e obesidade em todas as faixas etárias, sendo relacionado também ao aparecimento das doenças crônicas não transmissíveis, com destaque para as doenças cardiovasculares, que possuem as dislipidemias como principal fator de risco para o seu desenvolvimento (ARAUJO *et al.*, 2022).

A aterosclerose como consequência das dislipidemias, ocorre por meio da formação de placas lipídicas aterogênicas, que são depositadas na parede arterial, podendo causar obstrução do fluxo sanguíneo (DE FRANCA; ALVES; HUTZ, 2004). Essas placas lipídicas podem aparecer na superfície capilar da aorta a partir dos 3 anos de idade e nas coronárias durante a adolescência. Essas alterações no perfil lipídico contribuem para o desenvolvimento da doença arterial coronariana, aterosclerose e hipertensão arterial sistêmica, sendo também secundárias à obesidade, podendo surgir durante a infância e se potencializar durante a vida, de acordo com a combinação de outros fatores, como o estilo de vida, hábitos alimentares e histórico familiar. (SILVA RA *et al.*, 2007).

Diante disso, o objetivo geral do presente estudo foi avaliar a ocorrência de fatores de riscos para doenças cardiovasculares, tendo como objetivos específicos avaliar a influência do perfil lipídico e hábitos de vida inadequados como fatores de risco para doenças cardiovasculares.



## **Material e Métodos**

Este estudo tem como objetivo investigar o perfil de risco para doenças cardiovasculares, com foco na relação entre o perfil lipídico e hábitos de vida inadequados. A hipótese central é que a presença desses fatores está associada a um aumento significativo no risco cardiovascular. A pesquisa foi conduzida por meio de uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Embase, Science Direct, Scielo e Google Acadêmico. Foram considerados artigos publicados no período de 2001 a 2022, desde que abordassem fatores de risco para doenças cardiovasculares. A análise de dados coletados visa identificar tendências e relações entre os fatores em questão, com o objetivo de contribuir para estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares.

## **Resultados e discussão**

### **HDL-colesterol e risco cardiovascular**

O colesterol é um lipídeo (gordura) produzido pelo fígado a partir de alimentos ricos em gordura, e é necessário para o funcionamento normal do corpo, estando presente nas membranas (camadas externas) de todas as células do organismo (LEANÇA *et al.*, 2010).

As partículas de lipoproteína de alta densidade (HDL) são formadas no fígado, na circulação e no intestino. O colesterol livre da HDL, recebido das membranas celulares, é esterificado por ação da Lecitina-Colesterol Aciltransferase. O processo de esterificação do colesterol, que ocorre principalmente nas HDL, é fundamental para sua estabilização e seu transporte no plasma, no centro desta partícula. A HDL transporta o colesterol até o fígado, no qual ela é captada pelos receptores SR-B1 (FERES *et al.*, 2017).

O circuito de transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado é denominado transporte reverso do colesterol. A HDL contribui para a proteção do leito vascular contra a aterogênese, como a remoção de lipídeos oxidados da LDL, a inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio, e a estimulação da liberação de óxido nítrico (XAVIER *et al.*, 2013).

Na população em geral, cerca de 50% da variabilidade nos níveis de HDL-colesterol sucede de causa genética. Também, em indivíduos com predisposição genética à redução do HDL, fatores adquiridos, como a obesidade, definem reduções adicionais (BARREIRA, 2016).

Os acordos no ponto de corte de normalidade do HDL-colesterol eram de 35mg/dl, mas passaram a ser de 40mg/dl (MALTA *et al.*, 2019). Uma vez que os estudos epidemiológicos não demonstram a existência de um limiar de risco entre o HDL-colesterol e o risco coronariano

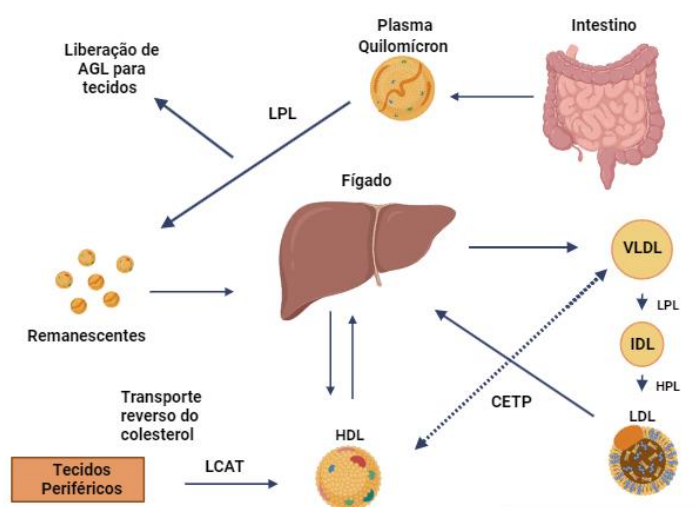
Ineu *et al.*, (2006), qualquer ponto de corte escolhido torna-se arbitrário. Assim, o aumento do ponto de corte significa o reconhecimento de que mesmo acima dos valores previamente aceitos como normais, ainda se encontra indivíduos com risco aumentado.

Os últimos acordos também não diferem entre o ponto de normalidade de homens e mulheres, ainda que se conheça o fato de que estas apresentam valores mais elevados que os primeiros. A escolha de um ponto de corte mais elevado para o sexo feminino teria, como consequência, a elegibilidade de muitas mulheres com baixo risco para o uso de medicamentos hipolipemiantes. De qualquer modo sugere-se mudanças do estilo de vida naquelas com HDL < 50mg/dl (MALTA *et al.*, 2019).

A intervenção medicamentosa objetivando a elevação dos níveis de HDL ainda não é recomendada, devido à escassez de evidências científicas conclusivas e à carência de drogas adequadas. Atualmente, o ácido nicotínico é a droga com maior poder de elevação dos níveis de HDL, estando associada a efeitos colaterais limitantes. O ácido nicotínico age no organismo após sua conversão para nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) no sistema de coenzima NAD. Em dose adequada, reduz o colesterol total, as lipoproteínas de baixa densidade - colesterol e os triglicerídeos. (DE MELLO *et al.*, 2022).

Além das diferenças de tamanho, densidade e composição, as lipoproteínas podem diferenciar-se em relação à modificação *in vivo* por oxidação, glicação ou dessialização. Estas modificações influenciam em seu papel no metabolismo lipídico e no processo aterogênico. Os ciclos exógeno e endógeno, e o transporte reverso de colesterol são apresentados na Figura 1. (FERES *et al.*, 2017).

**Figura 1** - Mecanismos de transporte de lipídeos no organismo.





As lipoproteínas participam de três ciclos básicos de transporte de lipídeos no plasma:

1- Ciclo exógeno, no qual as gorduras são absorvidas no intestino e chegam ao plasma, sob a forma de quilomícrons, e, após degradação pela lipase lipoproteica (LPL), ao fígado ou a tecidos periféricos;

2- Ciclo endógeno, em que as gorduras do fígado se direcionam aos tecidos periféricos; a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) é secretada pelo fígado e, por ação da lipase lipoproteica, transforma-se em lipoproteína de densidade intermediária e, posteriormente, em LDL, a qual carrega os lipídeos, principalmente o colesterol, para os tecidos periféricos;

3- Transporte reverso do colesterol, em que as gorduras, principalmente o colesterol dos tecidos, retorna para o fígado; as HDL nascentes captam colesterol não esterificado dos tecidos periféricos pela ação da lecitina-colesterol aciltransferase, formando as HDL maduras; por meio da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP), ocorre também a transferência de ésteres de colesterol da HDL para outras lipoproteínas, como as VLDL; ácidos graxos livres; HPL: lipase hepática. Segundo LEANÇA *et al.* (2010) a formação da partícula de HDL tem início com a secreção de apolipoproteína A-I (apo A-I) pelo fígado, principalmente, e pelo intestino. A apo A-I adquire colesterol (CL) e fosfolipídeos via receptores ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) no hepatócito, intestino e macrófagos, que exporta lipídeos através da membrana plasmática. Além disso, a hidrólise de quilomícrons e VLDL pela lipoproteína lipase favorece o desprendimento de componentes de superfície dessas lipoproteínas, formando partículas de HDL nascentes ou pré-beta-HDL.

O papel antiaterogênico da partícula de HDL tem sido atribuído a uma série de propriedades, entre elas, suas ações anti-inflamatória, antitrombótica, vasodilatadora e de proteção contra a oxidação das LDLs na parede arterial, evento considerado chave na aterogênese (LEANÇA *et al.*, 2010).

Vários estudos epidemiológicos, entre eles o clássico estudo de Framingham revelam que a concentração de HDL-colesterol é inversamente relacionada à incidência de doença aterosclerótica coronariana (LEANÇA *et al.*, 2010).

### **Triglicerídeos, LDL e risco cardiovascular**

A avaliação de triglicerídeos é determinada por técnica enzimática, e o método é preciso e de baixo custo. Níveis elevados de triglicerídeos se associam frequentemente a baixos níveis de HDL-c e a altos níveis de partículas de LDL pequenas e densas, mas a grande variabilidade biológica dos triglicerídeos é a principal fonte de oscilações nos seus resultados. A análise dos

níveis de triglicerídeos sem jejum prévio fornece informações importantes sobre lipoproteínas remanescentes associadas com risco aumentado de doença coronária (NORDESTGAARD; BENN; SCHNOHR, 2007).

Os triglicerídeos são um fator de risco independente para doenças cardiovasculares e há urgente necessidade de baixar os níveis de triglicerídeos no plasma, diminuindo assim o risco de doenças cardíacas (DAS PRADHAN *et al.*, 2022).

A hipercolesterolemia é a causa direta da aterosclerose, enquanto a hipertrigliceridemia é mais bem vista como um marcador para o aumento do risco de doenças arteriocoronarianas (LUZ *et al.*, 2008).

O Expert Panel of the National Cholesterol Education Program (NCEP) recomenda que, além da análise das histórias clínicas pessoal e familiar, as dosagens de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos sejam realizadas de cinco em cinco anos para a identificação de indivíduos com risco elevado de desenvolver uma doença arterial crônica em indivíduos com mais de 20 anos (XAVIER *et al.*, 2013).

A obesidade, o estresse agudo, a ingestão de álcool, as dietas com alto teor de gordura e doces, a gravidez, a estrogênio-terapia, a terapia de glicocorticoides e um número considerado de doenças (diabetes, pancreatite aguda, síndrome nefrótica, gota e uremia, entre outros) aumentam consideravelmente os níveis de triglicerídeos (LIMA *et al.*, 2019).

Os triglicerídeos têm um papel primário na formação de aterosclerose em se tratando de hipertrigliceridemia. A hipertrigliceridemia é o distúrbio lipídico mais fácil de ser controlado, pois os níveis de triglicerídeos podem ser satisfatoriamente controlados por mudanças nos hábitos de vida, dieta equilibrada, aumento da atividade física e restrição ao álcool. Raramente encontra-se hipertrigliceridemia isolada, pois normalmente é acompanhada por aumento no colesterol total, no LDL-colesterol e diminuição no HDL-colesterol (KOULIS *et al.*, 2014).

### **Classificação laboratorial**

A classificação laboratorial das dislipidemias nesta atualização sofreu modificações, e os valores referenciais e os alvos terapêuticos foram determinados de acordo com o risco cardiovascular individual e com o estado alimentar (FALUDI *et al.*, 2017).

As dislipidemias podem ser classificadas de acordo com a fração lipídica alterada em:

- Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c (LDL-c  $\geq$  160 mg/dL).
- Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicerídeos (TG  $\geq$  150 mg/dL ou  $\geq$  175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum).

- Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c ( $\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$ ) e dos TG ( $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$  ou  $\geq 175 \text{ mg/dL}$ , se a amostra for obtida sem jejum). Se  $\text{TG} \geq 400 \text{ mg/dL}$ , o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c  $\geq 190 \text{ mg/dL}$ .

- HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens  $< 40 \text{ mg/dL}$  e mulheres  $< 50 \text{ mg/dL}$ ) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de triglicerídeos (XAVIER *et al.*, 2013).

Como se sabe, a dislipidemia decorrente do acúmulo de VLDLs e seus remanescentes também é altamente aterogênica. Isso torna bastante difícil separar qual o real papel de HDLs e VLDLs no processo aterosclerótico (SIQUEIRA; ABDALLA; FERREIRA, 2006).

**Tabela 1** - Valores referenciais e de alvo terapêutico\* do perfil lipídico (adultos  $> 20$  anos)

Lipídeos	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol Total	$< 190$	$< 190$	Desejável
HDL-C	$> 40$	$> 40$	Desejável
Triglicerídeos	$< 150$	$< 175$	Desejável
			Categoria de risco
LDL-C	$< 130$	$< 130$	Baixo
	$< 100$	$< 100$	Intermediário
	$< 70$	$< 70$	Alto
	$< 50$	$< 50$	Muito alto
Não-HDL-C	$< 160$	$< 160$	Baixo
	$< 130$	$< 130$	Intermediário
	$< 100$	$< 100$	Alto
	$< 80$	$< 80$	Muito alto

**Fonte:** Consenso Brasileiro para a Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico. (2016).

### Conclusões

Pode-se concluir que os fatores de risco cardiovasculares como sobrepeso, obesidade e sedentarismo são os mais frequentes entre jovens e adultos, estando os mesmos associados ao estilo de vida adotado que corroboram com alterações significativas no perfil lipídico estando assim relacionadas as doenças cardiovasculares.



Sabendo-se que os maiores fatores de risco cardiovasculares encontrados nos estudos, jovens e adultos, são fatores de risco modificáveis, pode-se inferir que haja uma necessidade urgente de implementação de políticas públicas que visem a adoção de medidas preventivas e de controle dos fatores de risco cardiovascular com ênfase nos hábitos alimentares e no nível de atividade física.

A importância da identificação dos fatores de risco para doenças cardiovasculares visa oferecer uma melhor estratégia a fim de prevenir e tratar tais enfermidades, podendo constituir uma ferramenta importante para melhorar a qualidade de vida das pessoas e prevenir a incidência de iatrogenias. Neste sentido, propõe-se a elaboração de um planejamento estratégico, com ações direcionadas aos fatores de maior risco.

## **Referências**

AMERICAN HEART ASSOCIATION *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2006. **Circulation**, v. 113, p. 85-151, 2006.

ARAUJO, Gustavo Baroni *et al.* Relação entre sobrepeso e obesidade e o desenvolvimento ou agravamento de doenças crônicas não transmissíveis em adultos. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e50311225917-e50311225917, 2022.

BARREIRA, Eduarda. Perfil nutricional, atividade física e impacto em marcadores bioquímicos em diabéticos: revisão sistemática da literatura. 2016.

DAS PRADHAN, Aruna *et al.* Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 21, p. 1923-1934, 2022.

DE FRANCA, Everaldo; ALVES, Joao Guilherme Bezerra; HUTZ, Mara H. Apolipoprotein E polymorphism and its association with serum lipid levels in Brazilian children. **Human Biology**, p. 267-275, 2004.

DE MELLO, Palloma Aline *et al.* Interferência de medicamentos na avaliação do perfil lipídico: uma revisão de literatura. **RBAC**, v. 54, n. 1, p. 26-30, 2022.

FALUDI, André Arpad *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017.

FERES, Fausto *et al.* Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 1-81, 2017.

FRANCA E, Alves JGB. Dislipidemia entre Crianças e Adolescentes de Pernambuco. **Arq Bras Cardiol** 87(6):722-727, 2006.



GOMES, Crizian Saar *et al.* Fatores associados às doenças cardiovasculares na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. e210013, 2021.

GOTTLIEB MG, Schwanke CH, Gomes I, Cruz IB. Longevity and aging in Rio Grande do Sul state: a historical, ethnic and morbi-mortality profile of elderly people. **Rev Bras Geriatr Gerontol.** 2011;14(2):365-80.

INEU, Marcelo Lemos *et al.* Manejo da HDL: avanços recentes e perspectivas além da redução de LDL. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 87, p. 788-794, 2006.

KOULIS, Christine *et al.* Protective role for toll-like receptor-9 in the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 34, n. 3, p. 516-525, 2014.

LEANÇA, Camila Canteiro *et al.* HDL: o yin-yang da doença cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, p. 777-784, 2010.

LIMA, Thais Moreira Nascimento *et al.* Capacidade dos índices antropométricos e de obesidade central para identificação de participantes com alto risco cardiovascular em longo prazo na coorte de universidades mineiras (cume). 2019.

LUZ, Protasio Lemos da *et al.* High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease. **Clinics**, v. 63, p. 427-432, 2008.

MALTA, Deborah Carvalho *et al.* Prevalência de colesterol total e frações alterados na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. E190005. SUPL. 2, 2019.

MALTA, Deborah Carvalho *et al.* Prevalência de colesterol total e frações alterados na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. E190005. SUPL. 2, 2019.

NOBRE LN, Lamounier JA, Franceschini SCC. **Sociodemographic, anthropometric and dietary determinants of dyslipidemia in preschoolers.** *J Pediatr* 2013; 89(5):462-469.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. CARDIOVASCULAR DISEASE PROGRAMME; WORLD HEALTH ORGANIZATION. NONCOMMUNICABLE DISEASE; MENTAL HEALTH CLUSTER. **Integrated management of cardiovascular risk.** World Health Organization, 2002.

NORDESTGAARD, Børge G. *et al.* Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. **Jama**, v. 298, n. 3, p. 299-308, 2007.

REUTER EM, Reuter CP, Burgos LT, Reckziegel MB, Nedel FB, Albuquerque IM, Pohl HH, Burgos MS. **Obesidade e hipertensão arterial em escolares de Santa Cruz do Sul – RS, Brasil.** *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(6):666-672.

SANTOS RD; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose **do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.** *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(supl 3):1-48



SILVA RA, Kanaan S, Silva LE, Peralta RHS. **Estudo do perfil lipídico em crianças e jovens do ambulatório pediátrico do Hospital Universitário Antônio Pedro associado ao risco de dislipidemias.** *J Bras Patol Med Lab* 2007; 43(2):95-101.

SIQUEIRA, Antonela FA; ABDALLA, Dulcinéia SP; FERREIRA, Sandra RG. LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 334-343, 2006.

XAVIER, Hermes T. *et al.* V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, p. 1-20, 2013.





## **AValiação DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS EM PROFESSORES DO ENSINO SUPERIOR DE UMA UNIVERSIDADE DA CIDADE DE ERECHIM –RS**

**Jordana Segat Barro<sup>1</sup>; Regina Betoni Prando<sup>2</sup>; Helen Fernanda Saccomori<sup>3</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>4</sup>; Helissara Silveira Diefenthaler<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Farmacêutica. 096754@aluno.uricer.edu.br

<sup>2</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

<sup>3</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

<sup>4</sup> Professor. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

<sup>5</sup> Professora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

### **RESUMO**

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que aproximadamente 121 milhões de pessoas são acometidas pela depressão. Esta doença vem sendo o motivo mais citado quando relacionado ao afastamento do trabalho, além de que seus altos índices acarretam em um problema de saúde pública. A rotina dos professores consiste em uma excessiva carga de trabalho, necessitando esforço, dedicação, velocidade na realização das funções e grande pressão externa. Embora a literatura sobre condições de trabalho e saúde do professor de graduação seja escassa, esta população tem sido alvo de muitas entrevistas, já que o docente é muito suscetível a patologias como a depressão. Geralmente a terapia mais buscada é com medicamentos antidepressivos, sendo que estes estão entre os medicamentos mais prescritos tornando-os a primeira linha no tratamento contra a depressão. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência da utilização de medicamentos antidepressivos em professores de uma Universidade do Norte do Rio Grande do Sul. Trata-se de um modelo de estudo transversal prospectivo, com coleta de dados através de um questionário anônimo. A população em estudo foi composta por todos os professores vinculados ao ensino superior da instituição de modo a envolver todas as áreas de conhecimento. Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética da Universidade sob número 2.470.904. Como resultado da pesquisa tem-se entre os 128 participantes, 20 (15,6%) usavam algum medicamento antidepressivo e 22 faziam psicoterapia. A idade média dos participantes foi 42,2 anos, sendo encontrada uma maior utilização de antidepressivos por mulheres (51,6%) e um maior uso dos medicamentos da classe dos Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina (ISRS). O fator carga horária não foi significativo quando comparado com o uso de antidepressivos. Salienta-se a importância da busca médica para um correto e individual diagnóstico, e posteriormente um farmacêutico para que as dúvidas com relação ao medicamento como, por exemplo, efeitos adversos e interações farmacológicas, sejam esclarecidas ao máximo. Por fim, fazem-se necessários mais estudos sobre esse tema, para que possamos ter realmente uma definição sobre a relação atividade docente e a depressão.

**Palavras-chave:** medicamentos; docentes; antidepressivos.

## **Introdução**

A depressão nos dias de hoje é considerada uma das doenças mais impactantes e está afetando um número cada vez maior de pessoas. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que aproximadamente 121 milhões de pessoas são acometidas pela depressão. Esta doença vem sendo o motivo mais citado quando relacionado ao afastamento do trabalho, além de que seus altos índices acarretam em um problema de saúde pública (CAMARGO, 2007).

Sabe-se que a saúde mental dos professores ainda é pouco estudada, fazendo-se necessário, cada vez mais, o estudo mental da categoria docente. A rotina dos professores consiste em uma excessiva carga de trabalho, necessitando esforço, dedicação, velocidade na realização das funções e grande pressão externa. Como consequência disso, a sala de aula se torna algo desagradável, trazendo problemas físicos e mentais ao invés de ser uma atividade prazerosa (SEGAT; DIEFENTHAERLER, 2013).

A maneira como o professor apresenta suas aulas requer um conhecimento específico do assunto apresentado, saber lidar com comportamentos e desenvolver no aluno um ponto de vista pessoal e intelectual, sendo eles aspectos importantes para as futuras gerações. O profissional passa por um processo de formação pedagógica de dedicação exclusiva, que pode gerar uma exaustão física e psíquica, estresse e ansiedade, ocasionando a procura por ajuda médica com medicamentos e terapias. (SOUZA; NETO FILHO, 2010).

Alguns fatores psicossociais podem gerar sobrecargas físicas e mentais, trazendo prejuízos para a saúde e bem-estar do professor. Para alguns autores, a precarização do trabalho do professor universitário aliado com a desvalorização da imagem do professor, intensidade de exposição, carência de recursos materiais e humanos e aumento do ritmo, são alguns dos fatores que levam a estas consequências (LIMA; LIMA-FILHO, 2009).

Considerando que os fármacos antidepressivos estão entre os medicamentos mais prescritos, tornando-os a primeira linha no tratamento contra a depressão, este trabalho visa pesquisar e analisar a utilização dos mesmos por professores universitários, através de um questionário anônimo, aplicado em uma Universidade do Norte do Rio Grande do Sul.

## **Material e Métodos**

O presente estudo seguiu modelo de estudo transversal prospectivo, sendo a população amostral composta por todos os docentes do ensino superior na URI Erechim, envolvendo todas as áreas. Para a participação no estudo, foi necessário que cada professor aceitasse de forma



voluntária e anônima, mediante Termo de Ciência Para Questionário Anônimo responder a um questionário impresso e sigiloso.

Sendo assim, os questionários respondidos pelos professores foram colocados dentro de uma urna localizada na sala dos professores de cada curso, com duração de uma semana. A urna para guardar os questionários respondidos foi disponibilizada para cada coordenador de curso. Salienta-se que os questionários foram acondicionados na urna pelos próprios professores, com o objetivo de manter o máximo possível de sigilo.

Após o prazo de resposta, foram recolhidas pelos responsáveis pela pesquisa as urnas e posteriormente a realização da análise dos dados através do programa estatístico *SPSS versão 25*.

O presente trabalho foi enviado ao Comitê de Ética da URI – Câmpus de Erechim, e aprovado sob o número 2.470.904

## **Resultados**

Este trabalho contou com a distribuição de 234 questionários para professores de graduação, sendo que destes, 130 retornaram respondidos, obtendo-se uma taxa de resposta de 55,5%. Deste total, 2 foram colocados em branco na urna, portanto o trabalho teve participação de 128 docentes. Quanto a idade variou de 24 a 68 anos, com média de 42,2 (DP  $\pm 9,7$ ) anos, sendo a maioria entre 34 e 53 anos (63,2%), conforme a tabela 1.

Dos 128 participantes, 51,6% eram mulheres, 47,7% homens e um (0,8%) não respondeu a esta pergunta. Entre solteiros, casados, divorciados e viúvos, o que prevaleceu foram os casados, totalizando 68,7% dos docentes, seguido dos solteiros, com prevalência de 24,2%. A maioria (62,5%) respondeu ter um ou mais filhos, sendo que destes, 33,6% disse ter apenas um filho, enquanto 37,5% disseram ainda não ter filhos.

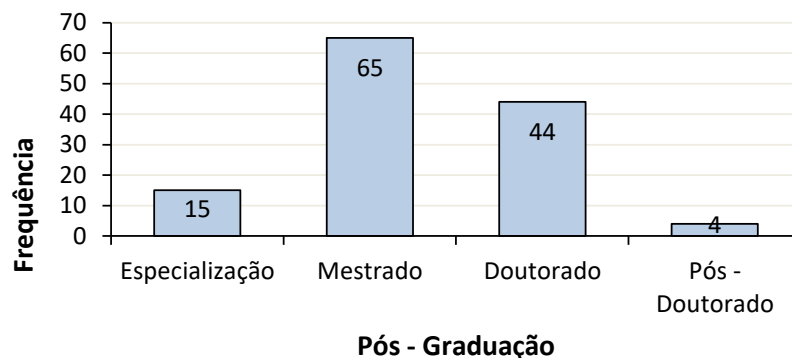
**Tabela 1** - Faixa etária dos participantes.

<b>Idade</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
24 –33	29	22,7
34 –43	41	32,0
44 –53	40	31,2
54 –65	17	13,3
Mais de 65	1	0,8
<b>Total</b>	<b>128</b>	<b>100</b>

Fonte: o autor

A figura 1 traz a qualificação dos 128 participantes, sendo que 65 deles possui mestrado, seguido de 44 que possuem título de doutor, 15 que são especialistas e 4 são pós-doutores.

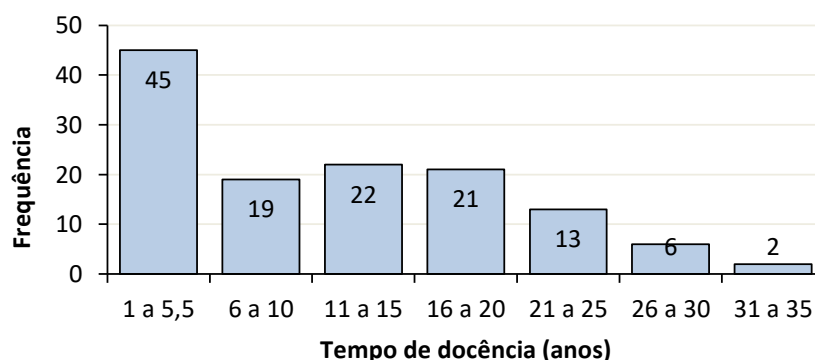
**Figura 1** - Formação pós-graduação dos professores.



Fonte: o autor

Na figura 2 são apontados os anos de docência para quem respondeu ao questionário, sendo que a maioria dos respondentes trabalha na instituição entre 1 e 5,5 anos.

**Figura 2** -Tempo de docência, em anos.



Fonte: o autor

Com relação ao uso de medicamentos foi identificado entre os participantes que 15,6% (20) deles, utilizam algum antidepressivo. Entre os mais utilizados, pode-se citar o citalopram (21,7%), o cloridrato de duloxetine (13,0%), a desvenlafaxina, a sertralina, o maleato de fluvoxamina e cloridrato de venlafaxina (8,8%) (tabela 2). Destes, 10,0% dos participantes tomam mais de um medicamento antidepressivo, sendo que a maioria usa por mais de um ano.

**Tabela 2** - Medicamentos antidepressivos utilizados pelos participantes

<b>Medicamentos</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Citalopram	5	21,7
Cloridrato de Duloxetina	3	13,0
Desvenlafaxina	2	8,8
Sertralina	2	8,8
Maleato de Fluvoxamina	2	8,8
Cloridrato de Venlafaxina	2	8,8
Clonazepam	1	4,3
Bupropiona	1	4,3
Cloridrato de Paroxetina	1	4,3
Fluoxetina	1	4,3
Oxalato de Escitalopram	1	4,3
Cloridrato de Trazadona	1	4,3
Não lembra	1	4,3
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

Fonte: o autor

Na tabela 3 está descrita a carga horária semanal que os docentes praticam dentro desta instituição de ensino. Pode-se observar que a maioria (36,8%) dos professores trabalham 40 horas semanais e grande parte (54,7%) deles apresenta outra função além da docência, chegando até 40 horas a mais, além de sala de aula.

**Tabela 3** - Carga horária para a docência

<b>Carga Horária (horas)</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
01 –19	36	28,1
20 –29	36	28,1
30 –39	9	7,0
40	47	36,8
<b>Total</b>	<b>128</b>	<b>100</b>

Fonte: o autor

Neste estudo, observamos que dos docentes que usam medicamentos antidepressivos, 55% desenvolvem 40 horas semanais dedicadas à docência, porém o teste do qui- quadrado mostrou não existir uma associação significativa entre carga horária e uso de antidepressivos ( $p>0,05$ ). Além disso, também destacamos que 65% dos docentes que usam antidepressivos não desenvolvem atividade extra docência, não sendo significativo o fato de usar antidepressivos e trabalhar mais de 40 horas semanais ( $p>0,05$ ).

Com relação ao turno que eles ministram aula, 33 responderam que trabalham somente em um turno, 66 em dois e 29 três turnos; destes, mais de 100 trabalham no turno da noite,

sendo então o turno com maior atividade docente de quem respondeu a esta pesquisa.

Alguns professores ministram aula em mais de um curso e em diversas áreas. Conforme a tabela 4, podemos observar que 58 deles dão aula em apenas um curso, enquanto 29 em 2 cursos e os demais, para 3 ou mais cursos.

**Tabela 4** - Quantidade de cursos que os docentes ministram aula

Quantidade de cursos	Frequência	%
1	58	45,2
2	29	22,7
3	12	9,4
4	15	11,7
5	8	6,3
Mais de 5	5	3,9
Não respondeu	1	0,8
Total	128	100

Fonte: o autor

Alguns fatores como mudar de cidade, se deslocar semanalmente para a cidade em que exerce atividade docente, mudar de estado ou morar sozinho, são situações que podem levar a um desgaste emocional. Portanto, ao questionar os professores quanto a isso, 28,1% disseram ter que mudar de cidade, 14,1% se desloca semanalmente, 7,8% mora sozinho e 7% mudou de estado. Para os demais (35,2%) este fato não se aplica, pois continuam morando com sua família. Salienta-se que 22,7% dos participantes não responderam esta questão. Quanto a terapias complementares, dos 128 docentes, 22 disseram fazer psicoterapia, e dos que usam medicamentos antidepressivos, 50% fazem psicoterapia.

## Discussão

São escassos estudos que descrevem o uso de antidepressivos em professores universitários. Porém, estudos com outras populações mostram frequência de uso destes medicamentos que variam entre 10 e 30%. Estudo de Segat e Diefenthaler (2013) realizado com professores de escolas da rede estadual, municipal e privada de Erechim, mostrou uma frequência de uso entre os professores de 34,9%. Corroborando com a pesquisa, Garcias *et al.* (2008) cita em seu estudo o percentual de uso de antidepressivos numa população da cidade de Pelotas considerada adulta (40 anos ou mais), de 9,3% mostrando ser superior a outros estudos realizados na mesma cidade, mas em populações distintas. Deste mesmo modo, Istilli *et al.* (2010), pesquisou o uso de antidepressivos em 273 estudantes de enfermagem, sendo que destes 19% eram usuários de antidepressivos. O autor ainda afirma que este dado é confirmado por



outras literaturas, onde é dito que a população jovem e universitária tende ao maior uso destes medicamentos.

Dados da literatura trazem os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) como os medicamentos mais utilizados em terapias antidepressivas, podendo citar como os medicamentos mais utilizados a sertralina, citalopram, fluvoxamina, e a venlafaxina que por sua vez se enquadra nos antidepressivos atípicos, mas também tem ação de ISRS. Estes mesmos medicamentos foram citados em um estudo de Stella *et al.* (2002), onde foi avaliada a depressão em idosos, como sendo os antidepressivos mais prescritos e utilizados para o controle desta patologia, já que eles são os antidepressivos com menos efeitos adversos (náuseas, insônia, fadiga, vômito, entre outros), por serem seletivos apresentam maior comodidade durante o tratamento, menos interações medicamentosas, e são considerados os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da depressão, conforme estudos de Moreno, Moreno e Soares, (1999), Garcias *et al.* (2008) e Tres *et al.* (2013).

Achados deste trabalho mostram que os professores que tem filhos, utilizam mais antidepressivos que aqueles que ainda não são pais, porém este dado não é estatisticamente significativo (qui-quadrado  $p > 0,05$ ), embora seja contrário ao apontado por Ruschi *et al.* (2007), que encontrou resultados significativos para o uso de antidepressivos quando comparado com a quantidade de gestações, partos e filhos vivos. Segundo os autores, quanto mais altos estes índices, mais comumente ocorre a utilização dos antidepressivos, pois os fatores de esgotamento físico, mental e de fragilidade emocional resultam no estado depressivo. Pode-se também comparar os fatores citados anteriormente com relação ao estado civil e o uso de medicamentos antidepressivos, já que os professores casados apresentaram maior percentual de uso; porém, este dado não é estatisticamente significativo (qui-quadrado  $p > 0,05$ ).

Dos 20 participantes que disseram utilizar antidepressivos, 16 eram mulheres e 4 homens. Conforme teste qui-quadrado, é possível dizer que houve uma diferença estatisticamente significativa entre o uso de medicamentos antidepressivos e mulheres ( $p < 0,05$ ). Segundo Fleck *et al.* (2003) em seu estudo, mulheres procuram entre duas a três vezes mais ajuda, do que os pacientes homens, portanto justifica-se o maior uso de medicamentos pelas mulheres. Conforme Santos e Kassouf (2007), para os homens o casamento e/ou ser o chefe da família causa certa proteção com relação à depressão; porém, para as mulheres, estes fatores não são vistos como uma segurança, pelo contrário, podem até aumentar os casos de depressão.

Neste estudo observamos que dos docentes que usam medicamentos antidepressivos,



55% desenvolvem 40 horas semanais dedicadas à docência, porém o teste do qui-quadrado mostrou não existir uma associação significativa entre carga horária e uso de antidepressivos ( $p>0,05$ ). Além disso, também destacamos que 65% dos docentes que usam antidepressivos não desenvolvem atividade extra docência, não sendo significativo o fato de usar antidepressivos e trabalhar mais de 40 horas semanais ( $p>0,05$ ).

Corroborando com o estudo de Garcias *et al.* (2008), o qual diz que a questão do trabalho/carga horária, não influenciou no uso de antidepressivos, reforçando os achados de Hildebrandt *et al.* (2006), que relatou um uso de maior prevalência em pessoas aposentadas e sem nenhum trabalho.

Porém, com relação aos professores, um fator primordial para o desenvolvimento do estresse e da depressão destacado na literatura são as exigências impostas a este profissional que extrapolam sua carga de trabalho dentro da instituição escolar, que muitas vezes passa de 40 horas semanais; pois conta ainda com preparação de aulas, correções de trabalhos e provas, reuniões, planejamentos, e no caso de professores escolares, a conversa com os pais de alunos (SCANDOLARA *et al.*, 2015). Já para os professores universitários, além destas atividades ainda existe cobranças sobre desenvolvimentos de pesquisas, publicações, atividades de extensão e também a continuidade do aprimoramento profissional.

Neste contexto, Gomes e Quintão (2011), afirmam que quanto maior a carga horária, maior o desgaste emocional, físico, mental e ainda pode acarretar em baixa efetividade em sala de aula, levando ao abandono da sala de aula.

## **Conclusões**

Dos participantes deste estudo, 15,6% disseram utilizar algum antidepressivo, sendo que as mulheres foram a maioria. Quanto aos medicamentos mais utilizados podemos destacar a classe dos inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS), isto devido ao fato de apresentarem menos reações adversas que as demais classes. Os fármacos bromidrato de citalopram, cloridrato de duloxetina, succinato de desvenlafaxina, cloridrato de sertralina, maleato de fluvoxamina e cloridrato de venlafaxina, foram descritos os mais utilizados neste estudo. E ainda podemos citar que 17,18% de todos os participantes fazem psicoterapia e dos usuários de antidepressivos, 50% do total amostrado. Portanto, este fator pode colaborar tanto na prevenção como no tratamento da depressão.

Com relação à carga horária semanal dos professores, a maioria trabalha 40 horas, mas





este dado não mostrou ser significativo quando relacionado ao uso de antidepressivos, assim como as atividades extra docência. Além disso, salienta-se a importância das informações a respeito desta doença devido ao preconceito existente que muitas vezes pode interferir no diagnóstico e/ou tratamento, já que quanto mais cedo o diagnóstico, melhor a resposta terapêutica. Isso sempre aliado à ajuda médica para um correto e individual diagnóstico, além de um farmacêutico para orientações com relação aos medicamentos, como os efeitos adversos e as interações farmacológicas. Por fim, faz-se necessário a realização de mais estudos sobre esse tema, para que possamos ter realmente uma definição sobre a relação atividade docente e a depressão.

## **Referências**

CAMARGO, S. G., Tristeza ou Depressão? Uma impropriedade significativa, **Revista Eletrônica do Núcleo SEPHORA**, v. 3, n. 5, ago. 2007. Disponível em: [http://www.isepol.com/asephallus/numero\\_05/pdf/artigo\\_08.pdf](http://www.isepol.com/asephallus/numero_05/pdf/artigo_08.pdf). Acesso em: 10 out. 2017.

FLECK, M. P. D. A. *et al.* Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2003.

GARCIAS, C. M. M. *et al.* Prevalência e fatores associados ao uso de antidepressivos em adultos de área urbana de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 1565-1571, 2008

GOMES, A. P. R.; QUINTÃO, S. R. *Burnout*, satisfação com a vida, depressão e carga horária em professores. **Análise Psicológica**, v. 29, n. 2, p. 335-344, 2011.

GREVET, E. H.; CORDIOLI, A. V.; FLECK, M. P. A. Depressão Maior e distímia: Diretrizes e algoritmo para o tratamento farmacológico. **Psicofármacos: consulta rápida**, Artmed, Porto Alegre, RS, p.317, 2005.

HILDEBRANDT, L. M. *et al.* Prevalência no consumo de psicotrópicos pela população assistida por um serviço municipal de saúde. In: **IV CONGRESSO INTERNACIONAL DE SALUD MENTAL Y DERECHOS HUMANOS**. 2006. Disponível em: <<http://www.madres.org/asp/contenido.asp?clave=1496> > Acesso em: 25 maio 2018.

ISTILLI, P. T. *et al.* Antidepressivos: uso e conhecimento entre estudantes de enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 18, n. 3, 2010.

LIMA, M. F. E. M.; LIMA-FILHO, D. O. Condições de trabalho e saúde do/a professor/a universitário/a. **Ciências & Cognição**, v. 14, n. 3, p. 62-82, 2009.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 24-40, maio. 1999.



RANG, H. P *et al.* **Farmacologia**. ed. 7, Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RUSCHI, G. E. C. *et al.* Aspectos epidemiológicos da depressão pós-parto em amostra brasileira. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, 2007.

SANTOS, M. J. D.; KASSOUF, A. L. Uma investigação dos determinantes socioeconômicos da depressão mental no Brasil com ênfase nos efeitos da educação. **Economia Aplicada**, v. 11, n. 1, p. 5-26, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-80502007000100001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-80502007000100001&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 28 maio 2018.

SEGAT, E.; DIEFENTHAELER, H. S. Uso de medicamentos antidepressivos por professores de escolas de diferentes redes de ensino em um município do norte do Rio Grande do Sul. **Revista PERSPECTIVA**, v. 37, n. 137, p. 45-54, 2013.

SCANDOLARA, T. B. *et al.* Avaliação dos níveis de estresse e depressão em professores da rede pública do município de Francisco Beltrão-PR. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 19, n. 1, 2015.

SOARES, M. M.; OLIVEIRA, T. G. D.; BATISTA, E. C. O uso de antidepressivos por professores: uma revisão bibliográfica. **Revista de Educação do Vale do São Francisco**, Petrolina –PE, v. 7, n. 12, p. 61-78, abr. 2017.

SOUZA, A. M. F.; NETO FILHO, M. A. Uso de medicamentos ansiolíticos por docentes da rede estadual de educação na cidade de Cacoal –RO. **Uningá Review**, Maringá, PR, v. 4, n. 3, p. 50-55, out. 2010. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20130803\\_1714062.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20130803_1714062.pdf). Acesso em: 14 out. 2017.

STELLA F. *et al.* Depressão no idoso: diagnóstico, tratamento e benefícios da atividade física. **Motriz Journal of Physical Education**. UNESP, v. 8, n. 3, p. 90-98, 2002.

TRES, J. *et al.* Perfil dos usuários de medicamentos antidepressivos e a assistência de uma farmácia pública. **Biofar, Revista Biologia e Farmácia**, v. 9, n. 2, p. 80-88, 2013.



## **BENEFÍCIOS E COMPLICAÇÕES DA TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A EM TRATAMENTO ESTÉTICO**

**Tamara de Cézaro<sup>1</sup>; Andressa Boff<sup>2</sup>; Helissara Silveira Diefenthaler<sup>3</sup>; Juliana Roman<sup>4</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>5</sup>; Elisabete Maria Zanin<sup>6</sup>; Silvane Souza Roman<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

<sup>2</sup>Graduanda em Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim, andressa\_boff@hotmail.com

<sup>3</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

<sup>4</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

<sup>5</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

<sup>6</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

<sup>7</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI Erechim

### **RESUMO**

A toxina botulínica do tipo A é um agente biológico obtido em laboratório, a qual é uma substância cristalina estável, liofilizada em albumina humana, produzida naturalmente pela bactéria anaeróbia *Clostridium botulinum*, sendo a do tipo A a mais potente e por isto utilizada clinicamente. O objetivo do estudo versa informações sobre os usos da toxina botulínica tipo A para procedimentos estéticos faciais buscando compreender seus benefícios e principais complicações ou efeitos adversos. Trata-se de pesquisa qualitativa, descritiva e bibliográfica. Para realização do estudo foram usados base de dados Scielo e PubMed com os seguintes descritores: “toxina botulínica na estética”, “toxina botulínica e complicações”, “toxina botulínica e efeitos adversos”, com período de 2001 a 2022. Foi possível constatar dentre os benefícios: grande efetividade para rejuvenescimento da pele com procedimentos menos invasivos do que os cirúrgicos. Dentre os efeitos adversos constata-se: (1) ptose da sobrancelha como efeito colateral da toxina botulínica causada por superdosagem no músculo frontal; (2) reações alérgicas durante procedimentos estéticos faciais (raros); (3) diminuição do movimento dos lábios para cima e redução do sorriso; (4) dor de cabeça, disfagia e hipersensibilidade. Entretanto, constatou-se também que tais efeitos são facilmente superáveis e sua ocorrência depende mais da experiência do profissional e de sua perícia do que da toxina botulínica tipo A propriamente. A Toxina Botulínica tipo A é aplicada principalmente na área estética e seu uso tem sido estudado por diversos pesquisadores e instituições em todo o mundo, apontando promessas promissoras para a área estética.

**Palavras-chave:** biomedicina estética; toxina botulínica; envelhecimento cutâneo.

### **Introdução**

O envelhecimento da pele advém da diminuição da espessura da epiderme e da derme. Há perda da camada de gordura subjacente e diminuição do volume e eficácia das três camadas da pele que acarreta alterações importantes, onde se diminui substancialmente a elasticidade e se torna mais seca por causa dos problemas na função de barreira e queda da produção de óleos fundamentais como é o caso do sebo. Ademais, as extremidades nervosas diminuem, assim



como também a sensação. Para rejuvenescimento da pele, existem diversos procedimentos a serem aplicados com uso da Toxina Botulínica a qual tem sido promissora nisso.

O aumento da expectativa de vida nacional, juntamente com seu bem-estar, incluindo a autoestima e a estética corporal e facial, criaram uma grande preocupação por parte da população. Além disso, há também a busca pelos padrões de beleza impostos à sociedade.

O Brasil foi o terceiro país no número de procedimentos cosméticos não cirúrgicos que primeiro utilizaram a toxina botulínica (ISAPS, 2017). A aplicação de toxinas botulínicas no campo da estética começou nos anos 90 e foi aprovada para uso em rugas dinâmicas pela ANVISA em 2000 e vendida sob a marca Botox®. A marca Dysport® foi aprovada em 2003 e a marca Prosigne® foi aprovada em 2005. Desde então, a demanda e a aplicação desse método aumentaram (GEMPERLI, 2010).

O objetivo é compreender os benefícios e complicações do uso de toxina botulínica para tratamento estético, com vista a oferecer aos profissionais que trabalham na área estética a ter ciência dos cuidados a serem tomados para mitigar as complicações e para otimizar os benefícios do uso.

## **Material e Métodos**

Trata-se de pesquisa qualitativa, descritiva e bibliográfica, na modalidade de revisão narrativa, sobre as complicações possíveis referente ao uso de toxina botulínica em procedimentos estéticos, realizada em base de dados como Scielo e Pubmed.

Os descritores utilizados na pesquisa foram os seguintes: “toxina botulínica na estética”, “toxina botulínica e complicações”, “toxina botulínica e efeitos adversos”. Estes descritores retornaram dezenas de referências que foram filtradas com a leitura dos resumos e considerações finais para seleção das que comporiam os resultados discutidos a seguir.

Como marco temporal, foram utilizados trabalhos científicos publicados entre 2001 a 2022, nos idiomas português, espanhol e inglês, com ênfase nas publicações do Brasil e da América Latina, que apresentaram conteúdos ligados aos objetivos da pesquisa e que estavam disponíveis para leitura na íntegra. Excluiu-se pesquisas publicadas fora do marco temporal supracitado ou quando havia duplicação, não tinha texto completo em bases de dados e os que não se alinhavam com os objetivos específicos da pesquisa. Foram incluídos 25 estudos que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos.

## **Resultados e Discussão**

### **Envelhecimento Cutâneo**

O envelhecimento cutâneo é caracterizado por alterações no material genético, diminuição da proliferação celular, perda de elasticidade, perda da capacidade de regular o metabolismo e regeneração dos tecidos. Muitas teorias já foram descritas para explicar essas mudanças, e elas podem ser distinguidas de duas maneiras diferentes: genética-desenvolvimentais e estocásticas. A primeira descreve aspectos sequenciais e coordenados do organismo que surgem do controle genético, enquanto a segunda enfoca fatores agressivos externos ao organismo que afetam direta ou indiretamente a pele. Entre as primeiras, destacam-se a teoria da velocidade de vida, do envelhecimento celular, dos telômeros e a imunológica. Na segunda, são enfatizadas a teoria da mutação somática, a teoria do erro catástrofe, do reparo do DNA, da glicosilação e do estresse oxidativo (FARINATTI, 2002).

### **Toxina botulínica e origem**

A história da toxina botulínica remonta a 1817, quando foi publicada a primeira descrição do botulismo. Justinus Kerner atribuiu as mortes por envenenamento a um veneno de salsichas defumadas. Ele concluiu que tais venenos interferem na estimulação do sistema nervoso motor e autônomo. Isso permitiu a publicação de duas monografias descrevendo as características clínicas do botulismo. Kerner propôs vários usos potenciais da toxina botulínica na medicina, principalmente em distúrbios oriundos do sistema nervoso central, que agora foram confirmados por novos estudos (COLHADO *et al.*, 2009).

Somente em 1895 foi publicada em 1897 a descoberta do agente causador bacteriano associado ao mecanismo de ação responsável pela intoxicação por botulismo, por Van Ermengen (COLHADO *et al.*, 2009).

### **Mecanismo de ação da toxina botulínica e suas aplicações**

Está no complexo proteico do *Clostridium botulinum* o princípio ativo da toxina botulínica. Tal complexo consiste em 150 mil daltons de neurotoxina, proteínas acessórias não tóxicas e não covalentemente relacionadas que estabilizam e protegem o componente farmacologicamente ativo, com pesos moleculares finais variando de 300 mil a 900 mil daltons. Peso e composição molecular do complexo macromolecular prescindem do sorotipo e da espécie de *Clostridium botulinum* que o produz e variam de acordo com os métodos de purificação e análise. Comercialmente, a toxina botulínica tipos A e B são substâncias



cristalinas, estáveis, obtidas em laboratório, liofilizadas, ligadas à albumina humana e utilizadas em solução de NaCl 0,9% após diluição (COLHADO *et al.*, 2009).

Sob condições fisiológicas, esses complexos multiméricos são estáveis apenas em pH ácido, portanto, espera-se que o complexo se dissocie e libere a neurotoxina pura. A toxina botulínica consiste em cadeias de proteínas leves e pesadas ligadas por pontes dissulfeto. A cadeia pesada é responsável pela internalização da toxina botulínica nos terminais colinérgicos pré-sinápticos. A cadeia leve é uma zinco-endopeptidase responsável por seus efeitos tóxicos. Essas toxinas são proteases altamente específicas que clivam proteínas SNARE pré-sinápticas envolvidas na exocitose de vesículas sinápticas nas terminações nervosas. A destruição dessas proteínas pré-sinápticas está subjacente à ação de liberação de neurotransmissores dessas toxinas (COLDADO *et al.*, 2009).

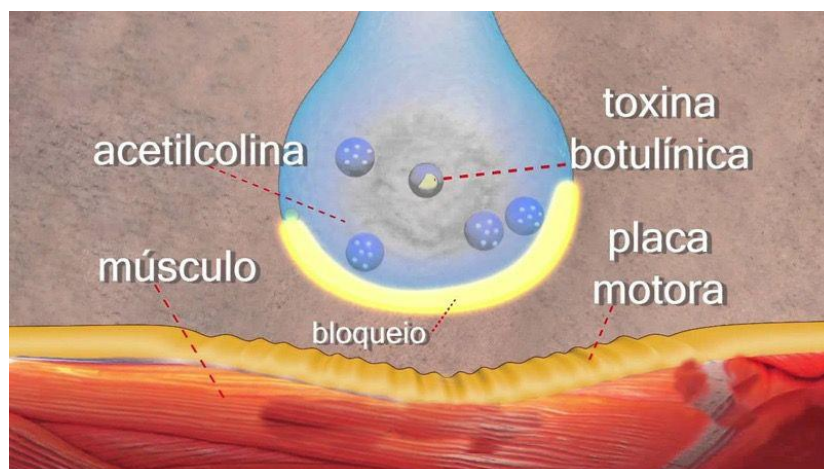
A toxina botulínica está disponível principalmente em duas formas de administração, tipo A e B, ambas requerem dosagens diferentes e requerem conhecimento profundo da anatomia do local de administração. A toxina botulínica A é utilizada há cerca de três décadas com uma ampla variedade de usos. Essa toxina está disponível em duas formas: BOTOX® e Dysport® e requer reconstituição com soro fisiológico antes do uso (SILVA, 2012).

A toxina botulínica B é vendida sob a marca MYOBLOC®. No entanto, a toxina botulínica mais utilizada é a Tipo A, e o BOTOX® é o preferido para esse uso. O uso da toxina botulínica A tem certas indicações de acordo com o tratamento utilizado (SILVA, 2012).

#### Uso da toxina botulínica tipo a (tba) em procedimentos estéticos

O mecanismo de ação da toxina botulínica A desempenha um papel nos nervos motores colinérgicos pelo bloqueio cálcio dependente da liberação do neurotransmissor acetilcolina no pré-sináptico (e outros sorotipos) da junção neuromuscular. Causa relaxamento (VENTURA, 2015).

**Figura 1** - Mecanismo de Ação da TBA



Fonte: (<https://www.youtube.com/watch?v=0dDfDBV4ADo>)

Esse processo ocorre em três fases: conexão, internalização e bloqueio. No primeiro passo, a toxina se liga ao receptor de proteína de superfície na extremidade colinérgica pré-sináptica através da cadeia pesada após a injeção (H). Durante o segundo estágio de internalização ou translocação, a toxina botulínica A internaliza nos neurônios por endocitose, as cadeias pesadas desempenham suas funções de transporte e as cadeias leves invadem o citoplasma dos terminais dos axônios para formar conexões neurais. Na terceira e última fase, conhecida como fase de bloqueio, a cadeia leve se liga à proteína SNAP-25 e se apega ao aminoácido Glycine 197-Arginine, uma proteína envolvida na fusão de vesículas sinápticas e terminações nervosas. Inibe a liberação do neurotransmissor acetilcolina (VENTURA, 2015). A paralisia muscular parcial é observada nos dias 3-10 e dura 4-6 meses, à medida que o corpo reconstrói a proteína de fusão após cerca de 2 meses (MARTINS, 2016; DUARTE, 2015).

Hoje, as ciências que trabalham a estética despertam o senso de beleza ao oferecer uma série de procedimentos para criar imagem desejada para pessoas de ambos os sexos que buscam tecnologias, produtos e procedimentos que contribuam para a criação de uma imagem alinhada com suas ideias. Por isso, o campo da estética tem sido objeto de pesquisa em diversas áreas do conhecimento. Para compreender melhor este tema, pode-se atentar para vários estudos que visam analisar a satisfação dos clientes que aplicaram toxina botulínica (como os presentes na discussão mais a frente) na face, as principais áreas de aplicação, a contribuição do produto para a pele, bem como uma série de complicações que pode acontecer durante o procedimento.

Nesta década, o uso da Toxina Botulínica na face para fins estéticos está crescendo no mercado, e seus objetivos são tão diversos quanto o rejuvenescimento facial, correção de linhas



de expressão e modificação de características indesejáveis. Aqui, a contribuição do procedimento para melhorar a autoestima das pessoas e, portanto, o bem-estar físico e mental é promissora. Entretanto, também se observou um aumento no número de especialistas em várias áreas especializadas em cuidados estéticos e um aumento no número de procedimentos malsucedidos, o que afetou significativamente a autoestima.

As indicações estéticas da Toxina Botulínica estão se expandindo e o número de pessoas que procuram esse procedimento estético, incluindo os homens, é diversificado. Pesquisas sobre novas técnicas, formulações e eficácia da toxina em combinação com preenchedores e/ou outros procedimentos estéticos revelaram potencial para melhorar o conforto do paciente, a qualidade da pele e a satisfação.

O envelhecimento da pele causado pelo tempo não é apenas o aparecimento de rugas e manchas, mas também a perda de elasticidade da pele, alterações no metabolismo e diminuição da produção de células. Não apenas a idade, mas fatores diferentes podem causar o envelhecimento precoce da pele, como alimentação, sedentarismo, tabagismo, álcool e exposição ao sol. Ao bloquear a ação da acetilcolina nas fendas sinápticas, a aplicação tópica de Toxina Botulínica suaviza rugas e linhas de expressão, paralisa os músculos danificados e faz com que os pacientes pareçam mais jovens, suaviza as expressões faciais mais dramáticas e traz leveza ao rosto. Além disso, a Toxina Botulínica pode ser usada para ajustar o sorriso e a expressão facial, trazendo leveza ao rosto (MADY *et al.*, 2021).

As rugas dinâmicas no terço superior da face dão resultados satisfatórios nas primeiras horas após a aplicação, e os resultados a longo prazo são ainda melhores, pois esses defeitos, como as rugas, são significativamente reduzidos com a aplicação. Os músculos faciais menos envolvidos no movimento recebem doses menores de Toxina Botulínica, enquanto os músculos diretamente envolvidos no movimento facial requerem doses mais altas da toxina ou locais de aplicação mais numerosos para alcançar o efeito desejado (MADY *et al.*, 2021).

Como a toxina botulínica é considerada um novo agente na odontologia para fins estéticos faciais, atenção especial deve ser dada ao seu uso e limitações. Em 2011, foi publicada a resolução Conselho Federal de Odontologia-146, onde a toxina é permitida como uso na odontologia, sendo proibido seu uso para fins não odontológicos. Dedicar-se ao equilíbrio morfofuncional do sistema estomatognático. Também para alívio da dor. Hoje utilizada em odontologia para bruxismo, hipertrofia de masseter, distúrbio da mandíbula frontal, salivação, assimetria do sorriso e, mais recentemente, foi identificado como medida preventiva para



redução da força muscular de músculo masseter, além de outros usos (NOGUEIRA *et al.*, 2020).

O primeiro uso terapêutico da Toxina Botulínica foi no tratamento de blefaroespasm, estrabismo e espasmo hemifacial. Esta toxina é eficaz em condições como hiperidrose, enxaqueca, nefralgia, espasticidade, etc. No campo da estética, permite reduzir expressões faciais, rugas e harmonia facial. Em um estudo de Acosta et al (2015), a hipertrofia do músculo masseter foi tratada com Toxina Botulínica, por injeção intramuscular direta dessa toxina. Após 15 dias, a assimetria facial melhorou significativamente e a hipertrofia foi reduzida. Com este tratamento, obteve-se melhora estética e satisfatória em curto prazo, sendo taxativamente indicada tal toxina para correção da assimetria facial (ACOSTA *et al.*, 2015).

Outro uso da toxina botulínica é melhorar a aparência estética do sorriso. Um belo sorriso deve mostrar harmonia entre os dentes, lábios e gengivas. Quando o paciente sorri onde a gengiva tem mais de 3 mm de exposição, esse sorriso é chamado de gengival. Uma das opções menos invasivas para o tratamento estético da conformação do sorriso gengival é a aplicação de toxina botulínica. Seu uso apresenta diversas vantagens, incluindo facilidade de uso, alta tolerância do paciente, baixas complicações e efeitos naturais e diretos (SENISE *et al.*, 2015). Um estudo de Maio e Soares (2007) mostrou que a Toxina Botulínica foi suficientemente eficaz na redução da hiperinesia muscular na área perioral contralateral a paralisia facial. Assim, a toxina botulínica foi administrada no músculo oral e reduziu significativamente a hiperinesia oral com duração de cerca de 180 dias de tratamento. Na maioria dos casos avaliados, houve melhora estética grande ou moderada (MAIO; SOARES, 2007).

Complicações e/ou efeitos adversos com a utilização da toxina botulínica a na estética facial

Segundo Santos, Mattos e Fulco (2017), complicações podem ocorrer devido ao uso inadequado do protocolo e/ou produto, sendo as mais comuns vermelhidões, dor, equimose, ptose palpebral e superciliar, ptose de lábio superior e crescimento excessivo da cauda do supercílio. Se o profissional seguir o protocolo, seguir as normas e indicações, seguir rigorosamente a dosagem, e se o profissional tiver bastante experiência e conhecimento de anatomia facial, tais efeitos podem ser evitados. O uso de toxina botulínica tipo A sempre traz riscos, mas de certa forma é leve e temporário.

Brito *et al.* (2020) descobriram que essa toxina pode causar efeitos adversos como inchaço, vermelhidão, dor nas pálpebras, peso nas pálpebras, dor de cabeça, reações locais e infecção e deve ser usada com cautela. Isso torna necessário que os especialistas em estética



realizem o procedimento com segurança e minimizem os efeitos colaterais indesejados. Nessa situação, é importante garantir que essa substância tóxica seja usada adequadamente para melhorar a beleza do rosto e obter sucesso. A maioria dos autores concorda com a toxina e seus benefícios para a estética facial.

Ribeiro e Saldanha (2021) afirmam que a toxina botulínica é um método altamente eficaz e minimamente invasivo que pode ser utilizado para substituir procedimentos cirúrgicos em alguns casos e assim eliminar os riscos a eles associados. A fim de evitar complicações e/ou efeitos adversos, é importante lembrar que o especialista deve ter conhecimento de anatomia, fisiologia e farmacologia, devendo estar treinado e atualizado para realizar o programa para que possa obter resultados seguros e satisfatórios. Portanto, a população precisa ser orientada sobre os efeitos negativos do uso da toxina botulínica tipo A para que possa procurar profissionais qualificados e até mesmo procurar atendimento médico imediato para reduzir os efeitos em caso de alguma interação.

Freitas e Oliveira (2021) defendem que o uso da toxina botulínica traz riscos, e devido a diversas complicações transitórias como dor nas pálpebras, inchaço e vermelhidão causados por erros associados a técnica ou o produto, deve-se ter cuidado ao aplicá-la. Tem eficácia clínica suficiente, pois a administração repetida pode, em alguns casos, limitar esses efeitos por imunização. Os efeitos adversos conhecidos não são graves e estão associados a reações inflamatórias ao consumo ou inativação de toxinas.

## **Conclusões**

Essa discussão buscou revisar a bibliografia acerca dos benefícios e das complicações ou efeitos adversos do uso da toxina botulínica A para estética facial. Os objetivos específicos foram alcançados, como pode ser delimitado a partir das constatações seguintes.

Em relação a legislação vigente, profissionais especializados podem realizar o uso da toxina botulínica A. No caso da estética facial, o profissional hábil na biomedicina estética possui respaldo legal para utilização da toxina botulínica A, desde que atendidas as normas legais que especificam e credenciam seu uso.

Em relação aos mecanismos de ação e suas aplicações, seu funcionamento opera da forma seguinte: a transmissão neuromuscular colinérgica possui algumas etapas específicas: ligação da toxina, internalização, translocação, protease, reciclagem de acetilcolina. No terminal da junção neuromuscular existem diversas vesículas que tem neurotransmissores. Com o potencial de ação ativo, tais vesículas vão ao terminal da junção, abrem-se a fenda pré-sináptica pelos



canais de cálcio acarretando crescimento da concentração de cálcio intracelular. A TBA é aplicada principalmente na área estética e seu uso tem sido estudado por diversos pesquisadores e instituições em todo o mundo, apontando promessas promissoras para a área estética.

## **Referências**

ACOSTA, R. T.; KELMER, F.; OLIVEIRA, R. C. G. Uso da toxina botulínica como meio terapêutico para tratamento de assimetria facial causada por hipertrofia do músculo masséter. **Revista UNINGÁ**, Maringá, v.21, n.1, p. 24-26, 2015.

COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Borna. **Toxina botulínica no tratamento da dor**. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 59, p. 366-381, 2009.

DUARTE, Maria José da Silva. **Toxina Botulínica para além da Cosmética**. 2015. Tese de Doutorado.

FARINATTI, Paulo de Tarso Veras. Teorias biológicas do envelhecimento: do genético ao estocástico. **Bras Med Esporte**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p.129-138, jul. 2002.

GIMENEZ, Rodrigo Pinto *et al.* Análise retrospectiva das alterações das rugas faciais após aplicações seriadas de toxina botulínica tipo A. **Rev. bras. cir. plást**, p. 297-303, 2010.

GONDIM, Flávio Murilo Lemos *et al.* A utilização da Toxina Botulínica por cirurgiões-dentistas: aspectos legais. Research, Society and Development, v. 11, n. 3, p. e37811325395-e37811325395, 2022.

HEXSEL, Doris *et al.* Efficacy, safety, and subject satisfaction after abobotulinumtoxin A treatment of upper facial lines. **Dermatologic Surgery**, v. 44, n. 12, p. 1555-1564, 2018.

HIRATA, Lilian Lúcio; SATO, Mayumi Eliza Otsuka; SANTOS, Cid Aimbiré de Moraes. Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo. **Acta Farm. Bonaerense**, Parana, v. 23, n. 3, p.418-424, jun. 2004.

INTERNATIONAL SOCIETY OF AESTHETIC PLASTIC SURGERY – ISAPS. **ISAPS Global Statistics**.

MADY dos, Kelly Khristiny dos Santos *et al.* **Uso da toxina botulínica tipo “a” como rejuvenecedor na estética facial**: uma revisão de literature Use of botulinum toxin type" a" as a rejuvenator in facial aesthetics. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 12, p. 112299-112312, 2021.

MAIO, M.; SOARES, M. F. D. **Toxina Botulínica em paralisia facial**: um tratamentomimamente invasivo para redução da hipercinesia muscular da região perioral contralateral. **Arq. Int. Otorrinolaringol.** [S.l.], v.11, n.1, p. 28-35, 2007.



MARTINS, Romário Rodrigues *et al.* **Toxina botulínica tipo A no tratamento de rugas: uma revisão de literatura.** Mostra Científica da Farmácia, v. 3, n. 1, 2016.

NOGUEIRA, Lorena Tomé *et al.* O uso do ácido hialurônico e toxina botulínica na harmonização orofacial: Revisão de literatura. **Revista Cathedral**, v. 2, n. 3, p. 103-110, 2020.

SANTOS, Michelle Pereira dos. Toxina botulínica: dos conceitos e usos às possíveis complicações. **Revista de Trabalhos Acadêmicos da FAM**, v. 6, n. 1, 2021.

SCHLESSINGER, Joel *et al.* New uses of abobotulinumtoxin A in aesthetics. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 37, n. suppl\_1, p. 45-58, 2017.

SENISE, I. R.; MARSON, F. C.; PROGIANTE, P. S.; SILVA, C. O. E. O uso de toxina botulínica como alternativa para o tratamento do sorriso gengival causado pela hiperatividade do lábio superior. **Revista UNINGÁ**, Maringá, v. 23, n.3, p.104-110, 2015.

SILVA, Aianne Lannara Freire E. **Toxina Botulínica Na Biomedicina Estética: Uma Revisão Integrativa.** 2018.

SILVA, Joana Filipa Nogueira da. **A aplicação da Toxina Botulínica e suas complicações- Revisão Bibliográfica.** 2012.

VENTURA, Nelson João Carneiro. **As neurotoxinas de clostridium sp.: os mecanismos de ação e a sua importância clínica.** 2015. Tese de Doutorado.



## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E COINFEÇÕES DE PACIENTES DA UTI COVID DE UM HOSPITAL DO NORTE DO RS**

**Felipe Goronski<sup>1</sup>; Sara Santos<sup>2</sup>; Mariluce da Rocha Jaskulski<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Farmacêutico.

<sup>2</sup>Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus Erechim.  
097309@aluno.uricer.edu.br

<sup>3</sup>Professora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

### **RESUMO**

Em dezembro de 2019 a cidade de Wuhan, uma cidade da província de Hubei na China, notificou um surto de pneumonia de etiologia microbiana de causa desconhecida à Organização Mundial de Saúde que após estudo das amostras obtidas desses pacientes anunciou que um novo coronavírus foi detectado (SARS-CoV-2), agente etiológico da doença do coronavírus 19 (COVID – 19). Desde então, a epidemia se disseminou pelo mundo rapidamente e em 11 de março de 2020 a OMS declarou a existência de uma pandemia. Mais de 174 milhões de casos de COVID-19 já foram relatados no mundo, segundo dados, os Estados Unidos da América apresenta o maior número de casos, seguido pela Índia e pelo Brasil. A infecção por SARS-CoV-2 pode danificar linfócitos, o que leva ao comprometimento do sistema imunológico durante a doença abrindo espaço para coinfeções microbianas, que tem influência na progressão e prognóstico da doença, especialmente em pacientes graves, o que pode levar ao aumento da necessidade de terapia intensiva. O presente estudo teve como objetivo identificar as características clínicas e principais coinfeções em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) COVID – 19 de um hospital público do norte do Rio Grande do Sul. A pesquisa é um estudo de coorte retrospectivo, avaliando o período de março a outubro de 2020. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes internados na UTI COVID – 19, do hospital público referência regional no tratamento do COVID – 19, Fundação Hospitalar Santa Terezinha da cidade de Erechim (RS).

**Palavras-chave:** coronavírus; UTI; características clínicas.

### **Introdução**

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, relatou à Organização Mundial de Saúde (OMS) um surto de pneumonia de causa desconhecida. Após análises, a OMS anunciou que foi detectado um novo coronavírus como causa da doença, chamada COVID-19. A epidemia ocorreu globalmente, e a OMS declarou uma emergência de saúde pública internacional em janeiro de 2020 e uma pandemia em março de 2020. Até junho de 2021, mais de 174 milhões de casos de COVID-19 foram relatados em todo o mundo, com os Estados Unidos, Índia e Brasil liderando em número de casos. A maioria dos infectados era do sexo masculino, com idades entre 30 e 70 anos e frequentemente tinha comorbidades como hipertensão, diabetes e obesidade, fatores que aumentavam o risco de mortalidade.

As coinfeções microbianas, especialmente em pacientes graves, desempenham um papel na progressão da doença, aumentando a necessidade de terapia intensiva. Detectar e tratar essas coinfeções precocemente pode reduzir a mortalidade. A infecção por SARS-CoV-2 pode prejudicar os linfócitos e afetar o sistema imunológico. A contagem de linfócitos e os níveis de dímero-D estão associados à gravidade da COVID-19. Pacientes do sexo masculino tendem a apresentar contagens mais altas de leucócitos e neutrófilos em comparação com pacientes do sexo feminino. O objetivo deste trabalho foi identificar características clínicas e principais coinfeções dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) COVID-19 de um hospital público no norte do Rio Grande do Sul.

### **Material e Métodos**

A metodologia do estudo envolveu uma pesquisa de coorte retrospectiva, que abrange o período de março a outubro de 2020. Os dados foram obtidos a partir dos prontuários disponibilizados pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) de pacientes internados na UTI COVID-19 do hospital público Fundação Hospitalar Santa Terezinha, localizado na cidade de Erechim, RS, que é referência regional no tratamento da COVID-19. A pesquisa recebeu aprovação do Comitê de Ética da URI – Câmpus de Erechim sob o parecer número 4.381.815 e da direção do hospital para a coleta de dados. O trabalho está cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN) sob número ACCA0F2.

Utilizando relatórios gerados pelo SCIH por meio do sistema de gestão TASY, foram examinadas informações sobre a prevalência de coinfeções na UTI COVID-19, microrganismos envolvidos, perfil de suscetibilidade aos antibióticos e as características clínicas dos pacientes. Também foram analisados parâmetros como faixa etária, sexo, realização de intubação, comorbidades, taxas de alta da UTI e óbitos. Para proteger a confidencialidade dos dados e garantir o anonimato dos pacientes, os nomes foram substituídos por códigos alfanuméricos, a fim de preservar a privacidade dos pacientes. A análise dos dados foi realizada através de um *software* de análise (Microsoft Excel) e os resultados foram expressos em forma de tabelas.

### **Resultados**

No período de março a outubro de 2020, foram registradas 109 internações na Unidade de Terapia Intensiva COVID-19 da Fundação Hospitalar Santa Terezinha de Erechim. Este

estudo incluiu 94 pacientes com dados sobre procedimentos realizados, informações demográficas, exames laboratoriais e de imagem. O perfil dos pacientes internados na UTI durante esse período, em sua maioria eram do sexo masculino (56,3%), brancos e com idade igual ou superior a 65 anos. Em relação as comorbidades, 91,5 % apresentavam pelo menos uma comorbidade e dentre as mais comuns foram hipertensão, diabetes e obesidade (Tabela 1).

**Tabela 1 - Comorbidades**

<b>Comorbidades</b>	<b>Total de Pacientes</b>
Hipertensão	48
Diabetes	28
Obesidade	24
Asma, DPOC ou outras doenças respiratórias	13
Doença coronariana ou outras doenças cardíacas	11
Tabagismo	8
Doenças cerebrovasculares (AVC)	6
Doença renal crônica	5
Etilista	5
Depressão	5
Hipotireoidismo	4
Alzheimer	3
Câncer	2
Outras	3
<b>Número de Comorbidades</b>	
Nenhuma	8 (8,5%)
Uma	26 (27,6%)
Duas ou mais	60 (63,9%)

Fonte: Autor (2021).

Estes resultados mostram que as comorbidades têm um impacto no prognóstico dos pacientes.

Os dados coletados em relação a intubação relatam que durante a internação, a realização de procedimento invasivo (intubação) foi necessária em 69 pacientes (73,4 %), dos quais 38 eram do sexo masculino e 31 do feminino. A taxa de mortalidade foi de 41,4 %, representando 39 pacientes dos quais 24 eram homens e 15 mulheres.

Durante a internação, 73 (77,6%) pacientes foram avaliados com radiografia ou tomografia computadorizada de tórax (TC). Todas apresentaram alguma alteração ou resultados anormais. O padrão mais comum foi a opacidade em vidro fosco (79,5%). Resultados estes e laboratoriais expressos na tabela 2.

**Tabela 2** - Achados radiológicos e laboratoriais dos pacientes da UTI COVID-19.

<b>Contagem de leucócitos</b>	
<b>Valor de referência: 3.500 a 10.500/mm<sup>3</sup></b>	<b>n=23</b>
<b>Achados radiológicos em TC ou radiografia de tórax</b>	
	<b>n=73</b>
Opacidade em vidro fosco	58 (79,5%)
Consolidações bilaterais	10 (13,7%)
Alterações intersticiais	5 (6,8%)
<b>Características clínicas</b>	
<b>Gasometria arterial (SatO<sub>2</sub>)</b>	
<b>Valor de referência: 95 a 99%</b>	<b>n=88</b>
< 90%	23 (26,2%)
90% - 94,9%	50 (56,8%)
≥ 95%	15 (17%)
Mediana por mm <sup>3</sup>	12.299,8
<b>Distribuição por mm<sup>3</sup></b>	
>10.500	12 (52,2%)
<10.500	11 (47,8%)
<b>Contagem de linfócitos</b>	
<b>Valor de referência: 1.000 a 4.500/mm<sup>3</sup></b>	<b>n=23</b>
Mediana por mm <sup>3</sup>	651,3





Distribuição <1.000 por mm <sup>3</sup>	16 (69,5%)
<b>Hemoglobina mediana (g/dL)</b>	12,76
<b>Valor de referência: 13,50 a 17,50 g/dL</b>	
<b>Distribuição de outros achados</b>	
<b>Proteína C Reativa (mg/L)</b>	<b>n=87</b>
<b>Valor de referência: &lt;10 mg/L</b>	
<10	4 (4,6%)
≥ 10 – 50	18 (20,7%)
≥50 – 200	28 (32,2%)
≥ 200 – 400	33 (37,9%)
≥ 400	4 (4,6%)
<b>Dímero D (ng/mL)</b>	<b>n= 84</b>
<b>Valor de referência: ≤ 500 ng/mL</b>	
Até 500	11 (13%)
≥500 a 1.000	16 (19%)
1.000 a 2.500	29 (34,5%)
2.500 a 4.000	21 (25%)
>4.000	7 (8,5%)
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	<b>n= 81</b>
<b>Valores de referência: 23,9 a 336,2 ng/mL</b>	
Até 336,2	18 (22,2%)
336,3 - 1.000	28 (34,5%)
1.000 – 2000	24 (29,7%)
≥ 2.000	11 (13,6%)

Fonte: Autor (2021).

A partir dos resultados da gasometria, os despechos dos pacientes com maior relevância (23 pacientes com SatO<sub>2</sub> <90%) foram incluídos para a análise de parâmetros hematológicos de contagem de leucócitos, linfócitos e hemoglobina.

As amostras biológicas para análise foram obtidas principalmente na urina, traquéia e sangue dos pacientes. Dos 94 pacientes analisados neste trabalho, 19 (20,2%) tiveram alguma coinfeção durante a internação na UTI COVID-19. *Candida spp.* foi o único fungo encontrado, sendo detectado em 8 pacientes, coinfeções bacterianas foram identificadas em 12 pacientes. Um paciente apresentou coinfeção fúngica e bacteriana ao mesmo tempo. *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus coagulase negativa* e *Escherichia coli* foram todos isolados em um mesmo paciente. Outro foi infectado por *Escherichia coli* e *Klebsiella aerogenes*. Um terceiro paciente foi colonizado por *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) e *Streptococcus sp.*, ambos microrganismos Gram-positivos.

**Tabela 3** - Bactérias prevalentes nas infecções dos pacientes da UTI COVID-19.

Microrganismos	N
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Serratia liquefaciens</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	2
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)	1
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i>	1
<i>Streptococcus sp</i>	1

Fonte: Autor (2021).

A tabela 4 retrata os resultados do Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA) dos principais microrganismos envolvidos nas coinfeções dos pacientes, onde é possível observar a sensibilidade ou resistência frente as diversas classes de antimicrobianos.

**Tabela 4** - Resultado do Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos.

Antibióticos	Microrganismos											
	<i>P. aeruginosa</i>			<i>E. coli</i>			<i>Serratia liquefaciens</i>			<i>S. aureus (MRSA)</i>		
	n	%S	%R	n	%S	%R	n	%S	%R	n	%S	%R
Sulfonamidas	-			1	50	50	1	100	0	1	0	100
Betalactâmicos	4	80	20	10	35	65	9	33,3	66,7	3	0	100
Tetraciclina	-			1	50	50	1	50	50	1	50	50
Aminoglicosídeos	2	80	20	2	75	25	2	100	0	1	50	50
Macrolídeos	-			-			-			1	0	100
Lincosamidas	-			-			-			1	0	100
Quinolonas	1	100	0	2	50	50	1	100	0	2	0	100
Nitrofuranos	-			1	0	100	-			-		

%S = Percentual de Suscetibilidade; %R = Percentual de Resistência; ( - ) = Não analisado. Fonte: Autor (2021).

## Discussão

A média de idade dos pacientes neste estudo em questão foi semelhante a outros, como 63 anos em pacientes hospitalizados no sul do Brasil. No entanto, esta média foi superior à encontrada num estudo realizado na China, onde a média de idade foi de 55,5 anos (CHEN *et al.* 2020). A idade avançada tem sido associada a um maior risco de complicações desde o início da pandemia em 2019. Quanto ao número ser maior de pacientes do sexo masculino, pode ser explicado por estudos que sugerem que as mulheres apresentam uma proteção natural contra infecções virais devido aos hormônios esteroides sexuais e uma atividade protetora associada aos genes do cromossomo X. Esses genes desempenham um papel importante na modulação da resposta imunológica, tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa (CHANNAPPANAVAR *et al.*, 2017).

Guan *et al.* (2020), mostram que a presença de hipertensão e/ou diabetes estão diretamente associados à admissão na UTI, ventilação mecânica (intubação) e óbitos. Além disso, o maior número de comorbidades se correlacionou com uma maior gravidade da COVID-19. Resultados semelhantes em relação aos achados na TC foram encontrados por Guan *et al.* (2020), pelo menos uma manifestação anormal foi identificada em mais de 70% dos pacientes. Valores também se mostraram alterados quanto a saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) onde 83% dos

pacientes apresentaram resultado inferior a 95%, onde o oxigênio deve ser suplementado principalmente em pacientes com rápida progressão da doença ou com sinais de angústia respiratória (KIM; GANDHI, 2020).

Lippi e Plebani (2020) encontraram variações na contagem de leucócitos, por vezes aparecendo alta ou diminuída, mas a maioria deles com linfopenia. O mesmo foi encontrado em no presente estudo, com praticamente metade dos pacientes com contagem de leucócitos acima de 10.500 (52,2%) e 47,8% (11 pacientes) abaixo do valor de referência. A linfopenia também foi observada com média de 651,3 por  $\text{mm}^3$ , abaixo dos valores utilizado pelo laboratório da instituição (1.000 a 4.500/ $\text{mm}^3$ ). A mediana de hemoglobina nos pacientes analisados foi de 12,76 g/dL.

A maioria dos pacientes tinha ferritina sérica e proteína C reativa acima da faixa normal assim como para Chen *et al.* (2020), indicando uma resposta inflamatória sustentada e alterações nos mecanismos de coagulação após infecção pelo SARS- CoV-2 (ZHANG *et al.*, 2020). O dímero D aumentado é um preditor da severidade das complicações causadas pelo coronavírus e geralmente confere um mau prognóstico (BRUNO, 2020).

Alguns pacientes, especialmente os gravemente enfermos, tiveram coinfeções causadas por bactérias e/ou fungos. Para infecções mistas graves, além dos fatores de virulência dos patógenos, o estado imunológico do hospedeiro também é um dos fatores importantes. Idade avançada, obesidade e presença de comorbidades podem estar associados ao aumento da mortalidade (CHEN *et al.*, 2020).

Os principais patógenos encontrados nas infecções hospitalares são as bactérias Gram-positivas, como o *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Streptococcus pneumoniae* (POZZATO; PARISI, 2018). Os cocos Gram-positivos representaram 25% das coinfeções nos pacientes internados do presente estudo. Porém o grupo de bactérias com maior importância hospitalar são os bacilos Gram-negativos, já que causam infecções graves, sobretudo em pacientes imunocomprometidos, além de apresentarem diversos mecanismos de resistência aos antibióticos. *Pseudomonas aeruginosa* é um dos mais prevalentes agentes de infecções hospitalares em todo o mundo (SANTOS *et al.*, 2019). Foi encontrado um caso de bactéria produtora de beta- lactamase de espectro ampliado (ESBL), *Escherichia coli* (ESBL) Os bacilos Gram-negativos representaram 75% das coinfeções dos pacientes analisados.

## Conclusões

Este estudo revelou que a maioria dos pacientes era do sexo masculino (56,3%), de etnia branca e com idade igual ou superior a 65 anos. A grande maioria (91,5%) tinha pelo menos uma comorbidade, sendo as mais comuns hipertensões, diabetes e obesidade; 73,4% dos pacientes precisou de intubação e a taxa de mortalidade foi significativa, atingindo 41,4%. Os exames de imagem, como radiografia e tomografia computadorizada de tórax, mostraram frequentemente opacidade em vidro fosco (79,5%). Os níveis de saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) estavam frequentemente abaixo de 95% e os valores de leucócitos variaram, com 52,2% dos pacientes apresentando contagens elevadas e 47,8% com contagens abaixo do valor de referência.

A maioria dos pacientes apresentava níveis elevados de ferritina sérica e proteína C reativa. Dentre os pacientes analisados, 19 apresentaram coinfeções bacterianas ou fúngicas durante a internação, sendo a maioria causada por bactérias Gram-negativas. A resistência às bactérias foi baixa na maioria dos microrganismos isolados, com exceção do *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina (MRSA). Os resultados da pesquisa reafirmam a importância de compreender as características clínicas dos pacientes com COVID-19 e os fatores de agravamento da doença, para que seja possível melhorar o tratamento e o desfecho clínico dos pacientes, contribuindo para o enfrentamento da pandemia.

## Referências

BRUNO, L.C. *et al.* Dímero-D como importante marcador para estratificar a gravidade da infecção pelo novo coronavírus: revisão sistemática da literatura. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 42, p. 530-531, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604198/>. Acesso em: 09 jun. 2021.

CHANNAPPANAVAR, R. *et al.* Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. **Journal of Immunology**, v. 198, n. 10, p. 4046-4053, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450662/>. Acesso em: 04 jun. 2021.

CHEN, J. *et al.* Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. **The Journal of Infection**, v. 80, n. 5, p.1-6, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171869/>. Acesso em: 23 maio 2021

CHEN, X. *et al.* The microbial coinfection in COVID-19. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 104, n. 18, p. 7777-7785, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417782/>. Acesso em: 11 set. 2020.



GUAN, W. J. *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. **The European Respiratory Journal**, v. 55, maio de 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217650/>. Acesso em: 02 jun. 2021.

KIM, A. Y.; GANDHI, R.T. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults>. Acesso em: 03 jun. 2021.

LIPPI, G.; PLEBANI, M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 58, n. 7, 2020, p. 1131-1134. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>. Acesso em: 07 jun. 2021.

POZZATO, R. S.; PARISI, M. M. Clinical and microbiological profile of hospital infection cases occurred in a medium-sized hospital of the northwest of Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 3, p. 1-9, 2018. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-969509>. Acesso em: 04 jun. 2021.

ZHANG, J. *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. **Allergy**, v. 75, n. 7, p. 1730-1741, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14238>. Acesso em: 06 jun. 2021.

## **IMPACTO DA IMUNIZAÇÃO NA REDUÇÃO DOS CASOS DE COVID-19**

**Daniel Guilherme Hartmann Rosa dos Santos <sup>1</sup>; Marisa Lúcia Romani Paraboni <sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Aluno curso de Biomedicina - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões Câmpus de Erechim, Avenida Sete de Setembro 1621, Erechim/RS, danielhartmann970@gmail.com

<sup>2</sup> Professora - Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões Câmpus de Erechim, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde

### **RESUMO**

A pandemia da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) tornou-se um dos grandes desafios do século XXI. Seus impactos ainda são inestimáveis, afetando direta e/ou indiretamente a saúde e a economia da população mundial onde a busca por imunização da população movimentou as pesquisas muito rapidamente. Objetivos: elaborar uma revisão sobre a doença relacionada com a pandemia COVID-19 e as principais vacinas testadas e aprovadas no Brasil, com os resultados encontrados. Metodologia: Foi realizada revisão de literatura por meio de levantamento de dados através de artigos científicos utilizando as plataformas Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Google Acadêmico delimitando o período de 2019 a 2022. Os resultados foram apresentados de forma quantitativa. Resultados: A COVID-19 surgiu em dezembro de 2019 quando um grupo de pessoas da cidade de Wuran na China começaram a desenvolver uma pneumonia de causa desconhecida. A partir do dia 15 de janeiro de 2020 o vírus começou a se disseminar mais rapidamente conseguindo assim chegar a outros países muito facilmente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde uma vacina com mais de 50% de eficácia já é útil para combater a pandemia. Conclusão: Nesta pesquisa pode-se observar que todas as vacinas abordadas foram eficazes contra a COVID-19 e para evitar a transmissão do vírus.

**Palavras-chave:** imunização; COVID19; pandemia

### **Introdução**

De acordo com o Ministério da Saúde a COVID-19 pertencente à família de vírus SARS-CoV-2 que causa infecção respiratória. No dia 31 de dezembro de 2019 foi informado a Organização Mundial da Saúde (OMS) da China sobre casos de pneumonia com causas desconhecidas em Wuhan. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a COVID-19 como uma pandemia no dia 11 de março de 2020. Pandemia é uma epidemia que acontece ao redor do mundo inteiro praticamente ao mesmo tempo o que é o caso da COVID-19 (OPAS, 2021).

Com o anúncio de uma pandemia deu-se início a corrida contra o tempo para conseguir o quanto antes um imunizante eficiente para combater o coronavírus. Segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), a imunização é o processo pelo qual uma pessoa passa para ficar imune a uma doença infecciosa. Geralmente o imunizante é uma vacina, esse processo também é chamado de imunidade adquirida onde as vacinas passam a estimular o próprio

sistema imunológico do corpo para proteger as pessoas contra doenças posteriores (OPAS, 2021).

Os impactos na economia mundial foram significativos com o fechamento de empresas e comércio. Todas as pessoas tiveram que ficar isoladas causando assim também grande impacto na área da educação já que as escolas e universidades tiveram que ser fechadas também (VOMMARO, 2021). Diante do cenário caótico em que a pandemia transformou o mundo, foi criada a primeira vacina, que serviria para conter a transmissão de onde o vírus estava circulando desenfreadamente. Porém, a demora na sua distribuição trouxe alguns impactos negativos em vários setores, principalmente na área da saúde onde puderam observar hospitais lotados, sem leitos de Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs) e muitas pessoas morrendo (NUNES, 2020).

Este estudo teve como objetivo elaborar uma revisão sobre o que foi a pandemia de COVID-19, as principais vacinas testadas e aprovadas no Brasil COVID-19 e os resultados encontrados após a sua utilização na população.

### **Material e Métodos**

Foi realizada revisão de literatura por meio de levantamento de dados através de artigos científicos utilizando as plataformas Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Google Acadêmico delimitando de 2019 a 2022. Foram utilizadas as palavras-chave: COVID-19, pandemia, vacinas testadas, coronavírus. Os critérios para inclusão dos artigos foram a busca pelos artigos apresentarem as palavras chaves no período proposto. Os resultados foram apresentados de forma quantitativa, a partir da coleta de informações de fontes secundárias por se tratar de uma revisão de literatura, incluindo: artigos, teses, monografias, livros e autores significativos para o estudo.

### **Resultados**

A vacina CoronaVac é produzida com vírus inativado, sendo considerada uma das tecnologias mais tradicionais, estudadas e seguras de produção de imunizantes. A vacina contém o vírus SARS-CoV-2 inativado, incapaz de fazer mal à saúde, mas capaz de despertar uma resposta imune no organismo. Essa resposta imune vai ser acionada no futuro, se a pessoa vacinada entrar em contato com o vírus. Ou seja, o vírus inativado prepara o corpo para combater uma infecção futura (BUTANTAN, 2022).





A vacina da Janssen, empresa laboratorial da J&J, é baseada em vetores de adenovírus sorotipo 26 (Ad26). Os adenovírus são um tipo de vírus que causam o resfriado comum, portanto, são "bons transportadores" em seres humanos. Ao serem modificados para desenvolver a vacina, eles não se replicam e não causam resfriado (DIGITAL, 2022). Outra composição presente na **vacina da Janssen** é o próprio código genético da SARS-COV-2. Ele possui em sua superfície externa uma espécie de coroa, formada pelos chamados "*Spike*", responsáveis pela ligação do vírus às células do corpo humano. Sabendo disso, um material genético da proteína "S", presente nas *Spike*, foi colocado no adenovírus (transportador) (DIGITAL, 2022).

A vacina da Pfizer é a primeira no mercado que consiste em informações genéticas reais de um vírus na forma de RNA mensageiro, ou mRNA, um tipo de molécula cuja função usual é transportar cópias de instruções genéticas ao redor de uma célula para orientar a montagem de proteínas. Imagine um mRNA como uma longa fita adesiva contendo instruções (ALMEIDA, 2020).

A vacina da AstraZeneca o primeiro ingrediente da lista, o "adenovírus enfraquecido" é o ingrediente ativo desta vacina. Os adenovírus são um grupo comum de vírus que causam diferentes tipos de doenças como a bronquite. A maioria das pessoas foi exposta a eles em suas vidas. A vacina da AstraZeneca é feita a partir de um adenovírus que foi alterado em laboratório para que não possa causar danos. Ele foi ajustado para funcionar como um sistema de entrega da vacina. A vacina dá ao corpo instruções para criar a proteína *Spike* da COVID-19 em suas células. Dessa forma, quando uma pessoa é exposta à COVID-19, seu sistema imunológico reconhecerá a parte do vírus que possui essas proteínas *Spike* e saberá como combatê-la (OPAS, 2021).

### **Comparação da eficácia das vacinas para COVID-19**

Segundo a Organização Mundial da Saúde qualquer preparação com mais de 50% de eficácia já seria útil para combater a pandemia (VARELLA, 2022). Na tabela 1 pode se observar onde estão os resultados da eficácia de cada uma das vacinas.

**Tabela 1** - Resultado da eficácia das vacinas testadas

Vacinas	Eficácia
Jansen	66%
CoronaVac	50,38%
Pfizer	95%
AstraZeneca	79%

Fonte: Butantan, 2022; Varella, 2022; Almeida, 2020; Opas, 2021

A eficácia da vacina da Jansen após 14 dias de aplicação foi de 66% e após 28 dias de aplicação de 85,4%. As mutações do SARS-CoV-2 podem diminuir as respostas imunes protetoras induzidas pela vacina, particularmente à medida que os títulos de anticorpos diminuem com o tempo (BUTANTAN, 2022).

### Contraindicações

A reação alérgica grave (por exemplo, anafilaxia) a qualquer componente da vacina é uma contraindicação para a vacinação, nesse momento. A presença de doença concomitante febril aguda grave também contraindica a imunização, no entanto, a presença de uma infecção leve, como resfriado e/ou febre baixa, não deve atrasar a vacinação.

Na tabela 2, estão apresentadas as diferentes contraindicações das vacinas de acordo com a marca disponível.

**Tabela 2** - Principais contraindicações das vacinas de acordo com a marca.

VACINAS	CONTRAINDICAÇÕES
JANSEN	Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer componente.
CORONAVAC	Alergia aos componentes, pacientes com febre, doença aguda e início agudo de doenças crônicas.
PFIZER	Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum componente.
ASTRAZENECA	Hipersensibilidade ao princípio ativo ou pacientes que tenham trombose.

Fonte: Butantan, 2022; Almeida, 2021; Opas, 2021; Dobrachinski 2021

### **Armazenamento**

O armazenamento da maioria das vacinas ocorre na temperatura de 2 a 8 graus (Celsius) e com proteção da luz, mas não é isso que ocorre com a vacina da Pfizer que necessita se manter congelada a uma temperatura de -20 a -80 seria o ideal e quanto mais alta sua temperatura menor tempo de validade ela terá, no caso se manter ela a uma temperatura de 2 a 8 graus ela teria apenas 5 dias de validade (ALMEIDA, 2021)

Na tabela 3 estão demonstradas as formas de armazenamento das vacinas de acordo com a marca.

**Tabela 3** - Formas de armazenamento das vacinas de acordo com a marca.

<b>VACINAS</b>	<b>FORMA DE ARMAZENAMENTO</b>
JANSEN	Conservar entre 2 e 8 graus e proteger da luz
CORONAVAC	Conservar entre 2 e 8 graus e proteger da luz
PFIZER	Manter no congelador a uma temperatura entre -90 e -60 graus proteger da luz
ASTRAZENECA	Manter entre 2 e 8 graus e proteger da luz

Fonte: Butantam, 202; Opas, 202; Almeida, 2021

### **Modo de aplicação**

Geralmente as vacinas têm aplicação de duas doses por via intradérmica com intervalo de duas a quatro semanas entre uma e outra posteriormente toma-se reforços, porém no caso da Jansen em maiores de 18 anos é aplicada apenas uma dose (EDREIRA, 2021). Na tabela 4 estão descritas as formas de aplicação de cada vacina de acordo com cada marca.

**Tabela 4** - Formas de aplicação de cada vacina com cada marca.

VACINAS	Forma de aplicar
JANSEN	Dose única de 0,5 ml
CORONAVAC	2 doses com intervalo entre elas de 2 a 4 semanas
PFIZER	Aplicar uma série de 2 doses de 0,3 ml mais reforço
ASTRAZENECA	2 doses mais reforços

**Fonte:** Butantam, 2022; Opas, 2021; Edreira, 2021; Almeida, 2021

### Discussão

Podemos reforçar a importância do assunto abordado, visto que ele impactou fortemente vários setores. A pesquisa sinaliza que a chegada da pandemia de COVID-19 fez com que estes setores sofressem impactos muito maiores. Em meio a uma pandemia todos os indivíduos são propensos a contaminação decorrente do vírus circulante e o desenvolvimento da doença, e o desenvolvimento de uma vacina para se conter esse inimigo invisível foi de extrema urgência. A vacina vem sendo um dos principais modos de acabar com as doenças como também de se proteger das mesmas, foi citado o autor (DOBRACHINSKI 2011).

De acordo com a (DIGITAL, 2022) além de ser aplicada em uma única dose – algo que pode ser considerado como uma "vantagem" em relação a agilidade do processo de vacinação contra a doença, os imunizantes presentes na composição da **vacina da Janssen** diferem das demais. As vacinas Moderna e Pfizer usam o RNAs (RNA mensageiro). Já o da CoronaVac usa o vírus inativo. Enquanto a vacina de AstraZeneca utiliza uma tecnologia de vetor viral recombinante, produzida a partir de uma versão enfraquecida do vírus.

As informações e dados apresentados nesta pesquisa contribuem de forma significativa para o campo de estudo, pois foi feito um compilado de vários autores sobre o tema trazendo pontos de vista de pessoas diferentes sobre o mesmo assunto.

As vacinas desenvolvem um papel muito importante para controle de doenças cada uma com sua composição e eficácia, porém todas tem comprovação de que tem efeitos positivos sobre a COVID-19 fazendo com que a doença não se desenvolva para uma síndrome mais grave, pois de acordo com a Organização Mundial da Saúde uma vacina com mais de 50% de eficácia já é útil para combater a pandemia.



## **Conclusões**

Pode-se concluir através deste estudo de que todas as vacinas testadas foram eficazes para a diminuição de casos graves da COVID-19. Mesmo que fabricadas em caráter de emergência, todas as vacinas possuem eficácia maior de 50% sendo assim consideradas aptas para utilização no combate à doença. Podemos observar que o que prejudicou e piorou a pandemia foi a demora na distribuição da vacina em algumas localidades. Embora cada vacina tenha diferença na sua composição, estimulam a reação imunológica, funcionando adequadamente.

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer a professora Marisa Lúcia Romani Paraboni por ter sido minha orientadora e ter desempenhado tal função com dedicação seu apoio, orientação e ideias fizeram desta uma experiência inspiradora para mim. Um agradecimento a instituição Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, que foi essencial em meu processo de formação profissional

## **Referências**

ALMEIDA, Luciene. Quais-sao-os-ingredientes-da-vacina-covid-19: da-Pfizer/. newslab, 2020. Disponível em: <https://newslab.com.br/quais-sao-os-ingredientes-da-vacina-covid-19-da-pfizer/>. Acesso em: 26 nov. 2022.

BUTANTAN, Instituto. Covid/Butantan-tira-dúvida/tira-dúvida-notícias: hidroxido-de-aluminio-contido-na-coronavac-e-usado-em-outras-vacinas-e-inofensivo-para-criancas-e-adolescentes. butantan.gov.br, 2022. Disponível em: <https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/hidroxido-de-aluminio-contido-na-coronavac-e-usado-em-outras-vacinas-e-inofensivo-para-criancas-e-adolescentes>. Acesso em: 26 nov. 2022.

DIGITAL, Redação Dci. Como-funciona-a-vacina-da-da-Janssen: da-Johnson-Johnson. dci, 2022. Disponível em: <https://www.dci.com.br/saude/como-funciona-a-vacina-da-da-janssen-da-johnson-johnson/86447/>. Acesso em: 26 nov. 2022.

DOBRACHINSKI, Leandro. Aspectos Básicos de Imunização. **In: MALAGUTTI, William. Imunização, Imunologia e Vacinas.** Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2011. Cap. 1. p. 3-5

EDREIRA, PAMELLA TAMIRES BATISTA. Estudo comparativo das fases I, II e III das vacinas contra a COVID-19-BNT162b2/COMIRNATY da Pfizer-BioNTech, 2021.

NUNES, João. A pandemia de COVID-19: securitização, crise neoliberal e a vulnerabilização global. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.



ORGANIZAÇÃO PAN- AMERICANA DA SAÚDE, OPAS-OMS. Tópicos: imunização. paho.org, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/imunizacao>. Acesso em 26 nov. 2022

VARELLA, Drauzio. Coronavírus: vacinas-eficazes. drauziovarella.uol, 2022. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/drauzio/coronavirus-vacinas-eficazes-artigo/>. Acesso em: 26 nov. 2022.

VOMMARO, Pablo. O mundo em tempos de pandemia: certezas, dilemas e perspectivas. **Revista Direito e Práxis** [Recurso Eletrônico]. Rio de Janeiro, v.12, n.2, 2021. Disponível em: <https://dspace.almg.gov.br/handle/11037/41820>. Acesso em: 26 nov. 2022.



## **MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DO LÍTIO –UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**Jordana Segat Barro<sup>1</sup>; Regina Betoni Prando<sup>2</sup>; Helen Fernanda Saccomori<sup>3</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>4</sup>; Helissara Silveira Diefenthaler<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Farmacêutica. 096754@aluno.uricer.edu.br

<sup>2</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

<sup>3</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

<sup>4</sup> Professor. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

<sup>5</sup> Professora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

### **RESUMO**

O carbonato de lítio é um medicamento da classe dos estabilizadores de humor, utilizado para o transtorno de humor bipolar. O seu mecanismo de ação não é totalmente elucidado, e o tratamento tem uma grande dificuldade de ser estável, já que grande parte dos usuários deste medicamento não adere ao tratamento devido o mesmo ser prolongado e com muitos efeitos colaterais, incluindo tremor, sede excessiva, aumento do tamanho da tireoide, micção excessiva, diarreia, enjoos, palpitações, ganho de peso, e entre outros. Exames de acompanhamento devem ser feitos regularmente, os quais são sugeridos uma periodicidade de três ou seis em seis meses, conforme os sintomas e a aderência ao tratamento. O objetivo do estudo é investigar como é realizado o monitoramento de pacientes em tratamento com carbonato de lítio. Esse trabalho caracteriza-se como uma revisão bibliográfica da literatura, na qual foram usados livros e artigos científicos encontrados em diferentes bases de dados. Foram usados os seguintes descritores em inglês e português: carbonato de lítio; transtorno bipolar; intoxicação por lítio; exames; lítio. Conforme alguns estudos, os pacientes com maior grau de instrução e conhecimento do lítio e do tratamento mostraram seus níveis terapêuticos dentro dos limites, bem como aqueles que possuem maior conhecimento aos horários e doses a serem utilizadas. Em contrapartida, ainda existe uma relação negativa quando se fala em religião/crenças relacionado ao tratamento com lítio e a doença. O lítio ainda não possui seu mecanismo de ação totalmente elucidado, mas pode-se concluir que ele tem efeito benéfico em pacientes que sofrem com Transtorno de Humor Bipolar (THB). Embora o objetivo principal desta revisão fosse investigar como é realizado o monitoramento de pacientes em tratamento com carbonato de lítio, praticamente não foi encontrado nenhum estudo que mostra dados sobre monitoramento, sendo necessários mais estudos sobre ele e sua toxicidade.

**Palavras-chave:** carbonato de lítio; transtorno bipolar; intoxicação por lítio.

### **Introdução**

O carbonato de lítio é um medicamento da classe dos estabilizadores de humor, utilizado para o transtorno de humor bipolar. O seu mecanismo de ação não é totalmente elucidado, contudo, a inibição do ciclo do fosfatidilinositol parece ser o principal mecanismo de ação no transtorno bipolar, juntamente com a inibição da enzima gsk-3b relacionado à maior síntese e liberação de serotonina. Este medicamento possui janela terapêutica estreita (0,6 a 1,2 mmol/L)



o que pode induzir uma intoxicação aguda, apresentando sinais como tremor, náuseas, vômito e outros (MOREIRA; MATOS, 2014).

Segundo Vieira, Ferreira, Tomé (2006), a intoxicação por lítio ocorre mais comumente quando há diminuição da capacidade renal para excretar lítio, por uma superdosagem ou então por interações medicamentosas. Por sua vez, o tratamento com lítio tem uma grande dificuldade de ser estável, já que grande parte dos usuários deste medicamento não adere ao tratamento devido o esse ser prolongado e com muitos efeitos colaterais, incluindo tremor, sede excessiva, aumento do tamanho da tireoide, micção excessiva, diarreia, enjoos, palpitações, ganho de peso, e entre outros.

Sendo assim, o monitoramento dos pacientes é feito através de exames laboratoriais, como o da função renal, tireoide, excreção de lítio (sendo o mais importante), hemograma, glicemia. É necessário que seja realizado teste de gravidez em mulheres em idade fértil, que não fazem uso de métodos contraceptivos, já que o medicamento é prejudicial ao feto, podendo ocorrer má formação nas primeiras 12 semanas, síndromes perinatais quando utilizado próximo ao parto, alterações neurocomportamentais de aparecimento tardio. Geralmente no período escolar, surgem na forma de retardo de amadurecimento comportamental e problemas de aprendizagem.

Os relatos do International Register of Lithium Babies com relação ao lítio revelaram taxas significativas de malformações cardíacas em fetos expostos no período pré-natal, principalmente anomalia de Ebstein, que consiste em um defeito cardíaco congênito raro causado por uma malformação nos folhetos posterior e septal da válvula tricúspide. Porém, estes dados proveram de relatos voluntários de médicos, o que faz com que os resultados possam ser superestimados (PHEULA; BANZANATO; DALGALARRONDO, 2003).

Os exames de acompanhamento devem ser feitos regularmente, os quais são sugeridos uma periodicidade de três ou seis em seis meses, conforme os sintomas e a aderência ao tratamento. Quando a dose utilizada mostra efeitos indesejáveis ou terapia ineficaz, os exames podem ser repetidos mais frequentemente.

Portanto, este trabalho tem como justificativa a monitorização terapêutica durante o tempo de tratamento com carbonato de lítio, tendo em vista a ocorrência de intoxicação e baixa adesão de pacientes ao tratamento, percebendo-se a necessidade de novos estudos relativos a esta temática, já que o lítio é um fármaco que apresenta janela terapêutica estreita e suas concentrações séricas variam entre os indivíduos, e por conta dos efeitos adversos a adesão ao tratamento é baixa, comprometendo na resposta clínica.



Diante do exposto, o presente trabalho investigou sobre a monitorização do lítio em pacientes submetidos ao tratamento do transtorno de humor bipolar, uma vez que este, além de prolongado causa diversos efeitos adversos.

## **Material e Métodos**

A metodologia utilizada para este trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica, que visa reunir e analisar a literatura existente sobre o monitoramento de pacientes em tratamento com o lítio. Os mecanismos de busca utilizados foram o PubMed, Google Acadêmico, Bireme, Lilacs e Periódicos Capes, além de livros. Para pesquisa utilizou-se os seguintes descritores de busca: carbonato de lítio, transtorno bipolar, intoxicação por lítio, exames, lítio, *bipolar disorder*, *lithium carbonate*, *lithium poisoning*, *exams*.

## **Resultados e Discussão**

Inicialmente o transtorno de humor bipolar era conhecido como psicose maníaco depressiva, mas esta denominação passou a ser errônea e pouco utilizada, pois nem todos os pacientes apresentavam evento de psicose, portanto a nomenclatura foi modificada (HANEMANN, 2006).

Trata-se de uma doença crônica, que alterna episódios de mania ou de mania e depressão. O tratamento tem por objetivo reduzir sintomas maníacos agudos, frequência de episódios e alterações do humor, severidade das alterações comportamentais e a prevenção das consequências psicossociais (ROSA, 2006).

A mania é mais grave que a hipomania e causa problemas mais visíveis no cotidiano pessoal e social. A mania também pode desencadear uma psicose e exigir hospitalização. Pelo menos três sintomas são relacionados a um destes episódios, podendo ser: anormalmente otimista ou nervoso; maior energia; maior sensação de euforia; menor necessidade de dormir; distração ou má tomada de decisões como correr riscos em investimentos tolos (MAYOCLINIC, 2018).

O correto diagnóstico, como na maioria das doenças psiquiátricas, deve ser feito individualmente, considerando quadros anteriores de depressão ou bipolaridade e também transtornos familiares (LUZ, 2013).

Por se tratar de uma doença de sofrimento humano, tem alta complexidade de sintomas de humor e transtorno de pensamento, podendo vir a afetar o alcance cognitivo e funcional do cérebro. Pode ser classificada como tipo I (alternância entre estados de humor depressivo e de



humor maníaco) e tipo II (hipomaníaco). A prevalência do transtorno de humor bipolar (THB) tipo I é cerca de 1% da população, enquanto o THB tipo II afeta cerca de 5% da população (HANEMANN, 2006).

O lítio é utilizado em crises de hipomania, sendo efetivo entre 60 a 80% dos episódios ocorrentes. É utilizado para tratar a bipolaridade e foi o primeiro fármaco a ser aprovado pelo FDA (Food Drug Administration), podendo ser utilizado em monoterapia ou associado a outros medicamentos (MARTINS *et al.*, 2017).

Na fase da mania a eficácia do tratamento com lítio pode chegar a 70-80%, sendo que o tempo de resposta ao tratamento pode ser entre duas a quatro semanas. Quando comparado a carbamazepina e ao valproato, o lítio mostra resultados superiores, especialmente quando os sintomas de mania clássica estão presentes (ZUNG; MICHELON; CORDEIRO, 2018). Esse fármaco possui meia vida entre 14 e 30 horas e é completamente eliminado através da urina. A dosagem usual geralmente são duas doses, mas se for de liberação lenta, pode ser administrado em dose única, o que é menos frequente (MARTINS *et al.*, 2017). A dose mais comumente utilizada é de um comprimido/dia de 300mg, ou de 450mg quando liberação lenta (LUZ, 2013).

Independente de idade, peso, outros medicamentos utilizados e condições clínicas, a dose de lítio deve manter um nível sérico (0,5 a 1,2mEq/L), mas devido aos efeitos colaterais a terapia exige muitos ajustes de dose, inclusive podendo chegar a limites inferiores ao preconizado (ZUNG; MICHELON; CORDEIRO, 2018).

Para que seja efetiva, a dosagem de lítio deve ser feita a partir do quinto dia do início do uso do medicamento ou do ajuste de dose. Para que o ajuste de dose ocorra, deve-se basear a escolha da dosagem através da litemia encontrada nos exames, até que o nível terapêutico seja obtido. Após isso, a litemia pode ser realizada com menos frequência, a cada dois ou três meses, se não houver nenhuma reação neste período (ZUNG; MICHELON; CORDEIRO, 2018).

O fármaco em questão é excretado pelos rins, e em paciente que tem essa função comprometida, ou parte dela, e ainda associado à idade mais avançada, os fatores de risco podem ser maiores; como por exemplo, a toxicidade e efeitos colaterais, como delírio, vômito ou diarreia. A idade avançada se torna fator de risco, pois ocorre a alteração de fatores fisiológicos, como por exemplo, o aumento da gordura corporal, levando ao aumento do volume de distribuição do fármaco. O lítio apresenta fator de risco D para grávidas, que significa que o medicamento foi usado durante a gravidez e apresentou relação com má formação fetal, mas a relação risco-benefício deve ser avaliada. Há relatos de defeitos congênitos quando administrado em mulheres no primeiro trimestre de gravidez (HANEMANN, 2006).



O lítio ainda é o primeiro fármaco de escolha para tratamento deste transtorno, mesmo sendo associado a efeitos colaterais, se torna menos prejudicial que outros fármacos. Os exames de acompanhamento devem ser realizados regularmente, sendo entre eles os mais solicitados: função renal, hormônios da tireoide, concentração de lítio, hemograma, glicemia e também é necessário que se faça teste de gravidez em mulheres em idade fértil e que não fazem uso de métodos contraceptivos (ZUNG; MICHELON; CORDEIRO, 2018).

Schumann, Lenz e Müller-Oerlinghausen (1999), cita em seu trabalho que 53,9% dos pacientes em uso de lítio interrompem algum momento o tratamento e que 43,2% das interrupções ocorrem nos seis primeiros meses de tratamento. Os pacientes não aderentes, apresentam até quatro vezes mais risco de internação.

Os níveis sérios de lítio devem ser dosados e os valores ideais ficam entre 0,6 a 1,2 mmol/L, enquanto para os parcialmente aderentes os níveis plasmáticos são inferiores a 0,6 mmol/L ou superiores a 1,2 mmol/L (ROSA *et al.*, 2006).

Hanemann (2006), descreve que, quando os níveis ultrapassam os 2mEq/L, existe grandes chances de uma intoxicação ocorrer. Quando estes níveis se elevam a mais de 3mEq/L –5mEq/L, os sintomas evoluem para completa inconsciência, convulsões, paralisia, dano cerebral irreversível, coma e morte. Em pacientes atendidos ambulatorialmente, a concentração terapêutica é alcançada através de doses que variam de 600mg, 900mg a 1500mg/dia, enquanto para pacientes hospitalizados essa dosagem fica entre 1200mg a 2400mg.

Os métodos para avaliar concentração de lítio nos fluídos corporais (plasma, soro, urina e outros) podem ser através da fotometria de emissão de chama, espectrofotometria de absorção atômica, método colorimétrico semi-quantitativo com periodato férrico, ou por meio de um eletrodo seletivo para este íon, que é o mais comumente utilizado (HANEMANN, 2006).

Os eletrodos de íon seletivo são eletrodos de membrana que respondem seletivamente a alguns íons em presença de outros. Um eletrodo de íon seletivo mede o potencial de um íon específico em solução (SPLABOR, 2016). Para uma correta dosagem de lítio, o exame deve ser feito após 12 horas da ingestão do último comprimido. O ajuste de dose deve ser realizado caso os níveis séricos do lítio estejam fora dos limites (MARTINS *et al.*, 2017).

Estudos realizados por Martins *et al.* (2017), mostram que a idade média de pacientes que utilizam o lítio é de 41,1 anos, o que converge com outros estudos onde a idade dominante é acima dos 30 anos. Com relação ao sexo, neste estudo, 60% são homens, mas outros autores mostram em seus achados que a quantidade de mulheres é duas vezes maior que de homens. Quanto à escolaridade, 60% dos entrevistados citam ter completado o ensino médio, o que leva



a crer que pacientes com maior grau de instrução podem ter um tratamento mais eficaz, uma vez que aderem melhor ao tratamento, facilitando o ajuste as doses.

Os pacientes que enfrentam no seu dia a dia o transtorno bipolar têm grandes chances de desistirem do tratamento. Isso ocorre pelo fato de que muitos deles não têm o conhecimento necessário sobre a doença, tratamento e do quão sua vida pode ter efeitos positivos quando ocorre a adesão ao medicamento. Portanto, fazem-se necessárias medidas mais efetivas na divulgação da doença, bem como no seu tratamento, através de campanhas, postos de saúde e até mesmo familiares que tenham algum grau de conhecimento mais elevado do que o paciente, dessa forma menos intoxicações ocorrerão e mais fácil será de lidar com este transtorno.

Conforme o estudo de Rosa *et al.* (2006), os pacientes com maior grau de instrução e conhecimento do lítio e do tratamento mostraram seus níveis terapêuticos dentro dos limites, bem como aqueles que tem maior conhecimento aos horários e doses a serem utilizadas.

Um estudo com duração de dois anos, contando com a participação de dois grupos de 25 pessoas, utilizaram algumas ferramentas para avaliar os dois grupos de pacientes com transtorno bipolar afetivo. Um dos grupos participou de reuniões de psicoeducação enquanto o outro não, ao fim do estudo os resultados mostraram que apenas 15 (60%) pacientes que receberam o acompanhamento tiveram recidivas, enquanto no outro grupo, que não recebeu terapia, 23 (92%) pacientes reincidiram. Conclui-se assim que a terapia tem sim papel importante na ajuda da adesão ao tratamento, fazendo uma combinação entre hábitos saudáveis, detecção precoce de sintomas e finalmente a adesão ao tratamento (COLOM *et al.*, 2003).

Luz (2013), diz em seu estudo que embora a faixa terapêutica do lítio seja estreita, ele pode sim ser utilizado por longos períodos, contanto que se faça um acompanhamento com os profissionais responsáveis, como um nefrologista, por exemplo, já que este medicamento pode vir a causar patologias nefrológicas:

1.1.1 necessário que seja levado em conta que o tratamento com o lítio e os exames que devem ser feitos para seu acompanhamento, tem menor custo do que as internações que são geradas quando o paciente não adere ao tratamento e precisa buscar ajuda hospitalar (ZUNG; MICHELON; CORDEIRO, 2018).

1.1.2 importante lembrar que muitos casos de THB ainda não são diagnosticados de forma correta, isso faz com que os índices de prevalência sejam baixos, uma vez que a doença possa ser confundida com a depressão maior ou ainda outro tipo de depressão; por isso, é importante o correto diagnóstico (LIMA *et al.*, 2005).



## Conclusões

O lítio ainda não possui seu mecanismo de ação totalmente elucidado, mas pode-se concluir que ele tem efeito benéfico em pacientes que sofrem com THB. Mais estudos se fazem necessários para avaliar este medicamento que tem uma faixa terapêutica estreita e ainda causa muitos casos de intoxicação. Da mesma forma que o medicamento ainda é pouco estudado, a fisiologia da doença também, visto que ela tem sintomas parecidos com outras patologias e o diagnóstico é totalmente clínico, justificando alguns diagnósticos errôneos.

Embora o objetivo principal desta revisão fosse investigar como é realizado o monitoramento de pacientes em tratamento com carbonato de lítio, houve grande dificuldade para encontrar estudos que abrangessem mostra dados sobre monitoramento.

Portanto, pode-se concluir que o lítio tem seu efeito comprovado, mas poucos estudos descrevem sobre o monitoramento terapêutico, fato que poderia colaborar para qualidade de vida de muitos pacientes em tratamento com esse fármaco.

## Referências

COLOM, F. *et al.* Psychoeducation Efficacy in Bipolar Disorders: Beyond Compliance Enhancement. **Journal of Clinical Psychiatry**, 2003.

HANEMANN, F. D. M. Carbonato de lítio. **Revista da Graduação**, v. 3, n. 1, 2006.

KNAPP, P.; ISOLAN, L. Abordagens psicoterápicas no transtorno bipolar. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 32, p. 98-104, 2005.

LIMA, M. S. *et al.* Epidemiologia do transtorno bipolar. **Revista de psiquiatria clínica**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. 15-20, 2005. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832005000700003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000700003&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 04 mar. 2020.

LUZ, L., K., T. TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: fatores de risco à adesão ao tratamento com o lítio. 2013.

MARTINS, N. V. N. *et al.* Pharmacotherapeutic follow-up of lithium carbonate registered users in the mental health program. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental**, Porto, n. 17, p. 9-16, junho de 2017. Disponível em: [http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1647-21602017000100002&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1647-21602017000100002&lng=pt&nrm=iso). Acesso em: 24 set. 2019. **MayoClinic**, TRANSTORNO bipolar. 2018. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/bipolar-disorder/symptomscauses/syc-20355955>. Acesso em: 25 nov. 2019.

MOREIRA, K. H. R.; MATOS, R. R. Farmacoterapêutica utilizando lítio no tratamento do transtorno bipolar. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, v. 1, n.01, 2014.

PHEULA, G. F.; BANZANATO, C. E. M.; DALGALARRONDO, P. Mania e gravidez:



implicações para o tratamento farmacológico e proposta de manejo. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 52, n. 2, p. 97-107, 2003.

ROSA, A. R. *et al.* Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 33, n. 5, p. 249-261, 2006. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832006000500005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832006000500005&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 26 set. 2019.

SANTIN, A; CERESER, K; ROSA, A. Adesão ao tratamento no transtorno bipolar. **Revista de psiquiatria clínica**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. 105-109, 2005. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832005000700015&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000700015&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 16 out. 2019.

SCHUMANN, C.; LENZ, G.; MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B. - Nonadherence with Long-Term Prophylaxis: a 6-Year Naturalistic Follow-Up Study of Affectively III Patients. **Psychiatry Research** 89(3): 247-257, 1999.

SPALABOR, 2016. Disponível em: <http://www.splabor.com.br/blog/eletrodos/o-quesao-eletrodos-de-ions-seletivo/>. Acesso em: 15 mar. 2020

VIEIRA, C.; FERREIRA, B.; TOMÉ, C. Dificuldade em estabilizar a litemia numa doente hipertensa. **Psilogos**, v. 3, n. 2, p. 33-40, 2006.

ZUNG, S; MICHELON, L; CORDEIRO, Q. O uso do lítio no transtorno afetivo bipolar. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 55, n. 1, p. 30-37, 2018.



## **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE NO ALTO URUGUAI GAÚCHO**

**Tauana Cechett<sup>1</sup>; Helen Fernanda Saccomori<sup>2</sup>; Regina Betoni Prando<sup>3</sup>; Idamir José Mascarello Júnior<sup>4</sup>; Mariluce da Rocha Jaskulski<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Câmpus Erechim, 095462@aluno.uricer.edu.br

<sup>3</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Câmpus Erechim

<sup>4</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Câmpus Erechim

<sup>4</sup> Professor. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Câmpus Erechim

<sup>5</sup> Professora. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões –Câmpus Erechim

### **RESUMO**

A tuberculose (TB) representa um problema de saúde pública, sendo uma das principais causas de morte por doenças infecciosas. Além de ser muito recorrente em populações de baixa renda, a TB tem uma alta incidência e uma alta taxa de mortalidade, principalmente entre pessoas HIV positivas. A doença afeta principalmente os pulmões e pode ser transmitida de um indivíduo para outro pela inalação dos bacilos expelidos por uma pessoa infectada, onde tem como seu principal sintoma tosse produtiva por mais de três semanas. A TB se apresenta na forma de doença pulmonar e extrapulmonar, e possuiu vários métodos diagnósticos, sendo que a baciloscopia e cultura são os principais. O presente estudo teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico dos casos notificados de tuberculose no Alto Uruguai Gaúcho. Foi realizado um estudo de corte transversal retrospectivo, avaliando o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021, a partir da busca realizada nas bases de dados do Sistema Único de Saúde, Sinan Net. Com base na pesquisa, ficou evidente que o sexo masculino foi mais acometido pela TB, com 78,65% dos casos, e em relação à faixa etária, a maior incidência de casos se encontra entre 25 e 44 anos, com 53 casos. Durante o período de estudo, a faixa de reingresso após abandono de tratamento foi de 4,49%, e em se tratando da coinfeção TB/HIV, o número de casos positivos para coinfeção com HIV foi de 16 em um total de 178 casos de TB confirmados neste período. A ocorrência de TB na população privada de liberdade (PPL) foi de 57 casos (32,02%), e a forma clínica mais prevalente neste espaço de tempo foi a TB pulmonar, com 84,27% das notificações. Por conseguinte, é de suma importância realizar levantamentos epidemiológicos e notificações com o objetivo de monitorar a incidência, identificar fatores de risco para transmissão, além de possibilitar o planejamento de ações de prevenção e controle da doença.

**Palavras-chave:** epidemiologia; notificação; tuberculose.

### **Introdução**

No ano de 1882, Robert Koch constatou, por meio de seus postulados, que o *Mycobacterium tuberculosis* era o agente etiológico causador da tuberculose (TB). A doença, que afeta principalmente os pulmões, é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no mundo (SALOMÃO, 2017).

A TB é um problema de saúde pública, faz parte do quadro de doenças negligenciadas e é muito recorrente em populações de baixa renda. No Brasil, os primeiros casos surgiram em meados do século XIX, e a doença foi intit relacionada a moradias insalubres, alimentação

deficiente e falta de higiene (GUIMARÃES *et al.*, 2018; MACIEL, 2012).

A principal forma de infecção ocorre pela inalação de partículas suspensas no ar contendo o bacilo da TB. A Tuberculose Pulmonar é a forma mais frequente e preocupante, pois é esta que produz as partículas infectantes. A TB também pode se manifestar em outros órgãos, sendo relatada como Tuberculose Extrapulmonar, a mesma responsável por variados quadros clínicos (BRASIL, 2019).

O principal sintoma da TB é a tosse produtiva por mais de três semanas, mas o paciente também pode apresentar febre, mal-estar, suor noturno e perda de peso. O diagnóstico da tuberculose pode ser realizado através de exame clínico, radiológico de tórax, prova tuberculínica, mas para confirmar o diagnóstico devem ser realizados os exames laboratoriais, como a baciloscopia e a cultura (BRASIL, 2019).

O tratamento da TB no Brasil é regulado pelo Ministério da Saúde, cujo esquema terapêutico básico em adultos e adolescentes na fase intensiva é rifampicina, isoniazida, pirazimanida e etambutol (RHZE) por 2 meses, seguidos de rifampicina e isoniazida (RH) na fase de manutenção, por 4 meses. No caso de crianças de até 10 anos, o tratamento inicial é RHZ, sem etambutol (FUCHS; WANNMACHER, 2017).

Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico dos casos de tuberculose no Alto Uruguai Gaúcho, com intuito de salientar como os levantamentos epidemiológicos e as notificações são fundamentais para auxiliar práticas de saúde para prevenção e controle da doença.

## **Material e Métodos**

A pesquisa foi realizada por meio de um estudo de corte transversal retrospectivo, avaliando o período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021. As fontes do referencial teórico foram coletadas de livros, artigos científicos e de órgãos normativos, tendo como palavras/termos tuberculose, micobactérias, epidemiologia, coinfeção TB-HIV, utilizando-se das bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, nos anos de 2005 a 2022.

Os dados analisados foram coletados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan Net), que é de domínio público e gera informações das bases de dados do Sistema de Vigilância Epidemiológica das três esferas de governo.

Utilizando os filtros disponibilizados pelo sistema, foi avaliada a incidência dos casos de tuberculose na região do Alto Uruguai Gaúcho, conforme faixa etária, gênero e reingresso após abandono de tratamento, além de analisar os casos em população privada de liberdade e



coinfecção TB/HIV, bem como os casos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar.

Os dados coletados foram analisados por meio de um software de análise estatística (Microsoft Excel). Os resultados foram discutidos com base no referencial teórico e estudos já existentes, sendo expressos em forma de tabelas e/ou gráficos.

## Resultados

No período de 2018 a 2021, foram notificados 178 casos de TB na Região do Alto Uruguai Gaúcho, no qual houve uma maior taxa de casos no ano de 2018.

**Tabela 1** - Casos de Tuberculose confirmados e notificados, segundo faixa etária, no período de 2018 a 2021, na região do Alto Uruguai Gaúcho.

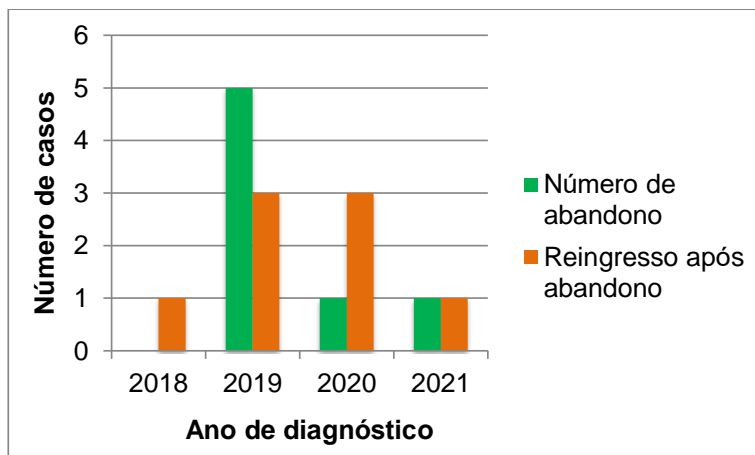
<b>Faixa etária</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>
0 - 14	1	3	1	1
15 - 24	6	5	4	6
25 - 34	15	13	12	13
35 - 44	12	13	10	11
45 - 54	7	6	4	2
55 - 64	7	2	6	2
65 ou +	7	4	3	2
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>46</b>	<b>40</b>	<b>37</b>

**Fonte:** Ministério da Saúde/SVS –Sistema de Informação de Agravos de Notificação –Sinan Net.

Conforme a tabela 1, é possível observar que a faixa etária com maior incidência de casos encontra-se entre 25 e 44 anos, na qual foram notificados 53 casos entre as idades de 25

a 34 anos, enquanto de 35 a 44 anos foram detectados 46 casos.

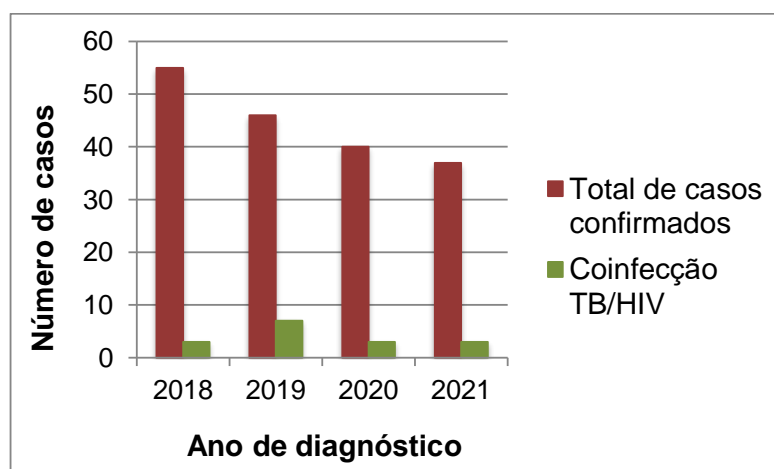
**Figura 1** - Comparação do número de abandono de tratamento em paciente com tuberculose reingresso após abandono, no período de 2018 a 2021, na região do Alto Uruguai Gaúcho.



**Fonte:** Ministério da Saúde/SVS –Sistema de Informação de Agravos de Notificação –Sinan Net

Na figura 1, podemos observar que, entre os anos de 2018 a 2021, o Alto Uruguai Gaúcho apresentou 7 (3,93%) casos de abandono de tratamento, ao passo que o número de reingresso após abandono de tratamento foi de 8 (4,49%). Isso nos mostra que provavelmente os indivíduos que abandonaram o tratamento retornaram para um novo tratamento.

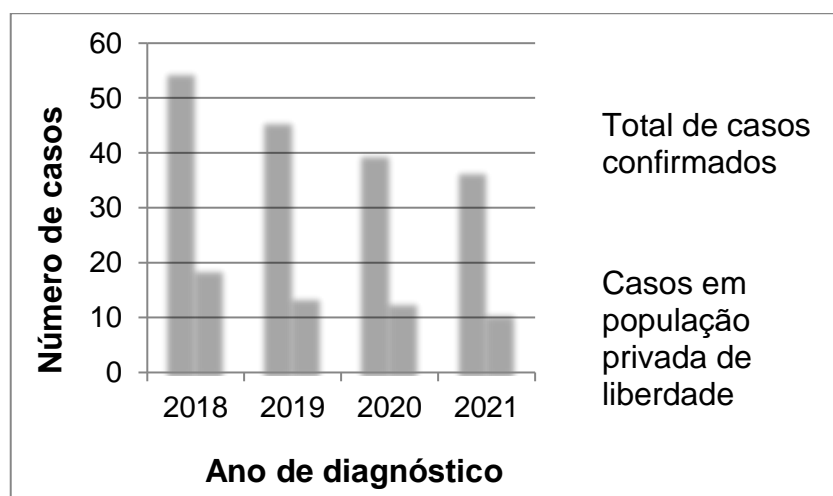
**Figura 2** - Comparação do total de casos confirmados de tuberculose e coinfeção TB/HIV, no período de 2018 a 2021, na região do Alto Uruguai Gaúcho.



**Fonte:** Ministério da Saúde/SVS –Sistema de Informação de Agravos de Notificação –Sinan Net

Na figura 2, percebe-se que, entre os anos de 2018 a 2021, o número de casos positivos para coinfeção com HIV é de 16 em um total de 178 casos confirmados neste período, representando 8,99% de casos positivos contra 91,01% de casos negativos. Destes, o ano de 2019 foi o que denotou do maior número de coinfeção TB/HIV, com 7 casos, enquanto os anos de 2018, 2020 e 2021 obtiveram o mesmo número, 3 casos.

**Figura 3** - Comparação do total de casos confirmados de tuberculose e casos em população privada de liberdade, no período de 2018 a 2021, na região do Alto Uruguai Gaúcho.



**Fonte:** Ministério da Saúde/SVS –Sistema de Informação de Agravos de Notificação –Sinan Net

A figura 3 mostra que no período de 2018 a 2021, a incidência de TB na população privada de liberdade (PPL) foi de 57 casos (32,02%), sendo que o ano de 2018 apresentou um número maior de notificação quando comparado aos outros anos, mostrando 19 casos, enquanto que em 2019 foram 14 casos, 13 em 2020 e 11 em 2021.

**Tabela 2** - Casos de Tuberculose confirmados e notificados, segundo forma clínica, no período de 2018 a 2021, na região do Alto Uruguai Gaúcho.

Formas clínicas	2018	2019	2020	2021
TB pulmonar	50	35	34	31
TB extrapulmonar	4	8	3	4
Pulmonar + Extrapulmonar	1	3	3	2
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>46</b>	<b>40</b>	<b>37</b>

**Fonte:** Ministério da Saúde/SVS –Sistema de Informação de Agravos de Notificação –Sinan

Net



A tabela 2 evidencia a TB pulmonar como sendo a forma mais frequente dentre os outros tipos de formas clínicas, apresentando um total de 84,27% de notificações, enquanto as formas extrapulmonar e pulmonar + extrapulmonar tiveram, respectivamente, 10,67% e 5,06% de casos notificados no período de 2018 a 2021.

Dentre os 19 casos de TB extrapulmonar notificados no período de estudo, a forma pleural foi a predominante, com 9 de casos (47,37%), seguida da ganglionar periférica com 5 (26,31%), meningoencefálica e cutânea com 2 (10,53%) e óssea com 1 (5,26%).

## **Discussão**

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa considerada um grave problema de saúde pública. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), antes da pandemia de coronavírus, a tuberculose era a principal causa de morte no mundo, superando o HIV/AIDS (WHO, 2021).

Um estudo realizado no Nordeste do Brasil mostrou que a maioria dos casos de TB acometeu homens e mulheres entre a faixa etária de 15 a 59 anos, além disso, a faixa etária <15 anos apresentou o menor número de casos de TB (ANDRADE *et al.*, 2021).

O Estado do Rio Grande do Sul apontou, no ano de 2014, 4.560 casos de TB, destes 3.680 acometeram a faixa etária de 15 a 59 anos, sendo um total de 50,7 casos a cada 100.000 habitantes, enquanto a faixa etária de 0 a 14 anos e 60 anos tiveram, respectivamente, 148 e 732 casos notificados de TB (BRASIL, 2016).

Dentre os 178 casos notificados no período de estudo, a maior taxa de infecção acometeu o sexo masculino, num total de 140 casos (78,65%), enquanto o sexo feminino apresentou 38 casos (21,35%). Estudos relatam que o sexo masculino tem mais chances de contrair doenças infectocontagiosas, uma vez que eles têm maior exposição à comorbidades, como alcoolismo e tabagismo (PAIXÃO; GONTIJO, 2007).

Ao tratar do abandono de tratamento, um estudo realizado em Porto Alegre apontou a baixa escolaridade, coinfeção TB/HIV e alcoolismo como sendo fatores associados diretamente a esse fator. É algo de extrema preocupação, pois além do paciente voltar a transmitir o bacilo, os casos de retratamento após abandono tem possibilidade de apresentar resistência (CAMPANI; MOREIRA; TIETBOHEL, 2011).

Segundo Soeiro, Caldas e Ferreira (2022) foram notificados no Brasil 496.764 novos casos de TB no período de 2012 a 2018, destes 10,51% (52.249) tiveram seu encerramento indicado como abandono de tratamento. Dessa forma, o abandono de tratamento por ano

equivale a uma média de 7.464 casos.

Já, com relação à TB/HIV, o Brasil está na lista da OMS entre os 30 países com alta carga dessa condição. Entre os anos de 2012 e 2019, o número de casos novos de TB testados para HIV no Brasil teve um aumento em torno de 15%, atingindo 82,8% em 2019. O Estado do Rio Grande do Sul apresenta uma das maiores proporções de coinfeção TB/HIV, correspondendo a 13,7%, perdendo apenas para o Distrito Federal com 14,5% (BRASIL, 2022).

Um estudo realizado por Rosa e Silva (2020) mostrou que, em cinco anos, a quantidade de pessoas privadas de liberdade (PPL) do Rio Grande do Sul cresceu 47%, somando 41.272 presos no ano de 2019. Neste mesmo período, o número de casos de TB em PPL cresceu de 367 (1,3%) em 2014 para 1.095 (2,65%) em 2019. A prisão apresenta vários fatores de risco para a infecção, como a pouca ventilação, superlotação, má higiene dos ocupantes e pouca luz solar, além de que a maioria dos presos apresenta histórico de abuso de drogas e álcool (VIEIRA *et al.*, 2010).

Comparando-se as diferentes formas clínicas de TB extrapulmonar, uma pesquisa realizada na China, no período de 2011 a 2017, constatou que de 416.910 casos de TB, 202.998 se apresentaram na forma extrapulmonar, no qual 60,17% destes casos acometeram homens. Além disso, a forma pulmonar + extrapulmonar simultaneamente é responsável por 127.005 dos casos (KANG *et al.*, 2020).

Em Campina Grande, entre os anos de 2001 e 2010, foram notificados 214 casos de TB extrapulmonar, onde a incidência média foi de 5,3 por 100.000 habitantes. Deste, a forma que mais predominou foi a pleural, que foi responsável por 82 casos (42,7%). Em consonância com o presente estudo, a segunda forma predominante em Campina Grande foi a ganglionar periférica, que acometeu 77 pessoas (BARROS *et al.*, 2014).

## **Conclusões**

Diante do exposto, foi possível relatar que, durante o período de estudo, foram notificados 178 casos de TB, sendo que a faixa etária mais acometida está entre 25 e 44 anos, com 55,62% dos casos. A grande parte dos casos de TB prevaleceu entre a população masculina, totalizando 78,65%.

Durante os anos de 2018 a 2021, houve uma taxa de 4,49% de reingresso após abandono de tratamento, e apesar de ser um quantitativo pequeno quando comparado com outras pesquisas, é um fator preocupante em razão da resistência a medicamentos contra tuberculose.

A coinfeção TB/HIV apresentou um índice de 8,99% neste período, no qual se obteve

números semelhantes quando comparado a outros estudos. Além disso, dos 178 casos positivos, 57 (32,03%) acometeram a PPL.

A forma clínica mais prevalente no período do estudo foi a TB pulmonar, que apresentou 84,27% das notificações, ademais a TB extrapulmonar evidenciou um número expressivo de 10,67%.

Neste contexto, reafirma-se a importância das estratégias de controle de TB, principalmente dentro das redes de atenção à saúde, onde os levantamentos epidemiológicos e as notificações são parte fundamental para prevenir e controlar a doença, visando o fortalecimento da adesão do paciente ao tratamento, reduzindo cepas resistentes, assim como os casos de abandono e sucesso de cura.

## **Referências**

ANDRADE, H. L. P. *et al.* **Tuberculosis forecasting and temporal trends by sex and age in a high endemic city in northeastern Brazil: where were we before the Covid-19 pandemic?** BMC Infectious Diseases, v. 21, dec. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8684249/>. Acesso em: 13 abr. 2023.

BARROS, P. G. *et al.* **Perfil Epidemiológico dos casos de Tuberculose Extrapulmonar em um município do estado da Paraíba, 2001-2010.** Cadernos de Saúde Coletiva, v. 22, n. 4, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/3k8ZCLSDhJVNzf9yxKBFRdt/?lang=pt#>. Acesso em: 14 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose.** 1. ed. 2021. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-tuberculose-2021\\_24.03](https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim-tuberculose-2021_24.03). Acesso em: 19 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose.** 1. ed. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf>. Acesso em: 19 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Panorama da tuberculose no Brasil: A mortalidade em números.** 1. ed. 2016. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama\\_tuberculose\\_brasil\\_mortalidade.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama_tuberculose_brasil_mortalidade.pdf). Acesso em: 13 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas.** v. 49, mar. 2018.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2. ed. 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf). Acesso em: 20 set. 2022.

BRASIL. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Coordenadoria de Controle de Doenças. Programa Estadual de DST/Aids. **Guia básico para prevenção, diagnóstico e tratamento da tuberculose em pessoas vivendo com HIV**. 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1015762/guiabasicotbhiv.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2022.

CAMPANI, S. T. A.; MOREIRA, J. S.; TIETBOHEL, C. N. **Fatores preditores para o abandono do tratamento da tuberculose pulmonar preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil na cidade de Porto Alegre (RS)**. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 37, n. 6, 2011. Disponível em: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/1519/pt-BR/fatores-preditores-para-o-abandono-do-tratamento-da-tuberculose-pulmonar-preconizado-pelo-ministerio-da-saude-do-brasil-na-cidade-de-porto-alegre-rs->. Acesso em: 13 abr. 2023.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica e terapêutica**. 5 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2017.

GUIMARÃES, A. B. G. *et al.* **A história da tuberculose associada ao perfil socioeconômico no Brasil: uma revisão da literatura**. *Ciências Biológicas e de Saúde Unit*, v. 3, n. 3, p. 43-52, jul. 2018. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/facipesaude/article/view/5982/2939>. Acesso em: 15 out. 2022.

KANG, W. *et al.* The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *Plos One*. v. 15, n. 8, aug. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446809/#>. Acesso em: 14 abr. 2023

MACIEL, M. S. *et al.* **A história da tuberculose no Brasil: os muitos tons (de cinza) da miséria**. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n3/a2886.pdf>. Acesso em: 15 out. 2022.

PAIXÃO, L. M. M.; GONTIJO, E. D. **Perfil de casos de tuberculose notificados e fatores associados ao abandono, Belo Horizonte, MG**. *Revista de Saúde Pública*, v. 41, n. 2, abr. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/pxt98P4bpHnKKXdfdcZwnQf/?lang=pt>. Acesso em: 13 abr. 2023.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual da Saúde. Divisão de Vigilância Epidemiológica. **Informe Epidemiológico RS: Tuberculose**. 2021. Disponível em: <https://www.cevs.rs.gov.br/a-tuberculose-no-rio-grande-do-sul>. Acesso em: 19 set. 2022.

ROSA, A. C. M.; SILVA, A. D. M. **Prevalência de tuberculose na população privada de liberdade do rio grande do sul e fatores associados: um estudo ecológico**. In: SALÃO DO CONHECIMENTO 2020. XXVIII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA – CIÊNCIAS DA SAÚDE. 2020. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul –Unijuí –Campus Ijuí. Anais... Ijuí: UNIJUÍ, 2020. Disponível em: <https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaoconhecimento/article/view/18289>. Acesso em: 14 abr. 2023.



SALOMÃO, R. **Infectologia**: Bases clínicas e tratamento. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

SOEIRO, V. M. S.; CALDAS, A. J. M.; FERREIRA, T. F. **Abandono do tratamento da tuberculose no Brasil, 2012-2018**: tendência e distribuição espaço-temporal. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, n. 3, mar. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/WZKGMxkdTvzvTTw6tGSvyMR/?lang=pt>. Acesso em: 27 mar. 2023.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

VIEIRA, A. A. *et al.* Prevalence of patients with respiratory symptoms through active case finding and diagnosis of pulmonary tuberculosis among prisoners and related predictors in a jail in the city of Carapicuíba, Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n. 4, p. 641-650, dec. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/5WPFm5H6WbwxK8rQ5vmpCXD/?lang=en>. Acesso em: 13 abr. 2023.

WHO, World Health Organization. **Global tuberculosis report**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>. Acesso em: 18 set. 2022.

WHO, World Health Organization. **Global tuberculosis report**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>. Acesso em: 18 set. 2022.





## **PREVALÊNCIA E PERFIL DE SUSCETIBILIDADE ANTIMICROBIANA DOS PATÓGENOS DO GRUPO ESKAPE ISOLADOS DE UM HOSPITAL DA REDE PÚBLICA DO NORTE DO RS**

**Rafaela Luiza Schmith<sup>1</sup>; Regina Betoni Prando<sup>2</sup>; Helen Fernanda Saccomori<sup>3</sup>; Luiz  
Carlos Cichota<sup>4</sup>; Mariluce da Rocha Jaskulski<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Farmacêutica. 096754@aluno.uricer.edu.br

<sup>2</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

<sup>3</sup> Acadêmica de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

<sup>4</sup> Professor. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim. <sup>5</sup> Professora.  
Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Câmpus Erechim.

### **RESUMO**

Os microrganismos multirresistentes são considerados um grave problema de saúde pública, dentre esses microrganismos, destaca-se o grupo denominado ESKAPE, que representa as seguintes bactérias: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. O presente trabalho teve por objetivo pesquisar a prevalência dos microrganismos do grupo ESKAPE de um hospital da rede pública do Norte do Rio Grande do Sul, além de analisar o perfil de suscetibilidade dos antimicrobianos frente aos microrganismos do estudo, descrever a faixa etária e sexo mais frequente dos pacientes do grupo ESKAPE, assim como, relatar os setores do hospital com maior disseminação dos patógenos do estudo. O delineamento da pesquisa foi um estudo transversal retrospectivo e baseou-se na coleta de dados dos prontuários dos pacientes no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019 do hospital público da cidade de Erechim/RS, denominado de Fundação Hospitalar Santa Terezinha. Os dados foram analisados por meio de um *software* de análise estatística descritiva (Microsoft Excel). Os resultados mostram uma predominância do sexo masculino com 55,44% dos pacientes analisados e em relação à faixa etária em idosos com 60 anos ou mais. Os microrganismos isolados com maior prevalência foram *Staphylococcus aureus* (39,60%), *Pseudomonas aeruginosa* (28,72%) e *Klebsiella pneumoniae* (26,73%). O setor com maior disseminação de patógenos do grupo ESKAPE foi a UTI adulto responsável por 31,69% das cepas detectadas. Em relação ao perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos patógenos do grupo ESKAPE pode-se concluir que, *Staphylococcus aureus* foi resistente para penicilina (77,50%) e eritromicina (70%), sensível para tetraciclina (77,50%), ciprofloxacina e gentamicina (72,50%). A *Klebsiella pneumoniae* foi resistente a ampicilina (85,18%) e sensível para amicacina (81,49%). A *Pseudomonas aeruginosa* demonstrou resistência a ceftazidima (20,69%) e sensibilidade para ampicilina e piperacilina/tazobactam (86,20%). Cepas detectadas dos patógenos, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter* spp, obteve-se um número baixo, tornando-se este fato, um fator de limitação para a presente pesquisa. Vale ressaltar, a importância da pesquisa, pois a presença destes patógenos tem se mostrado cada vez mais frequentes, assim como a resistência bacteriana está aumentando consideravelmente no mundo.

**Palavras-chave:** patógenos; resistência; grupo ESKAPE.

## **Introdução**

A resistência das bactérias frente aos antimicrobianos atualmente é um problema mundial de saúde pública. Nesse sentido, muitas infecções são causadas pelos patógenos do grupo ESKAPE, que são eles, *Enterococcus faecium* e *Staphylococcus aureus* são bactérias Gram-positivas, enquanto que a *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp são bactérias Gram-negativas.

Os patógenos do grupo ESKAPE são prevalentes nas IRAS (Infecções relacionadas a assistência à saúde) das instituições hospitalares, mostrando-se cada vez mais presentes nos âmbitos hospitalares, revelando um aumento progressivo desta resistência (RICE, 2008). A formação da resistência bacteriana é um fenômeno natural, mas é acelerada pelo uso incorreto de antibióticos segundo Loureiro *et al.*, (2016).

O tratamento primário em caso de infecção bacteriana é a utilização de antimicrobianos, sendo necessária para essa terapia a realização do antibiograma, o qual expressa se o antibiótico é sensível ou resistente para a determinada bactéria responsável pela patologia, favorecendo a eficácia do tratamento.

Vale destacar, a relevância da pesquisa sobre a prevalência desses microrganismos, assim como a resistência bacteriana, pois o uso irracional de antimicrobianos está aumentando consideravelmente no mundo, sendo esse fator diretamente interligado com o tratamento contra esses patógenos.

## **Material e Métodos**

O delineamento do estudo foi transversal e retrospectivo, analisando os prontuários dos pacientes do período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, disponibilizados por meio do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) da Fundação Hospitalar Santa Terezinha, utilizando o sistema de gestão hospitalar Tasy da instituição, por meio do qual, possibilita filtros de emissão de relatórios que impede visualização dos nomes de pacientes.

Os resultados foram analisados de acordo com um *software*, por meio de análise estatística descritiva, onde foram demonstrados em tabelas e gráfico setorial.

A pesquisa abrangeu 101 prontuários que foram positivas para os patógenos do grupo ESKAPE, nos quais foi verificado a idade, sexo, setor de disseminação, microrganismo isolado e o antibiograma.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai – Câmpus do Erechim, sob parecer nº 4.467.449.

## Resultados

Durante o período do estudo, do ano de 2017 a 2019, foram observados 101 patógenos do grupo ESKAPE. Apenas a bactéria *Enterococcus faecium* não foi encontrada nos prontuários dos pacientes.

Considerando-se os três anos do estudo o microrganismo mais prevalente foi o *Staphylococcus aureus* com 40 cepas (39,60%), seguido por *Pseudomonas aeruginosa* com 29 (28,72%), *Klebsiella pneumoniae* com 27 (26,73%), *Enterobacter spp* com 3 (2,97%) e *Acinetobacter baumannii* com 2 cepas (1,98%), como é possível visualizar na tabela 1.

**Tabela 1** - Prevalência dos microrganismos do grupo ESKAPE isolados por ano.

Microrganismos	2017		2018		2019	
	n	%	N	%	N	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	35,72	16	42,10	14	40,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	35,72	11	28,95	6	17,15
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	3,57	-	-	1	2,85
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	17,85	10	26,31	14	40,00
<i>Enterobacter spp.</i>	2	7,14	1	2,64	-	-
<b>Total</b>	28	100	38	100	35	100

Fonte: o autor

Analisando-se o perfil dos pacientes em relação ao sexo, observou-se que 54,45% foram do sexo masculino e 45,55% do sexo feminino, caracterizando então uma prevalência do sexo masculino.

Quanto à faixa etária predominante, obtiveram-se os idosos com mais de 60 anos, com 38 pacientes (37,62%), seguido por adultos entre 20 a 59 anos com 32 pacientes (31,68%) e crianças de 0 a 9 anos com 28 pacientes (27,72%). Entretanto, a faixa etária com menor domínio está entre adolescentes de 10 a 19 anos com 3 pacientes (2,98%), totalizando 101 pacientes. Representando na tabela 2, a relação da faixa etária correlacionando ao sexo.

**Tabela 2 - Faixa etária por sexo das amostras entre 2017 a 2019.**

Faixa etária (anos)	Feminino		Masculino	
	N	%	N	%
0-9	10	21,74	18	32,73
10-19	1	2,18	2	3,64
20-59	12	26,08	20	36,37
60 ou +	23	50,00	15	27,26
<b>Total</b>	46	100	55	100

Fonte: o autor

A disseminação dos microrganismos do grupo ESKAPE, foi observada nos seguintes setores: Clínica, Clínica Pediátrica, Hemodiálise, UTI (Adulto, Pediátrica e Neonatal) e Unidade Cirúrgica.

A bactéria *Staphylococcus aureus*, foi encontrada em todos os setores da Fundação Hospitalar Santa Terezinha, do período analisado, no presente estudo. Em relação aos setores hospitalares com maior disseminação dos patógenos do grupo ESKAPE os mais prevalentes foram UTI Adulto com 32 cepas (31,69%), em sequência a Unidade Cirúrgica com 22 (21,78%), UTI Neonatal com 16 (15,84%), Clínica com 15 (14,85%), Clínica pediátrica com 9 (8,91%), Hemodiálise com 4 (3,96%) e a UTI pediátrica com 3 cepas (2,97%). Na tabela 3 observa-se a distribuição dos patógenos estudados relacionados aos setores onde foram encontrados.

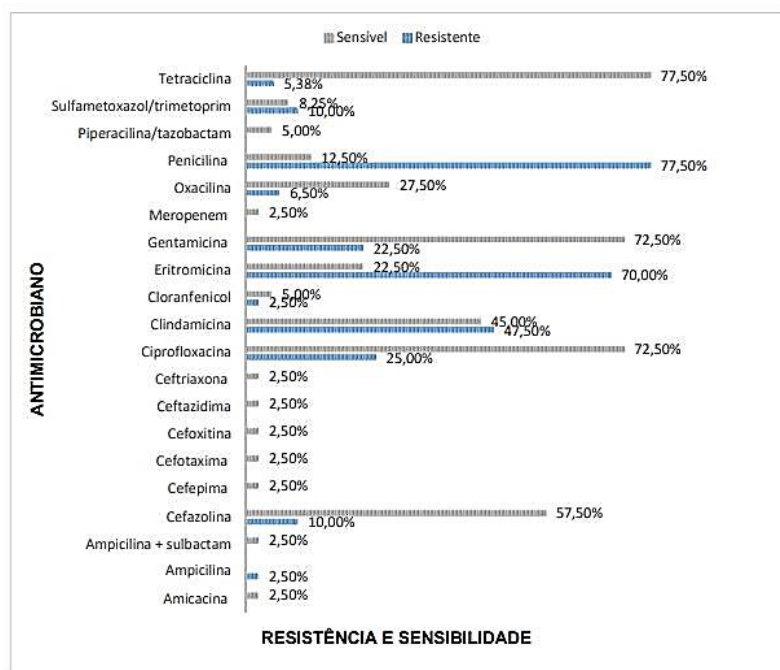
**Tabela 3 - Disseminação dos patógenos do grupo ESKAPE no hospital.**

Setores	<i>S. aureus</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>A. baumannii</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>Enterobacter spp.</i>	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Clínica	5	12,5	4	14,8	-	-	5	17,25	1	33,4
Clínica Pediátrica	4	10,0	4	14,8	-	-	1	3,45	-	-
Hemodiálise	4	10,0	-	-	-	-	-	-	-	-
UTI Adulto	9	22,5	10	37,1	1	50,0	10	34,45	2	66,6
UTI Pediátrica	3	7,5	-	-	-	-	-	-	-	-
UTI neonatal	5	12,5	3	11,1	-	-	8	27,6	-	-
Unidade cirúrgica	10	25,0	6	22,2	1	50,0	5	17,25	-	-

Fonte: o autor

Os antibióticos com maior perfil de resistência para o patógeno *Staphylococcus aureus* no presente estudo foi, penicilina (77,50%) e eritromicina (70%). Por outro lado, a maior sensibilidade apresentada foi à tetraciclina (77,50%), ciprofloxacina e gentamicina (72,50%), como representado na figura 1.

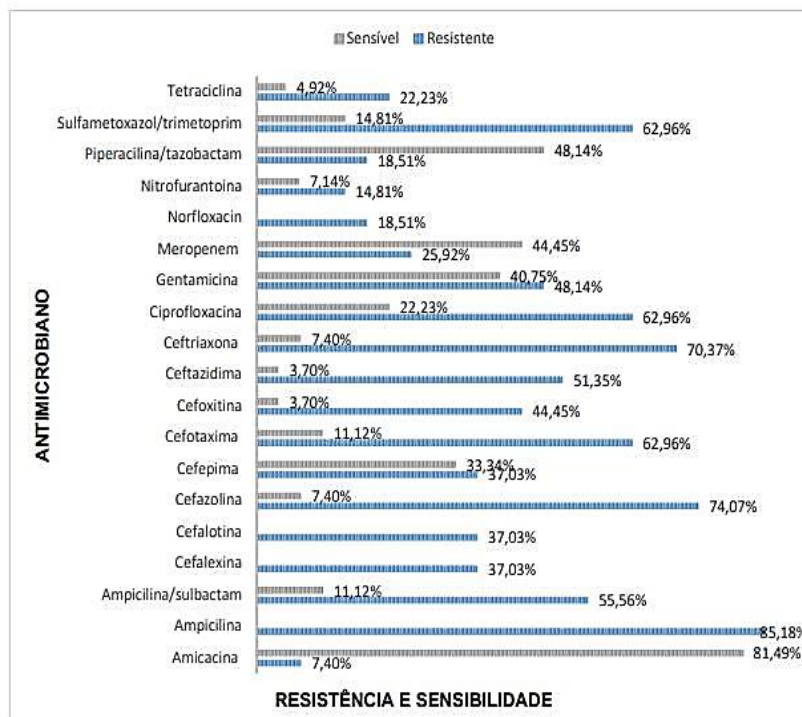
**Figura 1** - Perfil de suscetibilidade de *Staphylococcus aureus* no período 2017 a 2019.



Fonte: o autor

O perfil de suscetibilidade frente ao patógeno *Klebsiella pneumoniae*, no presente estudo, foi detectada uma alta resistência para a ampicilina (85,18%), seguido por cefazolina (74,07%) e ceftriaxona (70,37%). O antibiótico com maior sensibilidade foi amicacina (81,49%), representado na figura 2.

Figura 2 - Perfil de suscetibilidade de *Klebsiella pneumoniae* no período 2017 a 2019.

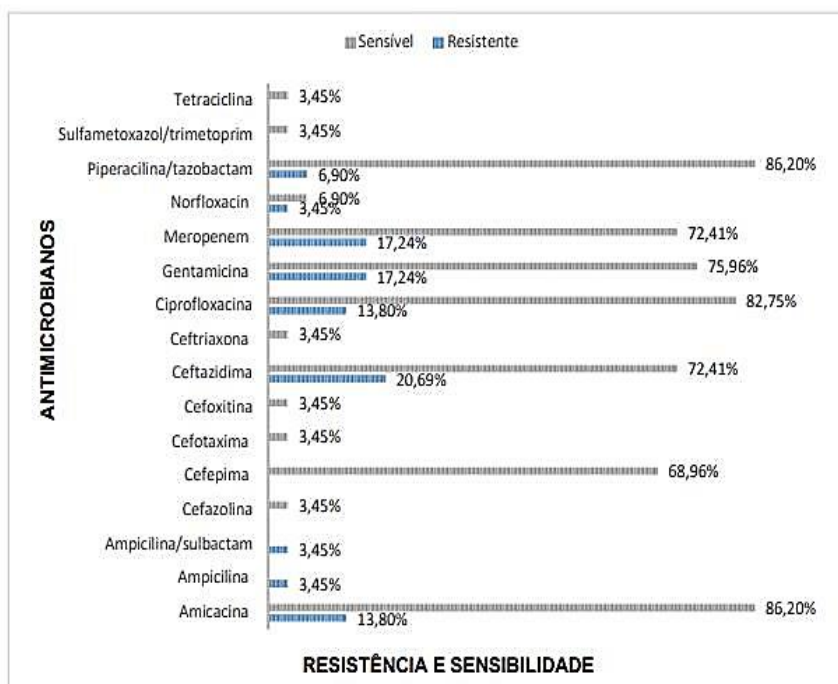


Fonte: o autor

Em relação ao período de 2017 a 2019 do presente estudo, foi encontrado duas cepas de *Acinetobacter baumannii*, as quais mostraram sensibilidade de 50% frente aos antimicrobianos cefazolina, cefepima, ciprofloxacina meropenem, piperacilina/tazobactam e sulfametoxazol/trimetoprim. E resistência de 100% para amicacina, ampicilina/sulbactam, cefotaxima, ceftriaxona e gentamicina.

Quanto ao perfil de suscetibilidade da *Pseudomonas aeruginosa* detectado na presente pesquisa está relatado na figura 3, com maior resistência demonstrada frente ao antibiótico ceftazidima (20,69%). Por outro lado, a maior sensibilidade foi para ampicilina e piperacilina/tazobactam (86,20%).

**Figura 3** - Perfil de suscetibilidade da *Pseudomonas aeruginosa* no período 2017 a 2019.



Fonte: o autor

Para a *Enterobacter* spp, foi encontrada três cepas no presente estudo. Estas apresentaram 100% de sensibilidade frente aos antimicrobianos amicacina, meropenem e piperacilina/tazobactam. Por outro lado, resistência aos antibióticos ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefotaxima, cefoxitina, ceftriaxona, ciprofloxacina, gentamicina, sulfametoxazol/trimetoprim e tetraciclina.

### Discussão

De acordo com Assis *et al.* (2013), o estudo sobre a prevalência e suscetibilidade de bactérias do grupo ESKAPE realizado de junho a dezembro de 2012 no hospital no Sul da Bahia com 145 cepas, apontou-se a prevalência do patógeno *Pseudomonas aeruginosa* com 32,4% e em sequência *Acinetobacter baumannii* 9,6%, *Klebsiella pneumoniae* 6,9%,

*Staphylococcus aureus* 6,2% e *Enterobacter* spp. 5,6%.

Carvalho *et al.* (2011), relatou que as bactérias mais frequentes causadoras de infecção hospitalar nas UTIs, foram a *Pseudomonas aeruginosa*, com 28 episódios (26,4%), seguida da *Klebsiella* sp com 26 (24,5%) e logo após o *Staphylococcus aureus* com 18 episódios (16,9%).



Em consonância aos estudos de Assis *et al.* (2013) e Carvalho *et al.* (2011) citados acima, a presente pesquisa tem resultados semelhantes em relação aos principais patógenos causadores de infecção hospitalar.

Quanto ao gênero, o perfil dos pacientes do sexo masculino predominou, podendo estar relacionada ao fato de que, os homens procuram menos os serviços básicos de saúde, em comparação com as mulheres e assim, ficando mais vulneráveis, estando relacionado a um aspecto cultural e educacional vivenciado na sociedade (BRASIL, 2008).

A faixa etária mostrou predomínio de idosos, estando esse resultado de acordo com Izaias *et al.* (2014), que diz que os idosos são mais suscetíveis a adquirir infecções hospitalares por patógenos do grupo ESKAPE, visto que os mesmos apresentam maiores problemas de saúde comparados com os jovens, com isso, sendo mais propensos a terem comorbidades crônicas, sendo elas, as mais frequentes, as patologias do aparelho circulatório e as neoplasias, assim, sendo submetidos a procedimentos mais invasivos.

O setor da UTI Adulto evidenciou o maior índice de disseminação dos patógenos do grupo ESKAPE, no ambiente hospitalar, situação esta que pode estar relacionada, com os pacientes que passam um longo período de internação e são submetidos a procedimentos invasivos, ocorrendo alto risco de adquirir infecções hospitalares, devido à gravidade da patologia (FIGUEIREDO *et al.*, 2013).

De acordo com Ferreira *et al.* (2009), há um grande aumento no número de incidência de infecções hospitalares causadas pelo *Staphylococcus aureus*, resultando no aumento da resistência aos antimicrobianos, com isso, tem sido fator de alerta para a saúde pública. Fato este que vem de encontro com uma pesquisa realizada no Distrito Federal/Brasil com este mesmo patógeno, sendo que 96% de suas cepas eram resistentes a penicilina, 75,8% para eritromicina e 63,3% para ciprofloxacina e levofloxacina (SILVA, 2016), resultados estes em conformidade com o presente estudo.

Quanto a *Klebsiella pneumoniae*, um estudo de Silva *et al.* (2016) no Distrito Federal/Brasil, observou resistência para os antibióticos cefepima e cefotaxima de 75,2% e uma menor para amicacina de 2,6%.

Segundo Ferreira e Lara (2010 apud CARVALHO *et al.* 2011), os quais possuem estudos desenvolvidos no Brasil e em outros países, relataram que a *Pseudomonas aeruginosa* apresenta elevado aumento de resistência aos antibióticos mais utilizados no tratamento de infecções causadas por esta bactéria, destacando-se os antimicrobianos de maior espectro de ação como os carbapenêmicos e as cefalosporinas, que são as principais opções terapêuticas



utilizadas atualmente.

## Conclusões

O presente estudo demonstrou predominância para infecções causadas por patógenos do grupo ESKAPE para o sexo masculino com 54,45% dos pacientes analisados e em relação a faixa etária, em idosos com 60 anos ou mais, com 38 pacientes (37,62%).

Os microrganismos isolados com maior predomínio foram *Staphylococcus aureus* (39,60%), *Pseudomonas aeruginosa* (28,72%) e *Klebsiella pneumoniae* (26,73%).

O setor com maior disseminação dos patógenos do grupo ESKAPE foi a UTI adulto com 31,69% das cepas detectadas durante a realização da pesquisa.

Em relação ao perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos patógenos do grupo ESKAPE pode-se concluir que, *Staphylococcus aureus* foi resistente para penicilina (77,50%) e eritromicina (70%) e sensível para tetraciclina (77,50%), ciprofloxacina e gentamicina (72,50%). A *Klebsiella pneumoniae*, foi resistente à ampicilina (85,18%) e sensível para amicacina (81,49%). A *Pseudomonas aeruginosa* demonstrou resistência à ceftazidima (20,69%) e sensibilidade para ampicilina e piperacilina/tazobactam (86,20%). Por outro lado, os patógenos *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter ssp* foram detectados em menor número, tornando-se um fator de limitação para a presente pesquisa.

Estudos como este devem ser realizados periodicamente de modo a avaliar o perfil de suscetibilidade das bactérias, os quais demonstram a importância do uso de estratégias para evitar infecções nosocomiais, bem como um maior controle na prescrição de antimicrobianos. Além das estratégias utilizadas, o papel da indústria farmacêutica na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos é fundamental para o controle das infecções hospitalares, principalmente no que se refere a bactérias resistentes.

Portanto, por meio da evidência dos dados foi possível ressaltar a importância de ações estratégicas e tomadas de decisões frente à resistência desses microrganismos, os quais causam doenças e tornam o antimicrobiano ineficaz no combate e tratamento de infecções.

## Referências

ASSIS, D. A. M. *et al.* Prevalência e susceptibilidade de bactérias do grupo ESKAPE nas diversas infecções em pacientes do CTI de um hospital no sul da Bahia. **27º Congresso Brasileiro de Microbiologia**. Natal/RN, 2013.



BRASIL, Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem: Princípios e Diretrizes.** Brasília, 2008. 40p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_atencao\\_homem.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_homem.pdf). Acesso em: 02 mar. 2021.

CARVALHO, M. C. *et al.* Infecções hospitalares nas unidades de terapia intensiva em um hospital público. **Revista Interdisciplinar NOVAFAPI**, Teresina, v. 4, n. 4, p. 42- 48, 2011. Disponível em: [https://revistainterdisciplinar.uninovafapi.edu.br/revistainterdisciplinar/v4n4/pesquisa/p7\\_v4n4.pdf](https://revistainterdisciplinar.uninovafapi.edu.br/revistainterdisciplinar/v4n4/pesquisa/p7_v4n4.pdf) Acesso em: 05 maio 2021.

FERREIRA, H.; LALA, E. R. P. Pseudomonas aeruginosa: um alerta aos profissionais de saúde. **Revista Panamericana de Infectologia**, v. 12, n. 2, p. 44-50, 2010.

FERREIRA, W. A. *et al.* Prevalência de Staphylococcus aureus meticilina resistente (MRSA) em pacientes atendidos em ambulatório de dermatologia geral em Manaus Amazonas. **Revista de Patologia Tropical**, v. 38, n. 2, p. 83-92, 2009. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/view/6605/4866>. Acesso em: 02 maio 2021.

FIGUEIREDO, D. A.; VIANNA, R. P. D. T.; NASCIMENTO, J. A. Epidemiologia da Infecção Hospitalar em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Público Municipal de João Pessoa-PB. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 17, p. 233-240, 2013.

FIGUEIREDO, E. A. P. *et al.* Pseudomonas aeruginosa: frequência de resistência a múltiplos fármacos e resistência cruzada entre antimicrobianos no Recife/PE. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 19, n. 4, São Paulo. 2007.

IZAIAS, E. M. *et al.* Custo e caracterização de infecção hospitalar nos idosos. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.19, n. 8, p. 3395-3402, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csc/v19n8/1413-8123-csc-19-08-03395.pdf>. Acesso em: 05 maio 2021.

LOUREIRO, R. J. *et al.* O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. v. 34, n. 1, p. 77-84, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S087090251500067X>. Acesso em: 12 set. 2020.

RICE, L. B. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 8, p. 1079-1081, 2008.

SILVA, D. M. *et al.* Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of ESKAPE pathogens from the Federal District, Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 53, n. 4, p. 240-245, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbpm/v53n4/1676-2444-jbpm-53-04-0240.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2021.

SILVA, E. B. F. *et al.* Colonização pelo Staphylococcus aureus em profissionais de enfermagem de um hospital escola de Pernambuco. **Revista da Escola de Enfermagem USP**. v. 46, 1 ed. p. 132-7, 2012. Acesso em: 10 set. 2020.



## **SEMAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE**

**Cleomara C. Psnieg<sup>1</sup>; Flávia Eduarda De Picoli<sup>2</sup>; Claudia Veloso<sup>3</sup>; Naiara Hollerwerger<sup>4</sup>; Silvane Souza Roman<sup>5</sup>; Luiz Carlos Cichota<sup>6</sup>; Helissara Silveira Diefenthaler<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Farmácia, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde, Erechim - RS

<sup>2</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde, flaviapicoli2004@gmail.com

<sup>3</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde

<sup>4</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde

<sup>5</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde

<sup>6</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde

<sup>7</sup> Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Departamento de Ciências da Saúde

### **RESUMO**

A obesidade é uma condição cada vez mais prevalente no Brasil e no mundo, e está associada a diversos riscos para a saúde, incluindo o desenvolvimento de diabetes tipo 2, hipertensão arterial e problemas cardiovasculares. Apesar de recomendações de mudanças no estilo de vida serem comumente indicadas para o tratamento da obesidade, essas medidas muitas vezes são insuficientes, resultando em frustração e impacto psicológico significativo para os pacientes. Nesse contexto, o uso de medicamentos torna-se uma opção importante, porém a segurança pode ser limitada. Dentre os medicamentos considerados seguros para o tratamento da obesidade, destacam-se os análogos do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), em especial a semaglutida. Diante dessa realidade preocupante, um número crescente de pessoas busca por tratamento eficaz para reverter a obesidade e melhorar sua qualidade de vida. O objetivo deste trabalho foi investigar a eficácia e a segurança da semaglutida no tratamento da obesidade, por meio de uma revisão bibliográfica. Para isso, foi realizada uma extensa pesquisa em bases de dados, como o Google Acadêmico, PubMed e Scielo, bem como em fontes confiáveis, como a Anvisa, Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde. A pesquisa abrangeu estudos científicos publicados em português, inglês ou espanhol no período de 2013 a 2023. Essa classe de compostos consiste em substâncias quimicamente semelhantes a um hormônio naturalmente produzido pelo organismo, que desempenha um papel importante na regulação da insulina e no prolongamento da sensação de saciedade. No geral, a semaglutida emerge como uma opção terapêutica promissora no tratamento da obesidade. A semaglutida tem eficácia comprovada na redução de peso e uma conveniência maior para os pacientes devido à sua aplicação semanal. No entanto, é fundamental enfatizar a importância do uso adequado da semaglutida, sempre sob supervisão médica e com acompanhamento rigoroso. Cada indivíduo pode apresentar reações diferentes, e é essencial levar em conta os possíveis efeitos colaterais e as considerações de segurança específicas para cada caso.

**Palavras-chave:** semaglutida; eficácia; obesidade.

### **Introdução**

Atualmente, a obesidade é considerada uma pandemia mundial, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), que atinge todas as classes sociais, sendo um grave empecilho para a saúde pública uma vez que está correlacionada a diversos problemas como as doenças

cardiovasculares, a diabetes mellitus e cânceres. Integrante das doenças crônicas não transmissíveis, a obesidade se caracteriza pelo excesso de acúmulo de adiposidades em regiões específicas do corpo ou de forma generalizada (LISOWSKI *et al.*, 2019).

A obesidade tem se tornado uma dislipidemia crônica preocupante, pois é uma doença multifatorial influenciada por diversos fatores. O principal estágio causador da obesidade é o excesso prévio de peso, o que ocorre quando o consumo de energia é maior do que o gasto energético do corpo. Além dos fatores naturais que regulam a ingestão alimentar e o gasto energético, fatores emocionais e psicológicos podem levar as pessoas a comer além do necessário, agravando ainda mais a situação (PEDROZA *et al.*, 2021).

Além das terapias convencionais para a prevenção e tratamento da obesidade, outras medidas foram criadas a ponto de dispor de terapias eficazes. Essas metodologias são baseadas na ação dos hormônios intestinais, pois são eles estão diretamente envolvidos em toda regulação do apetite após a ingestão dos alimentos. Então, conhecer o mecanismo de cada um, se tornou um alvo atraente para o desenvolvimento de medicamentos que causam perda de peso efetiva em pacientes obesos (ALVAREZ-LEITE; SOARES; TEIXEIRA, 2016).

Com uma enorme propagação destas doenças e o agravamento das mesmas, a procura de métodos farmacológicos aumentou, e mais recentemente, um dos medicamentos recomendados para o tratamento do diabetes tipo 2 é a semaglutida, registrada no Brasil com o nome comercial Ozempic®. Esse fármaco age impulsionando o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), um hormônio que tem como função diminuir os níveis de açúcar no sangue e a secreção de insulina induzida pela glicose. Além disso, inibe a secreção de glucagon, diminui a produção de glicose no fígado e retarda o esvaziamento gástrico (GOMES; TREVISAN, 2021).

Diante da necessidade de investigar a eficácia e segurança da semaglutida no tratamento da obesidade, este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão bibliográfica baseada em publicações científicas que comprovam a eficácia e segurança da semaglutida no tratamento da obesidade. As informações obtidas serão de grande importância para profissionais de saúde e pacientes que buscam tratamentos eficazes para essa condição crônica.

## **Material e Métodos**

A metodologia utilizada para este trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica, que visa reunir e analisar a literatura existente sobre o uso da semaglutida no tratamento da obesidade, demonstrando evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança.



Para a busca de dados, foram utilizadas diversas bases de dados, como o Google Acadêmico, PubMed e Scielo, além de informações de fontes confiáveis como a Anvisa, Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde. Foram utilizados descritores de busca como semaglutida (semaglutide), obesidade (obesity), tratamento para obesidade (treatment for obesity), eficácia e efeitos adversos (efficacy and adverse effects), e GLP-1 (glucagon-like peptide 1).

Os critérios de inclusão para seleção dos artigos foram estudos científicos publicados em português, inglês ou espanhol no período de 2013 a 2023, que abordam no seu contexto como tema central a utilização da semaglutida na obesidade, redução de peso e os efeitos colaterais da semaglutida. Já os critérios de exclusão foram artigos publicados antes do período estabelecido e os que não tiveram ligação com a temática.

## **Resultados e Discussão**

A obesidade é uma doença crônica que tem se tornado cada vez mais prevalente no mundo. Influenciada por fatores genéticos, sociais e ambientais, como a falta de atividade física, consumo excessivo de alimentos calóricos, privação de sono e desequilíbrios hormonais, a perda de peso se torna um desafio. É essencial adotar abordagens personalizadas e integradas, envolvendo mudanças de estilo de vida e cuidados médicos especializados, para prevenir e tratar essa condição complexa (MALTA *et al.*, 2017).

A obesidade está associada a um aumento dos riscos de várias doenças, incluindo problemas cardíacos, diabetes, hipertensão, doenças hepáticas, câncer e problemas renais. Além de reduzir a qualidade de vida, a obesidade compromete a expectativa de vida. A obesidade é um problema de saúde significativo que requer atenção e ações para prevenir e tratar suas consequências adversas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Para que o tratamento da obesidade seja efetivo, é essencial que haja uma mudança no estilo de vida do paciente, tendo como preferência hábitos saudáveis em sua dieta, juntamente com a prática de exercícios físicos. Entretanto, é importante ressaltar que o uso exclusivo apenas dessas ferramentas pode não ser suficiente a longo prazo, pois indivíduos com obesidade ou sobrepeso podem enfrentar alterações metabólicas de origem genética. Por isso, a estratégia de incorporar as mudanças de hábitos ao uso de medicamentos tem sido eficaz nos resultados obtidos por pacientes obesos ou com sobrepeso (SOUZA; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2021).

No Brasil, algumas possibilidades de tratamento farmacológico são utilizadas para o tratamento da obesidade, com atuação na redução do apetite através de estimulação do centro



da saciedade no hipotálamo, e alguns na redução da absorção de gordura, gerando um aumento no gasto de calorias que ficam armazenadas no tecido adiposo. Com esta finalidade fazem parte da classe os medicamentos anorexígenos, sibutramina, orlistate e mais recentemente os análogos do GLP-1 como a semaglutida (TEZOTO, 2020).

Os medicamentos agonistas do receptor de peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1) foram desenvolvidos com vários benefícios que visam a adesão ao tratamento. A semaglutida é um destes medicamentos, desenvolvida para ser administrada tanto por via subcutânea como por via oral, e com um aprimoramento a mais, a inibição da ação da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) que prolonga seu efeito tornando-se uma ótima opção de tratamento (MARTINS *et al.*, 2020).

A semaglutida inicialmente foi utilizada para tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, devido a sua capacidade de reduzir os níveis de açúcar no sangue. Porém, foi observado que este fármaco pode ser eficaz na perda de peso em pacientes com sobrepeso, por inibir a secreção do hormônio glucagon, que controla a sensação de saciedade e o apetite. Além disso, retarda o esvaziamento gástrico, normaliza a secreção de insulina em jejum e contribui para a regulação da glicose no organismo, mantendo a homeostase (KANE; SOLIS-HERRERA; TRIPLETT, 2020).

A sua ação inicia no intestino, quando os ácidos graxos oriundos da dieta estimulam a secreção de GLP-1. Nas células betas ( $\beta$ ), os receptores de GLP-1 ativam o receptor que induz mecanismos para aumentar a secreção de insulina. Após a ativação do receptor, a proteína G ativa a via AMPc-PKA, estimulando a enzima adenilil ciclase a converter ATP (adenosina trifosfato) em adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Após esse estímulo, outro mensageiro é acionado, ativando a proteína trocadora diretamente ativada pelo AMPc (Epac) e a proteína quinase A (PKA), a qual fosforila proteínas intracelulares que realizam a liberação de grânulos de insulina (VIEIRA *et al.*, 2020).

A ação do GLP-1 impulsiona vários fatores, no caso das células betas ( $\beta$ ), a ação desta ligação consiste em aumentar a exocitose da insulina. Existem duas formas moleculares do GLP-1 em circulação, primeiro na forma de GLP-1 (7 - 37) secretado no hipotálamo e no íleo o segundo em forma amida GLP-1 (7 - 36), onde é encontrado em maiores concentrações (cerca de 80% circulante) após a ingestão de alimentos é secretado no pâncreas. Os níveis plasmáticos de GLP-1 são baixos no estado de jejum, e vão aumentando rapidamente após a alimentação. Já os níveis circulantes de GLP-1 estão diminuídos devido à inativação enzimática pela dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e sua eliminação renal (GILBERT; PRATLEY, 2020).



A posição responsável pela ligação do GLP-1 ao seu receptor é encontrada nos aminoácidos 7 a 21 da amida. O aminoácido independente encontra-se na posição 7 da extremidade N-terminal do GLP-1, com uma cadeia lateral de imidazol que possui carga positiva. É nessa região que ocorre a ação do GLP-1. O grupo alfa-amino livre é responsável por realizar a inativação do meio mediada pela DPP-4. Outros aminoácidos que estão localizados no terminal N e encontrados nas posições 10, 12, 13, 15, 28 e 29 no terminal C juntamente, ficam de modo direto envolvidos na interação do receptor. Quando ocorre uma alteração das posições (12, 13, 14) uma grande modificação do GLP-1 é gerada, fazendo com que à inibição de DPP-4, seja resistente, expandindo sua meia-vida e eficiência (GUPTA, 2013).

Aprovada pela FDA (*Food and Drugs Administration*) em 2014 para uso em tratamentos de diabetes tipo 2 em adultos, a semaglutida apresentou resultados atrativos relacionados à perda de peso em estudos clínicos que avaliaram a sua segurança e eficácia. A partir destes resultados tornou-se recorrente a prescrição *off label* da semaglutida para pacientes com excesso de peso ou obesidade que não fossem portadores de diabetes tipo 2 (COMMISSIONER, 2021).

Os resultados obtidos no ensaio clínico com a semaglutida revelaram um impacto significativo no tratamento da obesidade. Durante um período de 12 semanas, 30 pacientes com obesidade receberam uma dose semanal de 1,0 mg de semaglutida via subcutânea. Os efeitos observados mostraram uma redução média de peso corporal de 5,0 kg e os participantes relataram uma diminuição de 24% no consumo de energia durante as refeições, o que indica uma redução na sensação de fome e desejo de comer durante o jejum. Esses resultados promissores destacam o potencial da semaglutida como uma opção terapêutica eficaz para o combate à obesidade e ao sobrepeso (THEES; THEES, 2017).

Em 2021, um estudo clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi conduzido e publicado no *The Lancet*. O objetivo era avaliar a eficácia da semaglutida na perda de peso em pacientes com obesidade e sem diabetes tipo 2. O estudo envolveu 611 pacientes, que receberam semaglutida ou placebo ao longo de 68 semanas. Os resultados revelaram uma perda de peso significativamente maior no grupo tratado com semaglutida em comparação com o grupo placebo, com uma média de perda de peso de 17,4% no grupo semaglutida em comparação com 5,0% no grupo placebo. Esses resultados demonstram a eficácia da semaglutida na promoção da perda de peso em pacientes com obesidade, sem diabetes tipo 2 (DAVIES *et al.*, 2021).



Buscando investigar como a semaglutida realiza sua ação em adolescentes com sobrepeso ou obesidade, foi realizado um estudo randomizado entre 2019 e 2022. O estudo foi duplo-cego, placebo controlado com grupos paralelos e os participantes foram distribuídos aleatoriamente para receber semaglutida subcutânea ou placebo por 68 semanas. Foram selecionados 201 adolescentes obesos, e aqueles que utilizaram a semaglutida tiveram uma redução maior no peso corporal associada a alterações da média do IMC, a qual foi de 16,1% com uso da semaglutida e de 0,6% com o uso do placebo. Além disso, os participantes do estudo que utilizaram a semaglutida, a melhora em relação aos fatores de risco cardiometabólicos foi maior em comparação com o grupo placebo (WEGHUBER *et al.*, 2022).

Um estudo clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2021, investigou a eficácia da semaglutida na perda de peso em adultos com obesidade ou sobrepeso e com comorbidades. O estudo contou com a participação de 1.961 pacientes que receberam tratamento com semaglutida ou placebo ao longo de 68 semanas. Os resultados demonstraram que a semaglutida promoveu uma perda de peso significativamente maior em comparação com o placebo, com uma média de perda de peso de 15,3% no grupo semaglutida em contraste com 2,4% no grupo placebo, reforçando a eficácia como uma opção terapêutica para a redução de peso em pacientes com obesidade ou sobrepeso e com comorbidades associadas (WILDING *et al.*, 2021).

Em consequência da obesidade, doenças cardiovasculares estão associadas a esta comorbidade sendo o principal fator de risco de morte. Estudo que investigou os efeitos da semaglutida em pacientes com sobrepeso ou obesidade em relação a desfechos cardiovasculares, envolvendo pacientes com alto risco cardiovascular. Os resultados do estudo mostraram que a semaglutida levou a uma redução significativa no risco de eventos cardiovasculares e apresentou uma redução de 26% no risco de eventos cardiovasculares adversos em relação ao grupo placebo mostrando a eficácia da semaglutida na redução de eventos cardiovasculares relacionados à obesidade (HUSAIN *et al.*, 2019).

Ao avaliar a eficácia e segurança da semaglutida em diferentes condições médicas, é importante considerar as possíveis interações medicamentosas e efeitos colaterais, e ressaltar que a eficácia da semaglutida pode variar conforme as características individuais de cada paciente, bem como outras condições médicas que possam estar presentes. (CASTRO; REIS; PAIXÃO, 2022).

A semaglutida geralmente é bem tolerada em pacientes não diabéticos com obesidade. No entanto, como qualquer medicamento, pode apresentar efeitos colaterais. Entre os mais



comuns, relatados em estudos clínicos, estão náuseas, diarreia, constipação, vômitos, dor abdominal e cefaleia. É importante ressaltar que a maioria desses efeitos colaterais é leve e tende a desaparecer ao longo do tempo (SABBÁ *et al.*, 2022).

No estudo clínico de Weghuber (2022), a incidência de eventos adversos gastrointestinais foi maior no grupo que recebeu semaglutida em comparação com o grupo que recebeu placebo (62% vs. 42%).

De acordo com Smits e Raalte (2021), as reações adversas podem estar presentes, mas as ações benéficas resultantes se destacam para pacientes portadores de diabetes tipo 2 e obesidade, pois reduzem de forma efetiva e rápida os níveis de glicose no sangue, diminuem o peso corporal e o perfil lipídico do paciente, assim como a diminuição da pressão arterial em pacientes que além da diabetes possuem doenças cardiovasculares associadas.

Além dos efeitos colaterais comuns, é importante destacar que a semaglutida pode apresentar efeitos mais graves, como pancreatite aguda, retinopatia diabética e um possível aumento do risco de câncer de tireoide e pancreático. Esses efeitos estão associados ao aumento dos níveis de lipase e amilase. He *et al.*, (2022), também mostrou que o uso de agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon está associado a um aumento significativo do risco de doenças da vesícula biliar. Isso inclui um maior risco de colelitíase, colecistite e outras doenças biliares. É fundamental ressaltar que esses efeitos colaterais são raros, mas podem ocorrer em alguns pacientes (MORAES *et al.*, 2022).

A semaglutida não é segura durante a gravidez e quando utilizada juntamente com insulina ou sulfonilureia, pode ser necessário reduzir a dose para evitar a hipoglicemia e deve-se monitorar os níveis de glicose no sangue (DE PAULO *et al.*, 2021).

É importante lembrar que a semaglutida deve ser prescrita por um médico e seu uso deve ser supervisionado. Logo, como em qualquer medicamento, a semaglutida pode ter efeitos colaterais e contraindicações, o que requer a presença de um médico (GARVEY *et al.*, 2022).

## **Conclusões**

A crescente prevalência da obesidade como uma doença crônica e suas complicações de saúde exigem soluções eficazes, e os análogos do GLP-1, como a semaglutida, surgem como uma opção viável.

No entanto, é importante destacar que o uso da semaglutida requer avaliação criteriosa e acompanhamento médico devido às possíveis reações adversas, principalmente relacionadas



ao trato gastrointestinal. Embora esses efeitos geralmente sejam leves e diminuam com o tempo, é fundamental monitorar de perto a segurança e a eficácia do tratamento.

A abordagem terapêutica da obesidade deve ser multifacetada, combinando o uso da semaglutida com mudanças no estilo de vida, como dieta balanceada e prática regular de exercícios. Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo profissionais de saúde, nutricionistas e suporte psicológico, é fundamental para obter resultados seguros e duradouros.

Portanto, a semaglutida oferece uma perspectiva promissora no tratamento da obesidade, fornecendo melhorias significativas na redução de peso e nos fatores de risco em pacientes obesos. Sua eficácia e segurança, quando utilizada em conjunto com uma abordagem multidisciplinar, destacam seu papel crucial no manejo dessa questão de saúde desafiadora.

## Referências

LISOWSKI, Josiele Flores *et al* **Prevalência de sobrepeso e obesidade e fatores associados em mulheres de São Leopoldo, Rio Grande do Sul: um estudo de base populacional.** Rio de Janeiro, 2019 Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/cadsc/a/jWtnzLYtDnbcB5mrMt3Wydg/?format=pdf&lang=pt>  
Acesso: 27 set. 23

PEDROZA, G. G. D. O. *et al*. Hábitos de vida de pessoas com diabetes mellitus durante a pandemia de covid-19. **Cogitare Enfermagem**, v. 26, 22 abr. 2021. Acesso em: 03 out. 2022.

ALVAREZ-LEITE, J. I.; SOARES, F. L. P.; TEIXEIRA, L. G. Controle Neuroendócrino da Sadedade. **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**, p. 389-410, nov. 2016. Acesso em: 13 nov. 2022.

GOMES H. K. B. C.; TREVISAN M. O uso do ozempic (semaglutida) como medicamento *off label* no tratamento da obesidade e como auxiliar na perda de peso. **Revista Artigos. Com**, v. 29, p. e7498, 29 jun. 2021. Acesso em: 20 nov. 2022.

MALTA, D. C. *et al*. Factors associated with chronic back pain in adults in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. suppl 1, 2017. Acesso: 15 nov. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Você sabe a diferença entre sobrepeso e obesidade?** 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-queroter-peso-saudavel/noticias/2021/voce-sabe-a-diferenca-entre-sobrepeso-e-obesidade>. Acesso em: 23 out. 2022.

SOUZA, A. K. DE A.; ARAÚJO, I. C. R. DE; OLIVEIRA, F. D. S. Fármacos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos. **Revista de Ciências Médicas**, v. 30, p. 1, 23 mar. 2021. Acesso em: 15 out. 2022.



TEZOTO, M. *et al.* Atenção farmacêutica em pacientes obesos, com foco na orientação correta ao uso dos anorexígenos. **Revista científica eletrônica de ciências aplicadas da FAIT**, v. 16, n. 2, p. 1-15, 2020. Acesso em: 01 out. 2022.

MARTINS, E. B. *et al.* Pharmacological therapy and cardiovascular risk reduction for type 2 diabetes. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. 1283-1288, 30 set. 2020. Acesso em: 05 nov. 2022.

KANE, M. P.; SOLIS-HERRERA, C. D; TRIPLITT, C. L.;. Management of type 2 diabetes with oral semaglutide: Practical guidance for pharmacists. **American Journal of Health-System Pharmacy**, 23 dez. 2020. Acesso em: 13 nov. 2022.

HE, L. *et al.* Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases. **JAMA Internal Medicine**, 28 mar. 2022. Acesso em: 21 abr. 2023.

COMMISSIONER, O. OF THE. **La FDA aprueba un nuevo tratamiento farmacológico para el control de peso crónico, el primero desde 2014.** Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-un-nuevo-tratamiento-farmacologico-para-el-control-de-peso-cronico-el-primero-desde>. Acesso em: 8 abr. 2023.

THEES, V.; THEES, V. **Uso da droga semaglutida para perda de peso é eficaz?** Disponível em: <https://pebmed.com.br/aprovada-droga-para-discinesia-tardia/>. Acesso em: 3 nov. 2022.

DAVIES, M. *et al.* Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 397, n. 10278, p. 971-984, mar. 2021. Acesso em: 25 mar. 2023.

WEGHUBER, D. *et al.* Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 24, 2 nov. 2022. Acesso em: 11 mar. 2023.

WILDING, J. P. H. *et al.* Once-Weekly. Semaglutide in adults with overweight or obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, 10 fev. 2021. Acesso em: 21 abr. 2023.

HUSAIN, M. *et al.* Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 9, p. 841-851, 29 ago. 2019. Acesso em: 16 abr. 2023.

CASTRO, B. R. DE; REIS, L. DA S.; PAIXÃO, J. A. DA. Segurança e eficácia da semaglutida, liraglutida e sibutramina no auxílio do tratamento da obesidade. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 5, p. 2925-2941, 18 jun. 2022. Acesso em: 10 mai. 2023.

SABBÁ, H. B. O. *et al.* Ozempic (Semaglutide) for the treatment of obesity: advantages and disadvantages from an integrative analysis. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. e587111133963, 4 set. 2022. Acesso em: 13 nov. 2022.



SMITS, M. M.; VAN RAALTE, D. H. Safety of Semaglutide. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 7 jul. 2021. Acesso em: 28 mar. 2023.

MORAES, A. L. S. M. DE *et al.* Efeitos adversos da semaglutida comparada à liraglutida: uma revisão integrativa de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 10, p. e579111033181-e579111033181, 11 ago. 2022. Acesso em: 08 abr. 2023.

GARVEY, W. T. *et al.* Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. **Nature Medicine**, v. 28, n. 10, p. 2083-2091, 1 out. 2022. Acesso em: 21 abr. 2023.

DE PAULO, M. *et al.* O uso de agonista do receptor glp-1, semaglutida, como terapia para emagrecimento em pacientes obesos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR BJSCR**, v. 35, n. 1, p. 2317-4404, 2021. Acesso em: 22 abr. 2023.

GILBERT, M. P.; PRATLEY, R. E. GLP-1 Analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 3 abr. 2020. Acesso em: 15 mar. 2023.



---

Avenida Sete de Setembro, 1621 | Fone +55 (54) 3520-9000  
Caixa Postal 743 | CEP 99709-910 | Erechim-RS | Brasil