

CIÊNCIAS DA SAÚDE



**Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonalty Rocha
(Organizadores)**

Atena
Editora

Ano 2019

Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonaly Rocha
(Organizadores)

Ciências da Saúde

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

C569 Ciências da saúde [recurso eletrônico] / Organizadores Nayara Araújo Cardoso, Renan Rhonalty Rocha. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (Ciências da Saúde; v. 1)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia.

ISBN 978-85-7247-126-8

DOI 10.22533/at.ed.268191802

1. Automedicação. 2. Saúde – Ciência. I. Cardoso, Nayara Araújo. II. Rocha, Renan Rhonalty. III. Série.

CDD 614.4

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A obra “*As Ciências da Saúde*” aborda uma série de livros de publicação da Atena Editora, em seus 15 capítulos do volume I, apresenta a importância da farmacovigilância com o desenvolvimento de estudos relacionados com biomoléculas ativas na melhoria da qualidade de vida de pacientes, numa perspectiva farmacológica por meio do desenvolvimento e utilização de novas terapias farmacêuticas.

A farmacovigilância se relaciona em todos os aspectos com a utilização de medicamentos, desde seu desenvolvimento com estudos preliminares e laboratoriais a sua utilização empírica ou científica, sendo assim, trata-se da ciência que desempenha atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos. Desta forma, cabe a ela identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro, com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os riscos por eles causados.

Atualmente, o desenvolvimento de medicamentos no Brasil se baseia majoritariamente na utilização de produtos naturais. As plantas fornecem uma gama de compostos bioativos que podem ser utilizados das mais diversas formas em medicamentos, possuindo, assim, ações antifúngicas, antibacterianas, antioxidantes, antidiabéticas, entre outros.

A união entre o desenvolvimento e a utilização de medicamentos compõe um viés gigante para o cuidado com o paciente, uma vez que medicamentos, se utilizados de forma incorreta, tem elevado potencial de causar mal.

Colaborando com tais descobertas este volume I é dedicado aos pesquisadores na área da saúde que buscam um melhor entendimento sobre o desenvolvimento e uso de moléculas bioativas. Trazendo artigos que abordam a avaliação da atividade de diversos compostos biologicamente ativos de plantas; do ácido gálico sobre a formação de biofilme por *Candida albicans*; da radiopacidade de cimentos de ionômero de vidro indicados para tratamento restaurador atraumático; da eficiência da síntese de nanopartículas de prata em extrato de *Beta vulgaris* para aplicação em têxteis com atividade antimicrobiana; e a análise do uso de medicamentos já produzidos e os danos causados por eles, bem como a automedicação.

Ademais, esperamos que este livro possa mudar a perspectiva do leitor sobre o uso inadequado de medicamentos, colaborando e instigando pesquisadores a conhecer o desenvolvimento de novas drogas e impacto social e econômico do seu uso pela sociedade.

Nayara Araújo Cardoso
Renan Rhonalty Rocha

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
AVALIAÇÃO DA AUTOMEDICAÇÃO REALIZADA POR ALUNOS E FUNCIONÁRIOS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS, UNIDADE DE ITUMBIARA	
Stéphanie Naoum Flávia Borges Carapina Santos Bruna Oliveira da Silva Carvalho	
DOI 10.22533/at.ed.2681918021	
CAPÍTULO 2	18
AS CONTRIBUIÇÕES DA PAPAÍNA COMO MÉTODO TERAPÊUTICO: UM ESTUDO DESCRITIVO DOCUMENTAL	
Isabelle Cristine Figueiredo Matozo Elizabeth Amâncio de Souza da Silva Valsecchi Eduardo Felipe Duarte Nunes Jorseli Angela Henriques Coimbra Maria Emília Grassi Busto Miguel Regina Lucia Dalla Torre Silva Cely Cristina Martins Gonçalves	
DOI 10.22533/at.ed.2681918022	
CAPÍTULO 3	24
ANÁLISE RETROSPECTIVA DO USO DE ANTIRRETROVIRAIS PARA HIV EM PACIENTES DE UMA UNIDADE DE SAÚDE EM ANÁPOLIS-GO	
Iris Iasmine de Rezende Araújo Chálita Patrícia de Lima	
DOI 10.22533/at.ed.2681918023	
CAPÍTULO 4	38
AVALIAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA RADIOPACIDADE DE CIMENTOS DE IONÔMERO DE VIDRO INDICADOS PARA TRATAMENTO RESTAURADOR ATRAUMÁTICO	
Karlla Almeida Vieira Pedro Affonso Ferreira De Menezes Yann Victor Paiva Bastos Saskia de Souza Pordeus Clarissa Moraes Bastos Clóvis Stephano Pereira Bueno	
DOI 10.22533/at.ed.2681918024	
CAPÍTULO 5	51
ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DO COMPLEXO ÁCIDO 3,4-CINÂMICO/RUTÊNIO (II) [RU(3,4CIN)(DPPB)(BIPY)]PF6] SOBRE CÉLULAS DERIVADAS DE CARCINOMA DE PULMÃO	
Gabriel Soares Guerra	
DOI 10.22533/at.ed.2681918025	

CAPÍTULO 6 64

ATIVIDADE CITOTÓXICA E ANTITUMORAL DO COMPLEXO METÁLICO DE COBRE (II) [Cu(Phen)₂]
(ClO₄)₂

Fernanda Cardoso da Silva
Françoise Vasconcelos Botelho
Suelen Fernandes Silva
Pedro Henrique Alves Machado
Lorena Polloni
Elene Cristina Pereira Maia
Priscila Pereira Silva Caldeira
Robson José de Oliveira Júnior

DOI 10.22533/at.ed.2681918026

CAPÍTULO 7 78

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DO ÁCIDO GÁLICO SOBRE A FORMAÇÃO DE BIOFILME POR *Candida albicans*

Chálita Patrícia de Lima
Iris Iasmine de Rezende Araújo

DOI 10.22533/at.ed.2681918027

CAPÍTULO 8 89

COMPOSTOS BIOATIVOS DE PLANTAS: UM POTENCIAL PARA ANTIMICROBIANOS E ANTIOXIDANTES

Deyzi Caroline da Silva Barbosa
Paloma Maria da Silva
Bruno Oliveira de Veras
Fernanda Granja da Silva Oliveira
Alexandre Gomes da Silva
Márcia Vanusa da Silva
Maria Tereza dos Santos Correia

DOI 10.22533/at.ed.2681918028

CAPÍTULO 9 98

TREINAMENTO RESISTIDO NA SÍNDROME SAPHO ASSOCIADA AO USO DA ISOTRETINOINA:
UM ESTUDO DE CASO

Hellen Christina de Belmont Sabino Medeiros
Rodrigo Ramalho Aniceto
Vinicius de Gusmão Rocha
Antônio Meira Neto
Cybelle de Arruda Navarro Silva

DOI 10.22533/at.ed.2681918029

CAPÍTULO 10 107

TRATAMENTO HOMEOPÁTICO DA DENGUE

Hezraita Vieira Cruz dos Santos
Murilo Ferreira de Carvalho
Sandra Ribeiro de Moraes

DOI 10.22533/at.ed.26819180210

CAPÍTULO 11 121

USE OF PATCH TEST TO DETERMINE THE PREVALENCE OF NICKEL ALLERGY IN CHILDREN AGED 5–12 YEARS

Paula Guerino
Bruna Torrel
Leandro Berni Osório
Kivia Linhares Ferrazzo
Renésio Armindo Grehs
Vilmar Antônio Ferrazzo

DOI 10.22533/at.ed.26819180211

CAPÍTULO 12 129

USO DE FÁRMACOS PROMOVE AUMENTO NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO

Miyoko Massago
Maria Lúcia Dantas
Idalina Diair Regla Carolino
Celso Ivam Conegero

DOI 10.22533/at.ed.26819180212

CAPÍTULO 13 136

USO DO FITOTERÁPICO *Phyllanthus niruri* L. (QUEBRA-PEDRA) COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA DA LITÍASE RENAL

Osmaysa Feitoza da Silva
Diêla dos Santos Cunha
Jose Augusto Nascimento da Silva
Karoline da Silva Torres
Liriane Andressa Alves da Silva
Lucas Barbosa de Araujo Leal
Maiana Marques Rocha
Maria de Fatima Sousa Barros Vilarinho
Tamires da Cunha Soares
Ticianne da Cunha Soares

DOI 10.22533/at.ed.26819180213

CAPÍTULO 14 143

ESTUDO DA EFICIÊNCIA DA SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA EM EXTRATO DE BETA VULGARIS PARA APLICAÇÃO EM TÊXTEIS COM ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Otávio Augusto Leitão dos Santos
Bianca Pizzorno Backx

DOI 10.22533/at.ed.26819180214

CAPÍTULO 15 158

HEMO MATCH: UM APLICATIVO PARA LOCALIZAÇÃO DE FENÓTIPOS COMPATÍVEIS

Ana Luiza Costa
Bianca Costa de Lima
Daniele Freires de Oliveira
Verônica Magna de Lima
Wesley Fernandes de Carvalho

DOI 10.22533/at.ed.26819180215

SOBRE OS ORGANIZADORES..... 168

AVALIAÇÃO DA AUTOMEDICAÇÃO REALIZADA POR ALUNOS E FUNCIONÁRIOS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS, UNIDADE DE ITUMBIARA

Stéphanie Naoum

Co-orientadora da pesquisa, anteriormente vinculada à Universidade Estadual de Goiás, Campus Itumbiara

Flávia Borges Carapina Santos

Docente do curso de farmácia, Universidade Estadual de Goiás, Campus Itumbiara

Bruna Oliveira da Silva Carvalho

Discente do curso de farmácia, Universidade Estadual de Goiás, Campus Itumbiara

RESUMO: Este projeto de pesquisa possui como finalidade avaliar a prevalência da automedicação entre acadêmicos e funcionários da Universidade Estadual de Goiás, unidade de Itumbiara. Além de fazer um levantamento estatístico das classes de medicamentos que possui maior índice de utilização por automedicação por parte dos acadêmicos e funcionários da universidade, identificando os principais fatores que levam a população a se automedicar, revelar os problemas e consequências desta prática, e indicar providências a serem realizadas para que ocorra o seu decréscimo. A prática da automedicação coloca a saúde do indivíduo em perigo ao aumentar os riscos de possíveis doenças graves serem mascaradas, além de acarretar alergias e intoxicações que podem levar até ao óbito. Com isso, o papel do

farmacêutico é fundamental, pois o mesmo tem a função de cuidar da promoção, proteção e recuperação da saúde. Este profissional orienta a população quanto à forma correta de se utilizar o medicamento, é capacitado para informar ao paciente a respeito de reações adversas, posologia, interação medicamentosa, entre outros. Foram coletados dados referentes a 100 indivíduos, a classe de medicamentos que os acadêmicos e funcionários da UEG mais se automedicam são com antigripais 19% e com analgésicos/antitérmicos 18%. Os resultados obtidos revelam que 37% dos entrevistados buscam a orientação farmacêutica para comprar medicamentos. Para que todo medicamento exerça o efeito desejado é importante que seja utilizado de forma correta, respeitando a dose e horário prescrito pelo médico.

PALAVRAS-CHAVE: Automedicação. Itumbiara. Medicamento. Farmacêutico.

ABSTRACT: This research project has the goal to evaluate the prevalence of self-medication among academics and employees of the State University of Goiás, Itumbiara unit. In addition to making a statistical survey of drug classes that has the highest utilization rate for self-medication by academics and university employees, identifying the main factors that lead the population to self-medicate, reveal the problems and consequences of this practice,

and indicate measures to be carried out in order for its decrease to occur. The practice of self-medication puts the health of the individual in danger by increasing the risks of possible serious diseases being masked, besides causing allergies and intoxications that can lead to death. With this, the role of the pharmacist is fundamental, since he has the function of taking care of the promotion, protection and recovery the health. This professional guides the population on the correct way to use the medication; he is able to inform the patient about adverse reactions, dosage, drug interaction, among others. Data was collected on 100 individuals, the class of drugs most academicians and UEG employees self-medicated with 19% flu and 18% analgesics / antipyretics. The results shows that 37% of the interviewees seek the pharmaceutical orientation to buy medicines. For every drug to have the desired effect it is important that it is used correctly, respecting the dose and time prescribed by the doctor.

KEYWORDS: Self-medication. Itumbiara. Medication. Pharmaceutical.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo Kovacs e Brito (2006), a automedicação é definida como “o uso de medicamentos sem prescrição médica, onde o próprio paciente decide qual fármaco vai usar, podem ser utilizados remédios industrializados ou caseiros”.

A automedicação pode ser praticada de várias maneiras, como por exemplo, compartilhar remédios com membros da família e amigos, reutilizar antigas receitas e prolongando o tratamento indicado na receita (LOYOLA FILHO et al., 2001).

Muitos problemas podem ser gerados pela simples ingestão inconsequente de medicamentos. Os anti-inflamatórios, por exemplo, chegam a ocasionar problemas digestórios e renais. O uso abusivo de antibióticos pode aumentar a resistência das bactérias, fazendo com que ocorram mutações e dessa forma as bactérias se fortaleçam. Assim sendo, o medicamento não terá mais ocasionado o efeito desejado. Os corticóides que são utilizados por sua potente ação anti-inflamatória, em porções excessivas ou contínuas, podem causar catarata, insuficiência renal e diabetes (VICENTE, 2014).

Segundo Souto e colaboradores (2005), os medicamentos estão ocupando o primeiro lugar dentre todos os agentes tóxicos no Brasil desde 1994. A facilidade de acesso aos medicamentos é um dos fatores que leva a automedicação e intoxicação medicamentosa. Dessa forma a intoxicação medicamentosa e a automedicação estão totalmente ligadas. Uma estratégia importante seria a venda de medicamentos somente sob prescrição médica, com isso não haveria problemas com o uso irracional de medicamentos e principalmente casos de intoxicação.

Giácomo e seus colaboradores (2013) menciona que, no Brasil, onde o acesso à assistência médica pública é difícil e, onde se encontra uma grande parcela da sociedade na faixa da pobreza, que não tem condições financeiras para pagar um plano de saúde a prática da automedicação torna-se bastante comum. O baixo poder

aquisitivo da população e a precariedade dos serviços de saúde contrastam com a facilidade de se obter medicamentos, sem pagamento de consulta e sem receita médica em qualquer farmácia, onde, não raro, se encontra o estímulo do balconista interessado em ganhar uma comissão pela venda.

Com outras palavras, Mazutti e seus colaboradores (2013) reforçam essa argumentação ao dizer que devido à precariedade e demora nos serviços de saúde, sendo o acesso ao atendimento médico no Brasil de forma gratuita e igualitária insuficiente e não conseguir atender às necessidades da população de forma homogênea, as pessoas buscam alternativas para sanar seus problemas de saúde, obtendo informações e indicações de medicamentos de fontes não médicas.

Como a amostra tomada para o presente estudo reflete os diversos grupos sociais da cidade de Itumbiara, apesar de grande parte da amostra constituir-se por pessoas mais esclarecidas quanto aos riscos da automedicação, a qual compõe-se de estudantes do curso de farmácia, ainda a mesma enquadra-se nas mesmas condições propícias para automedicação citadas pelos autores acima mencionados.

Este trabalho tem como finalidade avaliar a prevalência da automedicação entre acadêmicos e funcionários da Universidade Estadual de Goiás, unidade de Itumbiara, assim como identificar as classes de medicamentos não prescritos mais utilizados. Além disso, relatar o que leva o indivíduo a automedicar-se, abordar sobre o perigo, os riscos da automedicação e quais as consequências desta prática.

Nesse contexto, vale ressaltar o papel do farmacêutico, sendo este o profissional da saúde que mantém o último contato com o paciente antes de qualquer tratamento medicamentoso. A sua orientação auxilia na administração correta do medicamento, pois qualquer medicamento, por mais inofensivo que seja, pode causar complicações ao paciente, quando utilizado de forma inadequada. O uso incorreto e/ou abusivo do fármaco pode acarretar sérios danos à saúde humana; como, intoxicações, interações medicamentosas, alergias, efeitos adversos, mascarar sintomas graves de alguma doença, podendo até agravar o quadro clínico.

O sucesso do tratamento apenas pode ser obtido por meio do acompanhamento completo do paciente, ou seja, médico e farmacêutico trabalhando juntos. Ao passo que o médico avalia o paciente e prescreve o tratamento mais adequado, o farmacêutico zela pelo bom andamento do tratamento, informando ao paciente as formas corretas de administração dos medicamentos, prestando a atenção farmacêutica.

Nesse sentido, o presente trabalho possui a finalidade de analisar a prática da automedicação entre os acadêmicos do curso de farmácia, bem como os funcionários da UEG, unidade de Itumbiara- GO.

2 | METODOLOGIA

A técnica de coleta de dados escolhida neste estudo foi a aplicação de questionários, cuja população estudada é constituída por acadêmicos e funcionários

da Universidade Estadual de Goiás, unidade de Itumbiara-GO. O projeto foi submetido em 13/10/2016 e obteve-se a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), com número de CAAE 57486516.3.0000.5082 (Anexo 3). A coleta de dados só foi realizada após a submissão e aprovação pela Plataforma Brasil.

Para participar da pesquisa os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, além de conter informações sobre a pesquisa neste termo o indivíduo concorda voluntariamente em participar do estudo. Foram aplicados 100 questionários no mês de novembro de 2016 e respondidos de modo individual e voluntário, sendo composto por 10 questões fechadas que visam verificar o comportamento de alunos e funcionários no que diz respeito a automedicação. Após a aplicação dos questionários, foram analisados os dados e os resultados obtidos dispostos em gráficos.

Foram realizadas pesquisas por meio de consulta eletrônica. O Google Acadêmico foi utilizado como fonte de busca e pesquisa dos artigos que abordem o tema automedicação e assuntos relacionados. A busca também ocorreu nos sites da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Scientific Electronic Library Online (SciELO), do Ministério da Saúde, do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), e casos publicados pela Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da aplicação dos 100 questionários para alunos e funcionários da UEG, campus Itumbiara, obteve-se a participação de 85 mulheres e 15 homens. Conforme dados da figura 1, verificamos a faixa etária dos 100 participantes da pesquisa.

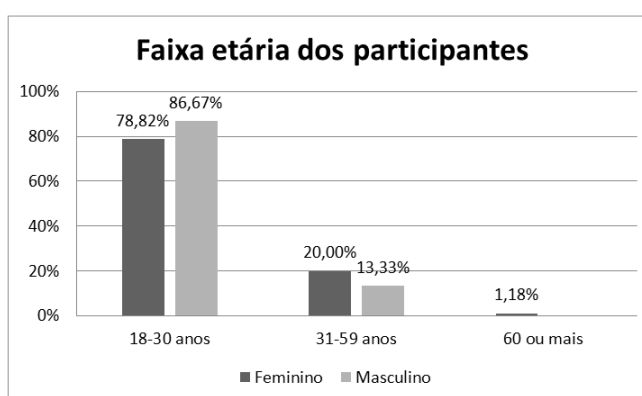


Figura 1. Faixa etária dos participantes da Universidade Estadual de Goiás, Unidade de Itumbiara.

Houve maior participação das mulheres, com idade entre 18 e 30 anos. O resultado deve-se a maior participação do sexo feminino dentro da universidade, tanto dentre os acadêmicos quanto os funcionários.

Em sua pesquisa, Arrais e seus colaboradores (2016) constatam que a

automedicação é mais praticada pelas pessoas do sexo feminino. De acordo com os mesmos autores, justifica-se pelo fato de as mulheres sofrerem mais com dores de cabeça, dores musculares e condições dolorosas crônicas, como a enxaqueca, e utilizarem desde muito cedo analgésicos e relaxantes musculares para o alívio da dor durante a menstruação.

A questão seguinte do questionário buscou avaliar se os participantes já haviam comprado medicamentos sem receita médica. De acordo com a figura 2, 95,29% do sexo feminino responderam que sim, ou seja, já compraram medicamentos sem receita médica, e 4,71% responderam que não haviam comprado medicamentos sem receita médica. Já os homens, 86,67% respondeu que sim, e somente 13,33% respondeu que não haviam comprado medicamentos sem receita médica.

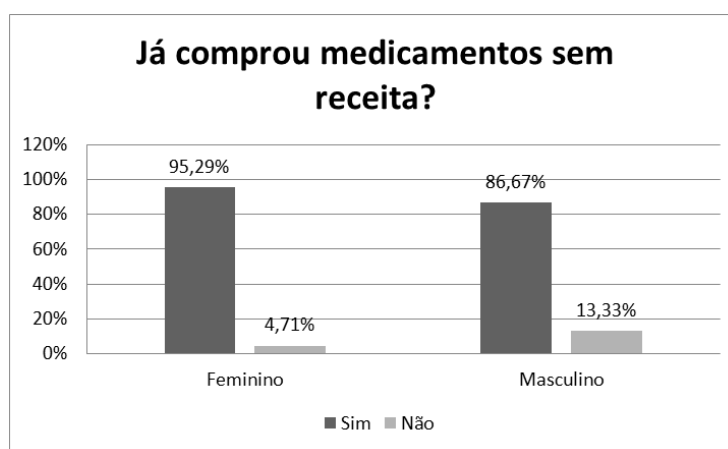


Figura 2. Compra de medicamentos sem receita médica.

O presente estudo demonstrou-se que a maioria das mulheres e dos homens já comprou medicamentos sem receita médica. Resultado semelhante foi encontrado por Silva e Rodrigues (2014) em sua pesquisa, no qual a maioria dos participantes afirmou que já comprou medicamentos sem receita médica, evidenciando uma alta prevalência nessa prática.

A figura 3 logo abaixo mostra que 84,71% do sexo feminino já procuraram orientações do farmacêutico na hora de comprar medicamentos, e 15,29% respondeu que não procuram a ajuda deste profissional no momento da aquisição do medicamento. Em relação aos homens, 80% responderam que sim, e 20% responderam que não procuraram orientações do farmacêutico para comprar medicamentos.

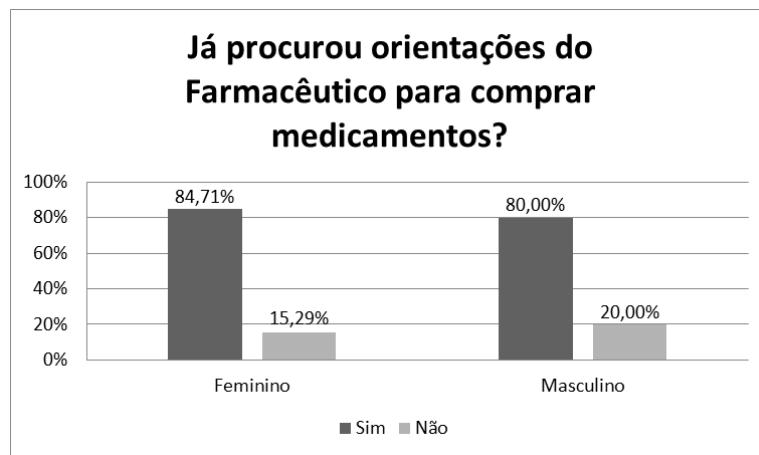


Figura 3. Procurou orientações do Farmacêutico para comprar medicamentos.

Receber orientações do farmacêutico no momento da aquisição do medicamento é fundamental, pois somente este profissional pode auxiliar na escolha do medicamento adequado, bem como informar sobre as condições de utilização e alertar o consumidor sobre os riscos da automedicação (Da Silva, 2014).

Com outras palavras, Sousa e Neto (2008), reforça essa argumentação ao dizer que o fármaco pode ter um efeito benéfico para certas pessoas em determinadas circunstâncias, e para outras ter efeito maléfico nas mesmas condições. Sendo assim, é necessária a participação do farmacêutico no sentido de conscientizar a população sobre os riscos da automedicação.

A figura 4 revela que 90,59% das mulheres respondeu que sim, já receberam conselhos de amigos ou parentes para a compra de medicamentos e 9,41% respondeu que não receberam nenhum conselho. Já os homens responderam que sim, tiveram orientações de terceiros para a compra de medicamentos.

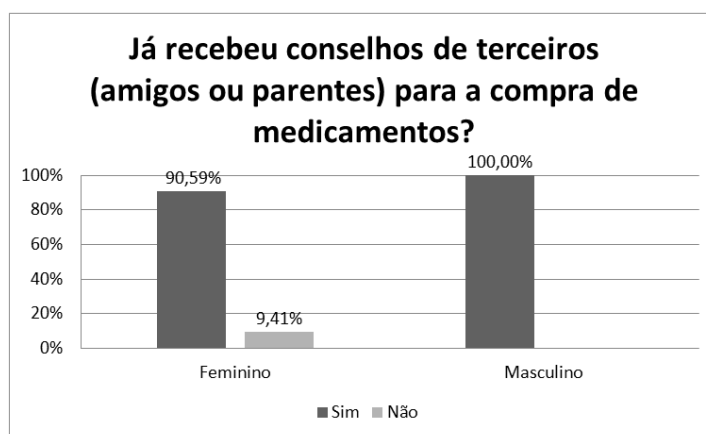


Figura 4. Recebeu conselhos de terceiros (amigos ou parentes) para a compra de medicamentos.

A cada dia cresce o número de pessoas que procuram a cura para seus sintomas em medicamentos indicados por familiares, amigos ou até mesmo por profissionais não comprometidos com a saúde da população (SOUSA; SILVA; NETO, 2008). De acordo com a seguinte pesquisa, os resultados mostram que a maioria dos participantes

já receberam conselhos de terceiros para a compra de medicamentos. Resultado semelhante encontrado no estudo realizado por Giácomo e seus colaboradores (2013), mostrou-se prevalente a recomendação de terceiros, que na maioria das vezes são leigos.

A figura 5 mostra como resultado que 61% (52 mulheres e 9 homens) já utilizou receituários antigos para a compra de medicamentos e 39% (33 mulheres e 6 homens) respondeu que não utilizaram receituários antigos.



Figura 5. Baseou-se em receitas antigas.

Em pesquisa realizada por Silva e Rodrigues (2014), 53,1% dos participantes acadêmicos dos cursos de enfermagem, farmácia, medicina e odontologia, afirmaram que já se basearam em receitas médicas antigas para tratar sintomas e doenças.

Os fatores que poderiam justificar os participantes recorrerem a receitas antigas seria a dificuldade em atendimento, comodismo, doenças recorrentes, ou seja, o quadro ser semelhante ao quadro anterior de quando foi prescrito tais medicamentos, sendo assim o indivíduo recorre a receitas antigas.

Conforme pesquisa realizada por Azevedo e colaboradores (2014), 54% de todos os pacientes entrevistados afirmou terem se baseado em suas receitas antigas, justificando o uso desses medicamentos, sem receita, por um conhecimento que se adquiriu por ter usado em outra oportunidade.

Branco e seus colaboradores (2014) afirmam que, a população evita ir aos hospitais a menos que estejam doentes ou quando sofre algum tipo de acidente, isso pode ser por conta da superlotação dos hospitais, a demora no atendimento e o fácil acesso a medicamentos ou até mesmo pelo comodismo.

A figura 6 mostra como resultado que a maioria das mulheres 74,12% respondeu que o fator que as levou a se automedicar, inicialmente, foi a falta de tempo para ir a uma consulta médica. E 25,88% responderam que a falta atendimento médico ás levou a se automedicarem. Em relação aos homens, 86,67% respondeu que foi por falta de tempo para ir a uma consulta médica, e 13,33% respondeu que é por falta de atendimento médico.

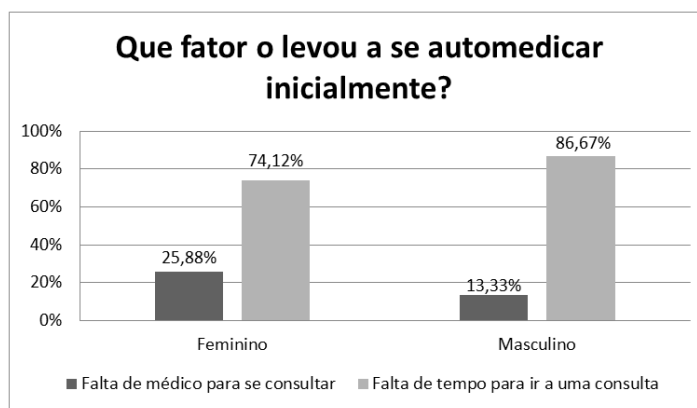


Figura 6. Fator que o levou a se automedicar inicialmente.

Atualmente, com a correria do dia a dia as pessoas não priorizam o cuidado com a saúde, devido à facilidade no acesso ao medicamento, pela presença de muitas farmácias com atendimento até 24 horas, principalmente nos grandes centros urbanos.

De acordo com os últimos casos publicados pela FIOCRUZ, foi constatado que no ano de 2013, na zona rural 1.747 pessoas tiveram intoxicação por medicamentos e na zona urbana, 9.964 também apresentaram intoxicação medicamentosa. O que explica esse alto número na zona urbana seria pelo fácil acesso ao medicamento, que ocorre devido à grande quantidade de farmácias disponíveis. Já na zona rural, pela precariedade, falta de locomoção e pela distância as cidades, justifica-se o menor valor obtido pela pesquisa.

Damasceno e colaboradores (2007) relata que, o crescente consumo de medicamentos está também relacionado a dificuldades em se conseguir uma consulta médica e pelo custo da mesma. Nessa mesma linha de pensamento, o estudo de Silva e colaboradores (2013) dizem que a dificuldade de acesso aos serviços públicos de saúde e conseqüente insatisfação dos usuários em relação ao mesmo é apontada como justificativa principal para automedicação.

Um dos fatores que se torna relevante para a automedicação seria o fator financeiro, devido à inacessibilidade e ineficiência dos setores públicos e privados para a população com baixo poder aquisitivo. Na concepção de Bezerra (2006), as pessoas não conseguem marcar consultas na rede pública e a rede privada cobra valores exorbitantes para uma simples consulta. Assim, o balcão da farmácia acaba virando consultório médico.

Entretanto, Nascimento e colaboradores (2005) afirmam que o fator financeiro não basta para explicar a prática da automedicação, fatores como escolaridade, classe social, acesso às informações a respeito dos medicamentos e, principalmente, o fator cultural também entram nesse contexto. Contudo, são os fatores contribuintes para automedicação, dentre eles socioeconômicos, culturais e a morosidade do Sistema Único de Saúde, conforme transparecido na pesquisa.

Na figura 7 nota-se que 82,35% do sexo feminino responderam que o medicamento comprado não necessitava de retenção de prescrição, e somente 17,65%

responderam que sim, necessitava da retenção de prescrição. No caso dos homens 60% responderam que sim precisava da retenção de prescrição e 40% responderam que não.

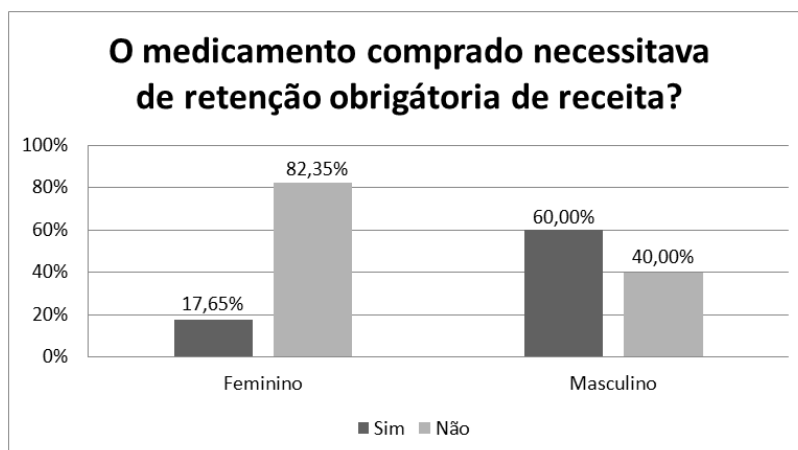


Figura 7. Medicamento comprado necessitava de retenção de receita.

Os medicamentos que necessitam de retenção da receita são os antibióticos e os medicamentos sujeitos a controle especial; ou seja, na sua maioria seus princípios ativos conduzem a dependência e causam efeitos graves, quando utilizados de forma abusiva, podendo ocasionar até morte.

Os medicamentos psicotrópicos são aqueles que agem seletivamente no Sistema Nervoso, são divididos em classes, tais como: os ansiolíticos e sedativos, antipsicóticos, antidepressivos, entre outros. Grassi e Castro (2015) mencionam em seu estudo que por se tratar de medicamentos psicoativos, a dispensação sempre deve ser feita pelo profissional farmacêutico e deve ser acompanhada de uma atenção farmacêutica, prevenindo possíveis efeitos adversos, interações medicamentosas e uso errôneo do medicamento que pode causar prejuízo ao tratamento do paciente.

Diante do exposto, ao se automedicar com antibióticos, pode-se causar resistência do organismo a substâncias que tratam infecções. Menezes e seus colaboradores (2004) afirmam em seu estudo que, a população precisa saber que o uso indevido de antimicrobianos e o tratamento incompleto poderão ocasionar problemas mais sérios, tendo, muitas vezes, que utilizar outros antimicrobianos, mais potentes e bem mais caros.

A figura 8 apresenta os medicamentos mais utilizados pelos alunos e funcionários da UEG de Itumbiara. Com 19% os antigripais é a classe de medicamentos mais utilizados pelos participantes. Em seguida com 18% os analgésicos\antitérmicos, 16% anti-inflamatórios, 13% antialérgicos, 12% descongestionantes nasais e outros medicamentos, 9% antibióticos e por último antiasmático 1%.

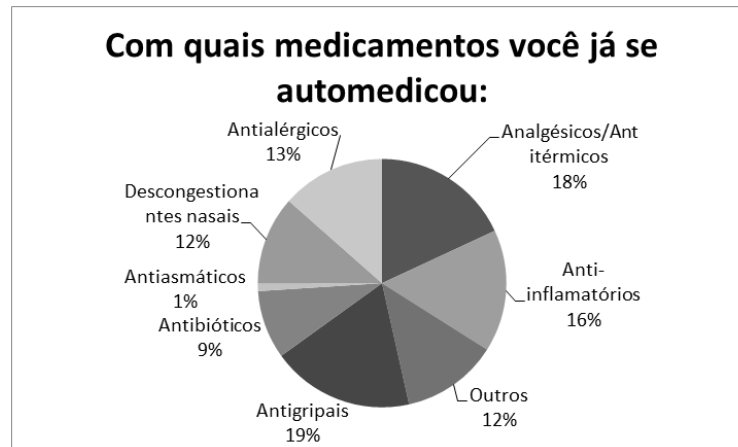


Figura 8. Medicamentos com os quais os participantes já se automedicaram.

No presente estudo, a classe de medicamentos mais utilizada pelos participantes foram os antigripais. Em contrapartida, no estudo de Servidoni e seus colaboradores (2006) os antigripais permaneceram em segundo lugar com 78%. De acordo com Dias et al (2013), a gripe e o resfriado são doenças comuns entre a população. Por esse motivo é comum ter a automedicação para o tratamento dos sintomas dessas doenças, sendo um problema, pois além de trazer riscos à saúde do paciente pode mascarar o diagnóstico de outras doenças.

De acordo com a pesquisa de Damasceno et al (2007), os medicamentos mais utilizados pelos participantes foram os analgésicos 206 (58,7%), seguidos dos antitérmicos 68 (19,3%). De forma semelhante apresentada por Branco e seus colaboradores (2014), em sua pesquisa 75,7% responderam que já se automedicaram com analgésicos e antitérmicos, sendo que o presente estudo apontou também maior prevalência de automedicação por analgésicos e antitérmicos (figura 8), os quais são medicamentos de venda livre.

Arrais e seus colaboradores (2016), afirma em sua pesquisa que o elevado uso de analgésicos na prática da automedicação reflete a alta prevalência de dor na população em geral, motivada por tensão, situação estressante ou demanda física, prejudicando a qualidade de vida das pessoas.

De acordo com Rosse e colaboradores (2011), a alta incidência na administração de medicamentos sem prescrição médica, pode ser justificada pela existência de medicamentos isentos de prescrição (MIP).

Os medicamentos de venda livre são aqueles que não precisam de prescrição médica na aquisição, não apresentam nenhuma tarja informando necessidade de prescrição médica, e são utilizados para aliviar sintomas leves. De acordo com a lista atualizada pela ANVISA (2016) as classes de medicamentos isentos de prescrição são: anti-inflamatórios, analgésicos, antitérmicos, descongestionantes nasais, relaxantes musculares, antiácidos, entre outros.

Em conexão com as considerações acima citadas, Arrais e seus colaboradores (2016), relatam que a maioria dos medicamentos consumidos é isento de prescrição,

mas não são isentos de risco, o que merece maior atenção por parte dos gestores e profissionais da saúde, pois as possíveis intoxicações e efeitos adversos podem aumentar os gastos com a saúde. Os mesmos autores afirmam que não se pode menosprezar as possíveis intoxicações e efeitos adversos que eles podem causar a seus usuários.

Na concepção de Giácomo e seus colaboradores (2013), o alto consumo de medicamentos isentos de prescrição entre a comunidade acadêmica, pode ser justificado pela intensa atividade diária dos mesmos, horas de estudos seguidas, provas, trabalhos acadêmicos, estágios, a confiança em seus próprios conhecimentos técnicos e a pressão e tensão do dia-a-dia, influenciam significativamente, para que essa prática seja incidente no ambiente universitário. O acadêmico alega não encontrar tempo para se consultar com um médico visto que a maioria dos cursos na área da saúde em grande parte é integrais, o que limita o traslado dos alunos durante o dia.

Na questão seguinte foi avaliado como o participante decide qual medicamento utilizar. Através da figura 9, podemos verificar que é pela orientação farmacêutica que a maioria dos participantes 37%, decide qual medicamento utilizar. Logo após com 26% pela indicação do médico, 25% pela sugestão de amigos e familiares, 8% decidem por meio da internet qual medicamento deve utilizar e 4% por propagandas.

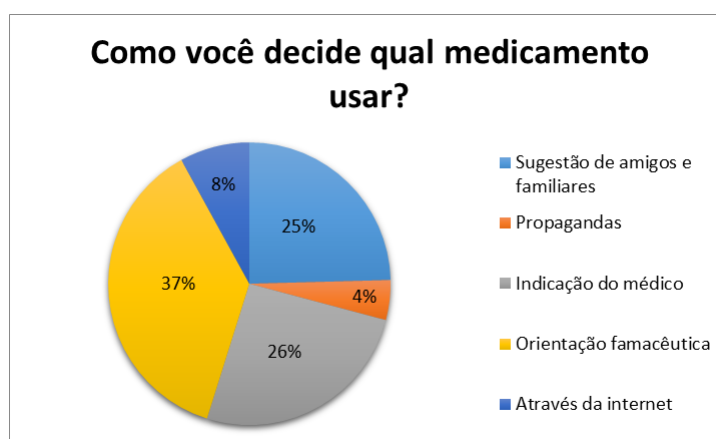


Figura 9. Decisão de qual medicamento usar.

Os resultados obtidos revelam que 37% buscam a orientação farmacêutica para comprar medicamentos. Compreende-se que o farmacêutico é o último profissional que mantém contato com o indivíduo antes de qualquer tratamento medicamentoso, sendo dele a responsabilidade de orientação, para que o tratamento do paciente aconteça da melhor maneira possível.

Santos (2009) afirma que, o Brasil, o país onde o acesso à saúde é difícil, não pode desperdiçar a oportunidade de se beneficiar dos serviços altamente qualificados dos farmacêuticos. Esses serviços são prestados sem burocracia, sem fila e sem agendamento.

Um fator que contribui para a automedicação é a prescrição médica. O médico apresenta o medicamento para o paciente, que até então era desconhecido, para

resolver o problema apresentado. A partir da orientação médica inicial, o paciente por conta própria utiliza o medicamento quando precisar. E conseqüentemente indica o medicamento para amigos e familiares (MATOS, 2005).

Em outras palavras Bortolon e colaboradores (2007) concordam com Matos (2005), a automedicação não se dá apenas com os medicamentos de venda livre, mas também com os de tarja vermelha e preta. Os medicamentos que são guardados em casa se tornam um arsenal terapêutico, sendo um grande fator de risco, favorecendo a automedicação. Devido ao uso indiscriminado de antibióticos, por exemplo, tem-se bactérias resistentes. Com isso, os antibióticos disponíveis vão se tornando ineficazes no tratamento de infecções.

Silva e colaboradores (2013) vem confirmar a ideia anterior, ao afirmar que o acúmulo de medicamentos nas residências pode gerar sobras, talvez por serem utilizados somente até o desaparecimento dos sinais e sintomas, não chegando a concluir o tratamento. Este hábito pode ser bastante prejudicial, especialmente nos tratamentos de doenças infecciosas com o uso de antibióticos, nos quais o tratamento incompleto pode gerar resistência de microrganismos ao fármaco.

Na penúltima questão foi perguntado aos participantes se em decorrência da automedicação houve alguma consequência aparente. A figura 10 demonstra os seguintes resultados: 91% dos participantes (76 mulheres e 15 homens) responderam que não houve consequências aparentes em decorrência da automedicação; e somente 9% (9 mulheres) responderam que sim, houve uma consequência aparente em decorrência da automedicação.

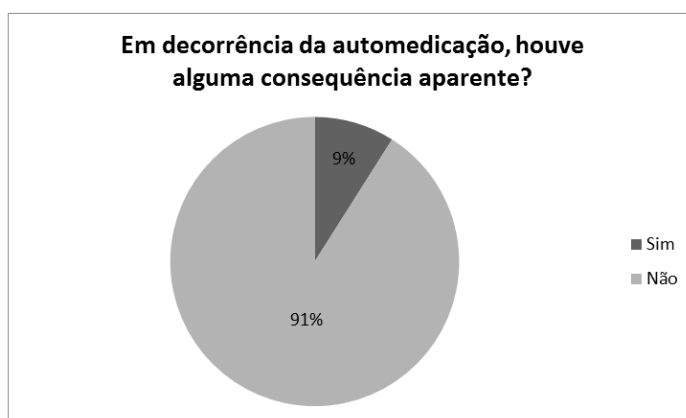


Figura 10. Consequência aparente da automedicação.

O resultado obtido pode ser justificado pelo fato da maioria (37%), buscar orientações farmacêuticas no momento da compra do medicamento (Figura 9). Sendo assim, o uso racional de medicamentos, com orientação farmacêutica, resulta em um tratamento seguro e eficaz.

De acordo com o Ministério de Saúde (2012), para o usuário, a escolha racional proporciona mais garantia de benefício terapêutico (eficácia e segurança) a menor custo, contribuindo para a integralidade do cuidado à saúde.

Por fim foi perguntado aos participantes se a automedicação poderia trazer danos a própria saúde. Obteve-se o seguinte resultado de acordo com a figura 11, 92% dos participantes (79 mulheres e 13 homens) respondeu que sim, a automedicação pode causar danos à saúde. E 8% (6 mulheres e 2 homens) respondeu que não acha que a automedicação pode trazer danos à saúde.

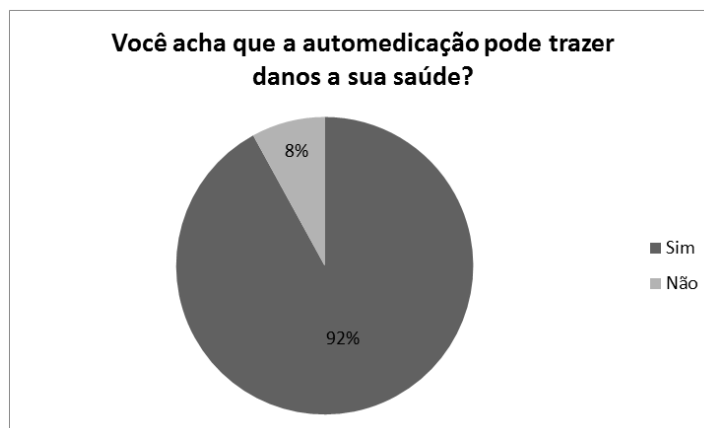


Figura 11. A automedicação pode trazer danos à saúde.

De acordo com Bortolon e colaboradores (2007), pela orientação disponibilizada pelo farmacêutico, a prática da automedicação e seus riscos associados podem ser evitados impedindo-se prejuízos à qualidade de vida do paciente.

O medicamento pode mascarar sintomas de uma provável doença que está surgindo, causar alergias, ocorrer interação medicamentosa, onde um medicamento pode inibir ou potencializar o efeito do outro e também doses elevadas de medicamento pode causar toxicidade. Sendo assim a prática de se automedicar pode trazer vários danos à saúde.

Conforme Rosse e colaboradores (2011), muitas vezes os medicamentos são usados incorretamente e podem provocar reações indesejáveis, como vômitos, tonturas, diarreia e ser de alto risco para a saúde se não utilizados corretamente, ao contrário do que acredita a população.

A atuação do farmacêutico tem influências positivas na adesão ao tratamento e na minimização de erros quanto à administração dos medicamentos. Este profissional é formado teoricamente com aptidões de fornecer informações a população sobre a utilização correta de medicamentos para o uso racional e aconselhamento em relação ao uso de medicamentos não prescritos de venda livre (MUNIZ; OLIVEIRA; SILVA, 2016). Nessa mesma linha de pensamento Chiaroti e seus colaboradores (2010), afirma que a atuação farmacêutica é vital para a adesão do paciente ao tratamento e a diminuição dos possíveis riscos que a automedicação pode levar, já que embora exista medicamentos isentos da obrigatoriedade de prescrição médica faz-se necessária de alguma forma, correta orientação, por profissional habilitado.

A maioria dos participantes da amostra escolhida, apesar de saber dos riscos da automedicação, ainda incide nesta prática. Justifica-se tal ação pelo fato da situação

sócia- econômica, o conhecimento sobre medicamentos e a dificuldade em obter um atendimento médico de qualidade, conduzem o indivíduo a arriscar automedicar-se, como confirmado por meio da pesquisa.

4 | CONCLUSÃO

Diante do exposto, fica claro que a prática da automedicação cresce a cada dia. As pessoas buscam a cura dos sintomas em medicamentos baseando-se em prescrições antigas, indicação de familiares e amigos, propagandas, ou até mesmo por profissionais não comprometidos com a saúde da população. Vale ressaltar novamente que todo medicamento, independente da classe farmacológica, apresenta riscos para o organismo quando utilizado de forma indiscriminada.

A automedicação é uma prática frequente entre os alunos e funcionários da UEG. Através da pesquisa realizada observou-se não só a utilização de MIP's, mais também de antibióticos. O consumo irracional destes podem causar efeitos adversos desastrosos. A automedicação pode retardar o diagnóstico de uma possível doença, e consequentemente, o tratamento adequado.

Os dados obtidos levantam questionamentos quanto aos universitários, em relação ao orientar os pacientes do uso racional de medicamentos, pois eles próprios parecem não ter consciência dos riscos da automedicação. Sendo assim, é fundamental que os acadêmicos de farmácia se conscientizem ainda enquanto são acadêmicos, dos riscos existentes causados pela automedicação. Dessa forma se tornaram propagadores do uso racional de medicamentos, e não coniventes com essa prática.

Uma possível estratégia para reduzir a automedicação seria a realização de programas educativos feitos pelos próprios acadêmicos, palestras e/ou a distribuição de panfletos com orientações sobre a importância do uso racional de medicamentos bem como as consequências da automedicação. Dessa forma os alunos tornar-se-iam profissionais da saúde mais capacitados a orientar os seus pacientes corretamente e segura, para que assim tenha um tratamento eficaz.

REFERÊNCIAS

ARRAIS, P. S. D; et al. **Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados.** 2016.

AZEVEDO, F. H. C; FONTENELE, J. C. B; MIRANDA, G. L. **Fatores associados à automedicação de pacientes atendidos em um consultório odontológico, no município de Piracuruca/Pi.** Revista Interdisciplinar, V.7, n. 3, p. 83-90, jul. 2014.

BEZERRA, Janieide Lopes. **Automedicação por usuários de uma Farmácia comercial no bairro Pirajá na cidade de Juazeiro do Norte- CE.** 2006.

BORTOLON, P. C; KARNIKOWSKI, M. G. D. O; ASSIS, M. D. **Automedicação versus indicação farmacêutica: O profissional de farmácia na atenção primária à saúde do idoso.** 2007.

BRANCO, A. C. D. S. C; et al. **A Automedicação em acadêmicos de Enfermagem de uma Instituição de Ensino Superior em Teresina-PI.** 2014.

BRASIL. Anvisa. **Lista de medicamento sem receita.** 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/lista-de-medicamento-sem-receita-esta-disponivel/219201>. Acesso em: 14 dez. 2016.

BRASIL. Anvisa. **O que devemos saber sobre medicamentos.** 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/92aa8c00474586ea9089d43fbc4c6735/Cartilha%2BBaixa%2Bbrevis%C3%A3o%2B24_08.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 14 set. 2015.

BRASIL. Anvisa. **Projeto educação e promoção da saúde no contexto escolar: O contributo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o uso racional de medicamentos.** 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/propaganda/educacao_saude/caderno_professor.pdf>. Acesso em: 19 out. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **As cartas da promoção da saúde.** 2002. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/cartas_promocao.pdf>. Acesso em: 19 out. 2015.

BRASIL. Ministério da saúde. **Atenção farmacêutica no Brasil: Trilhando Caminhos.** 2012. Disponível em: <<http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/PropostaConsensoAtenfar.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Medicamentos.** 2001. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/sinitox/media/medicamentos.pdf>>. Acesso em: 13 out. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Uso Racional de Medicamentos.** 2012. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2017.

CHIAROTI, R; REBELLO, N. M; RESTINI, C. B. A. **A automedicação na cidade de Ribeirão Preto – SP e o papel do farmacêutico nessa prática.** 2010.

DA SILVA, Alanna Lyvia Soares. **Perfil da Automedicação em acadêmicos do curso de Farmácia, em uma Instituição de ensino superior, no município de João Pessoa-Pb.** 2014.

DAMASCENO, D.D; et al. **Automedicação entre graduandos de enfermagem, farmácia e odontologia da Universidade Federal de Alfenas.** 2007.

DIAS, F. A; et al. **O uso racional do medicamento Antigripal.** 2013. Disponível em: <<http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/simposio/13/SCF018.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2017.

FIOCRUZ. **Casos, Óbitos e Letalidade de Intoxicação Humana por Agente e por Região Brasil.** 2013. Disponível em: <http://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files//Tabela3_2013.pdf>. Acesso em: 11 mar. 2017.

FIOCRUZ. **Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Zona de Ocorrência. Brasil.** 2013. Disponível em: <http://sinitox.icict.fiocruz.br/sites/sinitox.icict.fiocruz.br/files//Tabela9_2013.pdf>. Acesso em: 11 mar. 2017.

GIÁCOMO, A. P. A. S; et al. **Prevalência da automedicação entre acadêmicos de Farmácia, Medicina, Enfermagem e Odontologia.** 2013. Disponível em: <<http://seer.ucg.br/index.php/estudos/article/view/2718>>. Acesso em: 09 mar. 2017.

- GRASSI, Liliane Trivellato; CASTRO, July Evelyn D. S. **Estudo do Consumo de medicamentos psicotrópicos no município de Alto Araguaia – MT.** Revista Saberes da FAPAN, v. 3, p. 1-16, 2015.
- KOVACS, F.T; BRITO M. F. M. **Percepção da doença e automedicação em pacientes com escabiose.** 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v81n4/v81n04a05.pdf>>. Acesso em: 07 out. 2015.
- LOYOLA FILHO, Antônio Ignácio de. et al. **Prevalência e fatores associados à automedicação: resultados do projeto Bambuí.** 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v36n1/8116.pdf>>. Acesso em: 14 set. 2015.
- MATOS, M. C. A. **Automedicação.** 2005. Disponível em:<<http://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0048.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2017.
- MAZUTTI, A. R; TEIXEIRA, L. A. D. J; GONTIJO, É. E. L. **Fatores associados à automedicação: uma análise a partir dos profissionais de drogarias privadas de Gurupi, Tocantins.** Revista Movimenta, v. 6, n. 1, p. 398-410. 2013.
- MENEZES, E.A; et al. **Automedicação com Antimicrobianos para o tratamento de infecções urinária em estabelecimento farmacêutico de Fortaleza (CE).** 2004. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/77/i07-automedicao.pdf>>. Acesso em: 11 mar.2017.
- MUNIZ, K. D. S; OLIVEIRA, M. S. S; SILVA, D. R. **Automedicação e atenção farmacêutica: O papel do farmacêutico na atenção primária a saúde do idoso.** 2016. Disponível em: <[file:///D:/Usuario/Downloads/01471399713%20\(1\).pdf](file:///D:/Usuario/Downloads/01471399713%20(1).pdf)>. Acesso em: 19 mai. 2017.
- NASCIMENTO, D. M. D; et al. **Estudo do perfil da automedicação nas diferentes classes sociais na cidade de Anápolis-Goiás.** 2005. Disponível em: <http://www.prp2.ueg.br/06v1/conteudo/pesquisa/inic-cien/eventos/sic2005/arquivos/saude/estudo_perfil.pdf>. Acesso em 09 mar. 2017.
- ROSSE, W. J. D. et al. **Perfil da automedicação em acadêmicos do curso de farmácia da Univiçosa, Viçosa, MG.** 2011. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2011-92-3-17.pdf>>. Acesso em: 14 dez. 2016.
- SANTOS, Jaldo de Souza. Conselho Federal de Farmácia. **O papel social do farmacêutico.** 2009. Disponível em:<<http://www.cff.org.br/noticia.php?id=182>>. Acesso em: 12 mar. 2017.
- SERVIDONI, A. B; et al. **Perfil da automedicação nos pacientes otorrinolaringológicos.** 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rboto/v72n1/a13v72n1.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2017.
- SILVA, J. A. C. et al. **Prevalência de automedicação e os fatores associados entre os usuários de um Centro de Saúde Universitário.** 2013. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2013/v11n1/a3385.pdf>>. Acesso em: 14 dez. 2016.
- SILVA, L.A F; Rodrigues, A. M. S. Automedicação entre estudantes de cursos da área de saúde. **Revista Brasileira de Farmácia**, Bahia, v. 95, n. 3, p.961-975. 2014. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/697--Automedicao-entre-estudantes-de-cursos-da-area--de-saude.pdf>>. Acesso em: 09 mar. 2017.
- SOUSA, Hudson W. O; SILVA, Jennyff L; NETO, Marcelino S. A importância do profissional Farmacêutico no combate à automedicação no Brasil. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.1, p. 67-72, 2008. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article/viewFile/4616/3938>>. Acesso em 07 out. 2015.
- SOUTO, Cirlene Erdman. et al. **Intoxicações medicamentosas em Araucária – PR.** 2005. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=1447>>. Acesso em: 14 set. 2015.

VICENTE, Martim. **Saiba quais são os riscos da automedicação para a saúde.** 2014. Disponível em: <<http://www.greenme.com.br/viver/saude-e-bem-estar/658-saiba-quais-sao-os-riscos-da-automedicacao-para-a-saude>>. Acesso em: 14 set. 2015.

AS CONTRIBUIÇÕES DA PAPAÍNA COMO MÉTODO TERAPÊUTICO: UM ESTUDO DESCRITIVO DOCUMENTAL

Isabelle Cristine Figueiredo Matozo

Universidade Estadual de Maringá, Maringá –
Paraná

Elizabeth Amâncio de Souza da Silva Valsecchi

Universidade Estadual de Maringá, Maringá –
Paraná

Eduardo Felipe Duarte Nunes

Universidade Estadual de Maringá, Maringá –
Paraná

Jorseli Angela Henriques Coimbra

Universidade Estadual de Maringá, Maringá –
Paraná

Maria Emília Grassi Busto Miguel

Universidade Estadual de Maringá, Maringá –
Paraná

Regina Lucia Dalla Torre Silva

Universidade Estadual de Maringá, Maringá –
Paraná

Cely Cristina Martins Gonçalves

Universidade Estadual de Maringá, Maringá –
Paraná

RESUMO: Introdução: A papaína provém do látex do mamoeiro *Carica papaya*, encontrado comumente no Brasil, é mistura complexa de enzimas proteolíticas e peroxidases, que causam a degradação do tecido desvitalizado e da necrose, sem afetar o tecido de granulação. Ademais, tem propriedades farmacológicas anti-inflamatórias e reduz a

carga microbiana do leito da ferida. Objetivo: Analisar os efeitos terapêuticos da enzima proteolítica extraída do mamão no tratamento de feridas infectadas. Métodos: Trata-se de uma pesquisa descritiva documental realizada no ambulatório de especialidades do Hospital Universitário de Maringá. Foi avaliada a opção pelo tratamento no atendimento de um paciente com ferida infectada no projeto “Socializando o conhecimento da comunidade de práticas em viabilidade tecidual e tratamento de feridas na promoção do cuidado de enfermagem”. O atendimento é realizado semanalmente, às sextas-feiras, com início às 14 horas com registro de imagens e evolução do tratamento da ferida pelos alunos de enfermagem da Universidade Estadual de Maringá sob supervisão dos docentes do Departamento de Enfermagem da universidade. Resultados: Inicialmente a lesão apresentava aproximadamente 18 cm de comprimento por 12 cm de largura, com tecido inviável significativo e exsudato em média quantidade. A opção para o tratamento foi a papaína gel 10%. Acompanhado por 01 mês, ao final, foi observado redução dos sinais de infecção. Depois de 2 meses, houve a cicatrização. Conclusão: A evolução do quadro clínico da ferida causada pela infecção de polimicrobianos demonstra a eficácia da enzima proteolítica extraída do mamão.

PALAVRAS-CHAVE: Feridas infectadas;

1 | INTRODUÇÃO

O processo de cicatrização de feridas envolve diversos métodos com o objetivo de reparar o tecido. Todo este processo é dividido em três fases: inflamatória, proliferativa e de remodelagem. A principal célula envolvida no processo de reparo tecidual da fase inflamatória é o macrófago, que promove a degradação e remoção de componentes do tecido danificado, como colágeno, elastina e proteoglicanos. Na fase de proliferação vai ocorrer o fechamento da lesão e na fase de remodelagem ocorre a recuperação da estrutura tecidual, por meio da maturação dos elementos e alterações na matriz extracelular, com depósito de proteoglicanos e colágeno (SALES PEREIRA et al., 2012).

Nos últimos anos tem crescido o número das pesquisas com foco em uso alternativo de fármacos naturais para o tratamento de lesões (MANDELBAUM et al. 2003). Estes estudos fitoterápicos têm como objetivo constituir um produto eficaz no processo de cicatrização, que promova bem-estar/conforto, sem exigir trocas frequentes e, principalmente trazer vantagens na relação custo/benefício (SALES PEREIRA et al., 2012).

Um dos produtos naturais a ser discutido nesta análise é a papaína, uma enzima proteolítica complexa de origem vegetal extraída do látex do mamão (*carica papaya*), que é utilizada tanto a partir da forma bruta como liofilizada, para o auxílio dos processos de cicatrização tecidual em função do seu poder regenerador tecidual, bactericida, bacteriostático, em especial, a ação desbridante de tecidos necrosados, desvitalizados e infectados (SILVA et al, 2012).

Outros fatores que contribuem na aplicação da papaína são baixo custo e o pouco ou nenhum efeito colateral. Aliás, a ação similar à de desbridantes químicos autolíticos, porém, com maior seletividade e eficácia na lise específica dos tecidos mortos e, por fim, a facilidade de aplicabilidade (CARVALHO et al, 2010).

2 | OBJETIVO

Analisar os efeitos terapêuticos da enzima proteolítica extraída do mamão no tratamento de feridas infectadas.

3 | MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa descritiva documental realizada no ano de 2017, a partir do atendimento de um dos casos de pé diabético, no ambulatório de especialidades do Hospital Universitário de Maringá desenvolvidas nas atividades do Projeto de Extensão “Socializando o Conhecimento da Comunidade de Práticas em Viabilidade Tissular

e Tratamento de Feridas na Promoção do Cuidado de Enfermagem”, vinculado ao Departamento de Enfermagem da Universidade Estadual de Maringá (UEM). Foram analisados os aspectos clínicos da lesão, condutas e os produtos utilizados.

O referido projeto, desenvolvido por acadêmicos de enfermagem, sob supervisão docente, oferece assistência de enfermagem a pessoas acometidas por injúrias tissulares, agudas e/ou crônicas, residentes em Maringá e região, encaminhados por médicos e/ou enfermeiros do Hospital Universitário de Maringá, Unidades de Pronto Atendimento (UPA), Unidades Básicas de Saúde (UBS), bem como de outras cidades pertencentes à 15ª Regional de Saúde. O atendimento é realizado semanalmente, às sextas-feiras, com início às 14 horas, e registro de imagens e evolução do tratamento da ferida.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UEM e todos os registros fotográficos foram autorizados pelos usuários e pelo HUM.

RESULTADO

O paciente analisado é do sexo masculino e com idade 49 anos. Foi identificado como um paciente portador de diabetes mellitus tipo II e com amputação de 3º, 4º e 5º dedos do pé esquerdo, encaminhado pela equipe médica da clínica de internação cirúrgica do Hospital Universitário. No início do tratamento apresentava lesão plantar extensa, com 18 cm de comprimento e 12 cm de largura, com presença de necrose e aproximadamente 60% de tecido tipo esfacelo. Com exsudato de odor fétido em média quantidade. Optou-se por tratamento com papaína associado a ácido graxo essenciais (AGE).

Sabe-se que ácido graxo essencial (ácido linoléico e o ácido linolênico) foi utilizado como coadjuvante por não serem sintetizados pelos mamíferos pela ausência da enzima delta 9-dessaturase.

Produtos industrializados à base de AGE para tratamento de lesões abertas ou fechadas contém um ou os dois AGE, acrescidos de vitamina A, E e lecitina de soja. Sua formulação promove o aumento da resposta imune acelerando o processo inflamatório, conseqüentemente estimulando o processo de cicatrização e a hidratação da pele (FERREIRA et al., 2012).

Ao término de um mês e meio de acompanhamento semanalmente no ambulatório de especialidades do hospital detectou uma melhora significativa da lesão, o qual observou na avaliação da lesão a formação de tecido de granulação em aproximadamente 90% de toda região do leito da ferida, 10% de tecido tipo esfacelo e a ausência de necrose. Deste modo, prosseguiu-se com o tratamento com papaína e AGE.



Figura 1 – Registro fotográfico após 30 dias de tratamento no Ambulatório de Especialidade do Hospital Universitário de Maringá. 20/10 de 2017. Maringá - PR. Fonte: arquivo do Projeto Socializando o Conhecimento da Comunidade de Práticas em Viabilidade Tissular e Tratamento de Feridas na Promoção do Cuidado de Enfermagem.

Houve a necessidade de atendimentos agendados para o referido paciente por mais um mês. No início do mês de novembro de 2017, recebeu alta do ambulatório devido a melhora da ferida em extensão e na reversão do processo infeccioso.



Figura 2 – Registro fotográfico após 60 dias de tratamento no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário de Maringá. 11/11/2017. Maringá – PR. Fonte: arquivo do Projeto Socializando o Conhecimento da Comunidade de Práticas em Viabilidade Tissular e Tratamento de Feridas na Promoção do Cuidado de Enfermagem.

CONCLUSÃO

A utilização da papaína - enzima proteolítica extraída do látex do mamão - carica papaya, promoveu, neste atendimento, benefícios no processo de cicatrização devido ao seu mecanismo de ação de alta seletividade coadunando com achados sobre a temática. Pode-se afirmar que o uso da papaína proporcionou desbridamento dos tecidos desvitalizados sem observação do desconforto ou efeito adverso.

Sugere-se que de novos experimentos sejam elaborados para a contribuição das práticas clínicas assistenciais.

REFERÊNCIAS

CARVALHO, F.I.C.; SILVA, J.P.N., BITTENCOURT, M.C.; BRITO JUNIOR, L.C. Uso de papaína no tratamento de lesões ulcerativas de pacientes portadores de pé diabético: relato de cinco casos. **Rev. Para. Med.**, Belém, v.24, n.2, 2010.

FERREIRA, A. M.; SOUZA, B. M. V.; RIGOTTI, M. A.; LOUREIRO, M. R. D. Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v. 46, n. 3, p.752-60, 2012.

MANDELBAUM, S.H.; DI SANTIS, E.P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares. **An. Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 393-410, 2003.

SALES PEREIRA, J.F.; BICALHOI, C.L.; SILVA, D. A. Uso de Própolis associada a outros componentes no tratamento de feridas oncológicas após excisão. **Revista Acta Biomedica Brasiliensia**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 2, p. 15-25, 2012.

SILVA, D.R.A.; BEZERRA, S.M.G.; COSTA, J.P.; LUZ, M.H.B.A.; LOPES, V.C.A.; NOGUEIRA, L.T. Curativos de lesões por pressão em pacientes críticos: análise de custos. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v. 51, junho, 2017. Disponível em:< <http://dx.doi.org/10.1590/s1980-220x2016014803231>>. Acesso em: 10 set. 2018.

ANÁLISE RETROSPECTIVA DO USO DE ANTIRRETROVIRAIS PARA HIV EM PACIENTES DE UMA UNIDADE DE SAÚDE EM ANÁPOLIS-GO

Iris Iasmine de Rezende Araújo

Universidade Estadual de Goiás - UEG

Anápolis – Goiás

Chálita Patrícia de Lima

Universidade Estadual de Goiás - UEG

Anápolis – Goiás

RESUMO: A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é uma patologia causada pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) que ataca o sistema imunológico e ocasiona a vulnerabilidade do organismo a diversas doenças. Os medicamentos antirretrovirais impedem a multiplicação do vírus no organismo e são fundamentais para aumentar o tempo e a qualidade de vida dos soropositivos. Portanto, o objetivo da pesquisa foi analisar o perfil farmacoterapêutico de pacientes infectados por HIV e em uso de medicamentos antirretrovirais em uma Unidade de Saúde localizada em Anápolis-GO. A análise centrou-se nos esquemas terapêuticos de acordo com o sexo, idade, gestações, início do uso de antirretroviral, abandono do tratamento e óbitos. Foram considerados os prontuários dos pacientes que iniciaram a terapêutica com antirretroviral a partir de 2012 até julho de 2014. De um total de 85 pacientes soropositivos para HIV, 73% eram do sexo masculino. A faixa etária que concentrou o maior número de pacientes

estava em torno de 20 e 30 anos (34,12%). Os principais motivos para a interrupção do fluxo terapêutico foram transferência (50%), abandonos do tratamento (35,7%) e óbito (14,2%). Observou-também que houve maior ocorrência de mudanças de esquemas terapêuticos nos pacientes do sexo feminino em relação ao sexo masculino, sendo este último o mais acometido pelo vírus HIV. Quanto aos esquemas terapêuticos foi observado o uso de 17 tipos de esquemas diferentes, sendo o predominante Efavirenz+Lamivudina+Tenofovir (46%). Os resultados da pesquisa servem como um mapeamento inicial do tema e maiores estudos devem ser realizados.

PALAVRAS-CHAVE: AIDS; HIV; antirretrovirais; medicamento.

ABSTRACT: Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) is a pathology caused by Human Immunodeficiency Virus (HIV) that attacks the immune system and causes the body's vulnerability to various diseases. Antiretroviral drugs prevent the virus from multiplying in the body and are essential to increasing the time and quality of life of HIV-positive people. Therefore, the objective of the research was to analyze the pharmacotherapeutic profile of HIV-infected patients and in antiretroviral drugs at a Health Unit located in Anápolis-GO. The analysis focused on the therapeutic regimens

according to gender, age, gestations, initiation of antiretroviral use, abandonment of treatment and deaths. The medical records of patients who started antiretroviral therapy from 2012 to July 2014 were considered. Of a total of 85 HIV-positive patients, 73% were male. The age group that concentrated the largest number of patients was around 20 and 30 years (34,12%). The main reasons for interrupting the therapeutic flow were transfer (50%), dropouts from treatment (35,7%) and death (14,2%). It was also observed that there was a greater occurrence of changes in therapeutic regimens in female patients than in males, the latter being the most affected by the HIV virus. Regarding the therapeutic regimens, the use of 17 different types of regimens was observed, being the predominant Efavirenz+Lamivudine+Tenofovir (46%). The results of the research serve as an initial mapping of the theme and further studies should be conducted.

1 | INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foi inicialmente identificada em 1981, por médicos de Nova Iorque e da Califórnia ao observarem que homens homossexuais jovens, previamente saudáveis, apresentavam uma variedade de doenças raras, entre elas Sarcoma de Kaposi e infecções oportunistas, como pneumonia. Após várias e incertas hipóteses etiopatogênicas, investigadores concluíram que os diversos casos de AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) e suas ocorrências em diversos grupos de risco poderiam ser explicados se a doença fosse causada por um microrganismo infeccioso transmitido por contato íntimo (DOMINGOS, 2006).

AAIDS é causada pelo *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). O HIV se apresenta sob duas formas, HIV-1 e HIV-2, com características semelhantes envolvidos em um envelope proteico e classificados como retrovírus com genoma RNA, da Família *Retroviridae* (retrovírus) e subfamília *Lentiviridae* (JÚNIOR, 2010). O HIV ataca o sistema imunológico, principalmente os linfócitos T CD4+, alteram o DNA dessa célula fazendo cópias de si mesmo. Depois de se multiplicar, rompe os linfócitos em busca de outros para continuar a infecção (DST-AIDS HEPATITES VIRAIS, 2014). Logo, a sua progressão acaba por resultar em uma imunodeficiência (diminuição súbita dos T CD4+) (UNICEF, 1998).

Com o sistema imunológico enfraquecido há o surgimento de doenças que encontram um mecanismo mais fácil de infecção; são as doenças oportunistas que, inicialmente, aparecem como resfriados, gripes ou problemas gastrointestinais e podem evoluir para doenças mais graves, tais como pneumonia pelo *Pneumocystis jirovecii*, micobacteriose disseminada pelo complexo *Mycobacterium avium*, *Herpes zoster*, meningite criptocócica, Linfoma não Hodgkin, neurotoxoplasmose, Tuberculose, Sífilis, Citomegalovirose, Leishmaniose e Hepatite C (FAGUNDES *et al.*, 2010).

O vírus pode ser transmitido através das trocas de fluidos corporais infectados com o HIV, como sêmen, fluidos vaginais ou sangue durante relações sexuais vaginais

ou anais sem proteção; sendo que através do sangue, inclui as transfusões de sangue contaminado, equipamento médico, cirúrgico ou dentário infectados, injeções de droga intravenosas e instrumentos de perfuração da pele infectados pelo vírus; ou ainda pela gravidez, parto ou amamentação pelo leite materno, no caso onde a mãe está infectada pelo HIV (UNICEF, 1998).

Ao contrário do que se vincula entre a sociedade pela falta de conhecimento competente, o HIV não é transmitido através de saliva, lágrimas, vômito, fezes ou urina; não se passa através de pele intacta, sanitários, água de lavar ou piscina; não é transmitido por mosquitos e nem entre criança através de abraços, do banho, da alimentação ou das brincadeiras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Existe um período de latência longo e variável desde a infecção pelo HIV até o aparecimento de infecções (intervalo de tempo conhecido como janela imunológica) que provocam mortes imediatas em quase todos os casos de AIDS avançada nos adultos. É importante lembrar que, mesmo na janela imunológica, o vírus pode ser transmitido para outras pessoas (UNICEF, 1998).

Durante a viremia, os sintomas geralmente duram de 1 a 3 semanas após a infecção. Percorrido esse tempo, os infectados geralmente permanecem fisicamente bem por muitos anos. Anticorpos para o vírus podem aparecer no período de viremia ou podem levar meses para serem detectáveis no sangue, mas em média é de 30 a 60 dias. A progressão da doença, em alguns casos, ocorre em 5 ou 10 anos, e em outros casos pode levar até 20 anos (DST-AIDS HEPATITES VIRAIS, 2014).

O organismo infectado inicia a produção de anticorpos anti-HIV cerca de um mês após o contágio. Desde então, esses anticorpos estarão circulantes e é possível a identificação e geração de um diagnóstico através de ensaios biológicos, como o teste de ELISA (“*enzyme-linked immunosorbent assay*”), nos testes rápidos ou pela técnica de Western-Blot, utilizado como teste confirmatório para os resultados positivos de ELISA (BARTLETT, 2002).

Ainda não se encontrou uma maneira da eliminação total do vírus do HIV nos organismos infectados e, portanto, não se chegou à cura. O tratamento atual (TARV-*Tratamento antirretroviral*) consiste na administração de uma série de medicamentos cuja finalidade é diminuir a carga viral no sangue. A utilização em curto período de um rigoroso e perseverante medicamento tem sido eficaz na diminuição dessa carga a níveis indetectáveis. No entanto, mesmo nesse estágio o vírus ainda pode ser transmitido normalmente (BÈGUE & RÓCHE, 2009).

O tratamento baseia-se em classes que atuam em partes específicas do ciclo viral, resultando em um atraso da progressão das manifestações deletérias da doença como, por exemplo, afetar a eficácia do sistema imunológico, principalmente com o comprometimento das células CD4+. Os medicamentos antirretrovirais surgiram nas décadas de 1980 e, desde então, têm proporcionado um crescimento em qualidade de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, AIDS, 2014).

Utilizam-se no mínimo três medicamentos antirretrovirais, de diferentes classes,

os quais deverão ser escolhidos de acordo com o acompanhamento médico; este, por vez, analisará os efeitos colaterais e a eficácia dos medicamentos. As análises deverão ser bem avaliadas porque garantirão a adesão do paciente à terapia. Os medicamentos poderão ser combinados em um só comprimido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, AIDS, 2014).

Não se sabe ao certo quando se deve ter início o tratamento antirretroviral. Esse fato deve ser avaliado criteriosamente entre o médico, a equipe e o paciente, levando em consideração diversos fatores relacionados principalmente ao paciente, ou seja, calcula-se o risco e o benefício de iniciar o tratamento imediatamente. Se já existem os sintomas da AIDS, depressora do sistema imune, há a necessidade de início imediato. Quando não há sintomas, recomenda-se iniciar o tratamento antes das células CD4+ estarem abaixo de 350 células/mm³, visto que em uma pessoa soronegativa essas células variam de 500 a 1500 células/mm³ (ALCORN, *et. al.*, 2013).

O Brasil é considerado um país de referência no tratamento de pacientes soropositivos para HIV. Assegurado pela lei 9113/96, o portador de HIV possui acesso gratuito a medicamentos e ao tratamento. Criado em 1986 e ligado à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, o Departamento de DST/ AIDS e Hepatites Virais tornou-se referência mundial no tratamento e atenção a AIDS e outras doenças sexualmente transmissíveis (BRASIL, 1999).

As atividades ambulatoriais em HIV e AIDS são serviços de saúde voltados à realização de ações de assistência, prevenção e tratamento às pessoas que contraíram tais vírus. O objetivo destes serviços consiste em prestar um atendimento integral e de qualidade aos usuários, por meio de uma equipe de profissionais de saúde composta por médicos, psicólogos, enfermeiros, farmacêuticos, entre outros (BRASIL, 1999).

2 | OBJETIVO

Determinar o perfil farmacoterapêutico de pacientes infectados por HIV e em uso de medicamentos antirretrovirais no serviço de atendimento de uma Unidade de Saúde localizada em Anápolis-GO.

3 | METODOLOGIA

3.1 Tipo de pesquisa

Foi realizada uma pesquisa de caráter descritivo por meio da compilação de dados dos prontuários dos pacientes de uma Unidade de Saúde em Anápolis-GO.

3.2 Universo e ou amostra

Foram analisados os prontuários dos pacientes soropositivos para HIV, retrospectivos de uma Unidade de Saúde localizada na Cidade de Anápolis-GO que

deram entrada no ano de 2012 e permaneceram em tratamento durante o período de 2012 a julho de 2014.

3.3 Seleção dos dados

Para inclusão dos prontuários nesta pesquisa foram observados os seguintes critérios:

- Processos completos e sem erros de preenchimento;
- Pacientes com idade superior a 18 anos;

Foram excluídos da pesquisa os questionários que não obedeceram aos itens acima mencionados, bem como aqueles que não estavam com as informações completas, tanto sobre diagnóstico quanto a terapêutica.

3.4 Coleta de dados

Os dados quantitativos foram coletados nos meses de junho e julho de 2014 e não houve abordagem direta aos pacientes, visto que o processo em questão visa analisar os prontuários arquivados na Unidade de Saúde em estudo.

3.5 Variáveis analisadas

Foram analisados os prontuários dos pacientes com os principais dados: Idade; Sexo; Data de Início da Terapia Antirretroviral; Transferência para outra Unidade de Saúde; Abandono ao Tratamento; **Óbito**; Gestação; Esquema Terapêutico.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O número inicial de pacientes cadastrados no Sistema de Atendimento Especializado (SAE) que deram início ao tratamento no ano de 2012 foram 117. Realizados os critérios de exclusão da pesquisa, teve-se o total de 85 pacientes, entre estes 23 mulheres (27%) e 62 homens (73%).

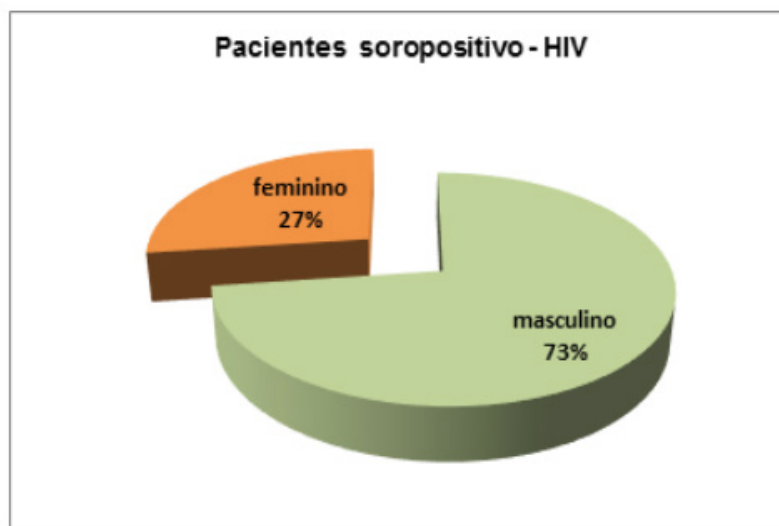


Figura 1. Percentual de homens e mulheres em tratamento com antirretroviral para HIV de 2012 a julho de 2014 na Unidade de Saúde de Anápolis-GO em estudo.

Como observado na figura 1, o público masculino compreende o maior quantitativo dos pacientes. A maior prevalência de homens infectados pelo vírus HIV corrobora com os estudos de Dourado e colaboradores (2006). Nesta pesquisa os autores se debruçam sobre os dados nacionais, estudando a tendência de transmissão do vírus HIV após o início da terapia com antirretroviral, e verificam a diminuição das taxas bem como a prevalência no sexo masculino. Segundo os autores, 1,8 milhões de pessoas vivem com AIDS na América Latina e cerca de um terço desta população reside no Brasil. Os autores destacam que a diferença entre o público masculino e feminino vem diminuindo ao longo dos anos, mas que os homens ainda continuam sendo a maioria dos infectados pelo vírus.

De acordo com Carneiro e colaboradores (2001), pode-se observar que dos 120 pacientes avaliados, 87 (72,5%) eram homens e 33 (27,5%) eram mulheres com idade média de 35,5 anos. A maioria era de cor parda, tinha apenas o ensino fundamental, mas estava empregada, com renda de até dois salários-mínimos. O tempo médio de uso de antirretrovirais foi de 12 meses. A principal indicação para início do tratamento foi a queda na contagem de linfócitos TCD4+ que constavam abaixo de 350 cels./mm³. A maioria estava em uso de três ou mais antirretrovirais. Os autores apontam, como principal causa de falhas, os efeitos colaterais.

No universo das 23 mulheres, 02 estiveram gestantes, representando um percentual de 8,7% das mulheres em tratamento com antirretroviral. Uma das gestantes, com 23 anos de idade, obteve duas gestações no intervalo de tempo do estudo. Segundo os achados de pesquisa da literatura, pode-se compreender que a infecção da AIDS em gestantes ocorre com maior prevalência em pacientes em condição de vulnerabilidade social. Barcellos e colaboradores (2006) identificaram que as áreas próximas às favelas em Porto Alegre apresentam maior prevalência de gestantes HIV positivas. Segundo os autores, as estimativas reveladas com a pesquisa indicam a pauperização da epidemia, com influência de determinantes sociais e políticos, pois

as áreas de maior carência social tiveram os maiores índices.

Corroborando o presente estudo, Cardoso e colaboradores (2007), relatam que a única variável associada com a soropositividade de gestantes para o HIV foi o nível de escolaridade. A maioria delas se expôs basicamente por meio de relações sexuais sem preservativos com o parceiro que mantinham relação estável, e as gestantes mais jovens, solteiras, desempregadas e com menor nível de escolaridade constituíram o grupo de maior exposição. Assim, o fator de risco não reside no número de parceiros, mas no fato de que, nas regiões socialmente vulneráveis, os homens tendem a contrair com mais facilidade o vírus e transmiti-lo às suas parceiras.

Sobre a faixa-etária dos pacientes, a figura 2 mostra que as faixas etárias de 20-30; 31-40; 41-50, constituem a maior prevalência da doença. Também pode-se observar que existem seis pacientes com mais de 60 anos em tratamento. Tomando-se como referência o histórico da doença, que teve seus primeiros casos registrados no Brasil, ainda na década de 1980, estes sujeitos estavam com mais de 31 anos de idade quando a doença teve sua eclosão expressiva. Este dado se repete na faixa etária dos 51 a 60 anos.

Considerando-se o período compreendido entre a década de 1980 – quando a doença começa a se espalhar – a 1990, o público com mais de 60 anos de idade estava na faixa etária de 16 a 26 anos de idade. Em 2000, estariam na faixa etária de 26 a 36 anos. Não se pode precisar o ano de contágio da doença, mas pelo observado conclui-se que a maior prevalência do contágio acontece entre adultos, jovens e adolescentes.

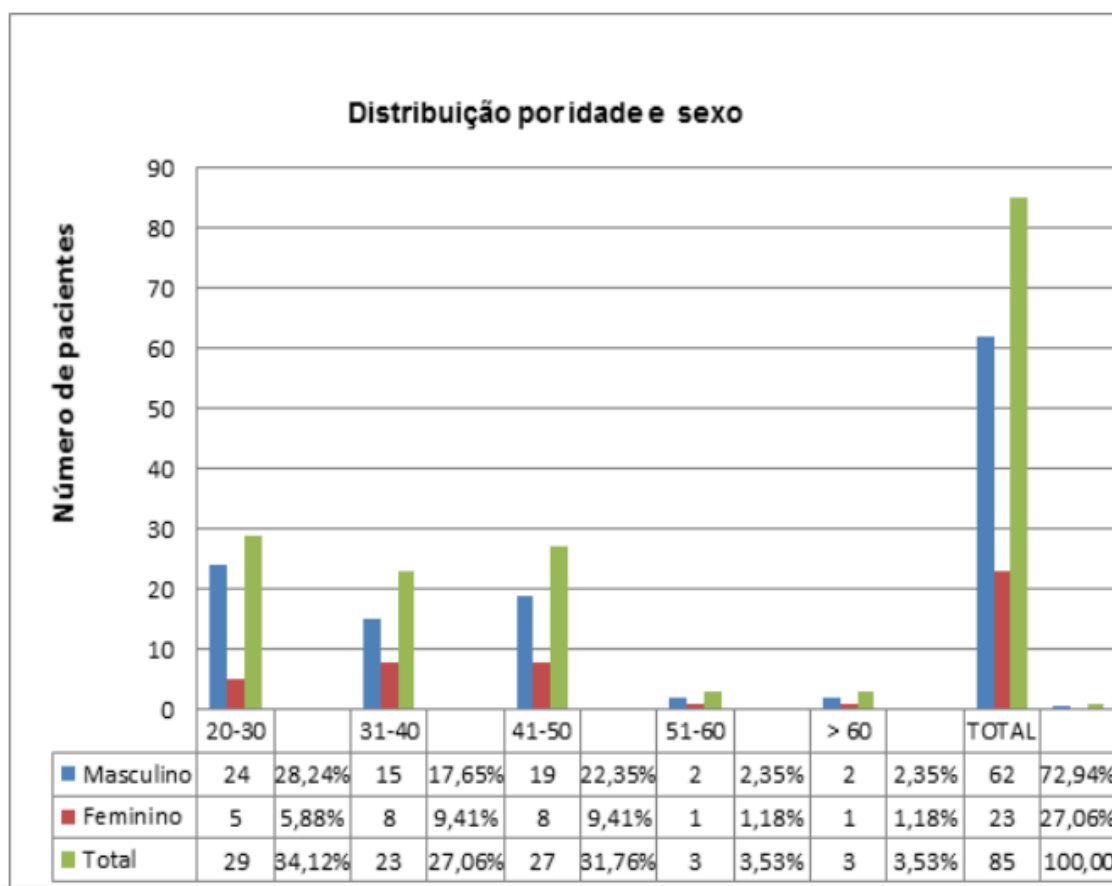


Figura 2. Classificação por faixa etária e sexo dos pacientes em tratamento com antirretroviral para HIV.

Na figura 3 pode-se constatar que 11,76% dos pacientes tiveram em seus cadastros o registro de abandono. As causas são desconhecidas, mas é grave a revelação de que 10 sujeitos em tratamento com antirretroviral (uma medicação de elevado custo orçamentário e a terapia pública mais avançada atualmente) abandonaram o tratamento.

Não se pode conhecer os percursos dos pacientes transferidos, nem a causa das transferências. Os dados possíveis de serem analisados são dos pacientes que foram a óbito e os pacientes que abandonaram o tratamento. Consideraram-se como abandono de tratamento os casos em que o paciente não compareceu à Unidade de Saúde para a retirada da medicação há mais de 02 meses após a data da última retirada.

De acordo Melchior (2007), as razões para o abandono do tratamento são, em geral, os efeitos colaterais associados aos determinantes sociais como, por exemplo, a discriminação na família, no local de trabalho e no círculo de amigos, o uso do álcool (os pacientes afirmam que interrompem o tratamento para poder ingerir bebidas alcoólicas) e, ainda, equívocos de acreditar que o medicamento faz mais mal do que a doença.

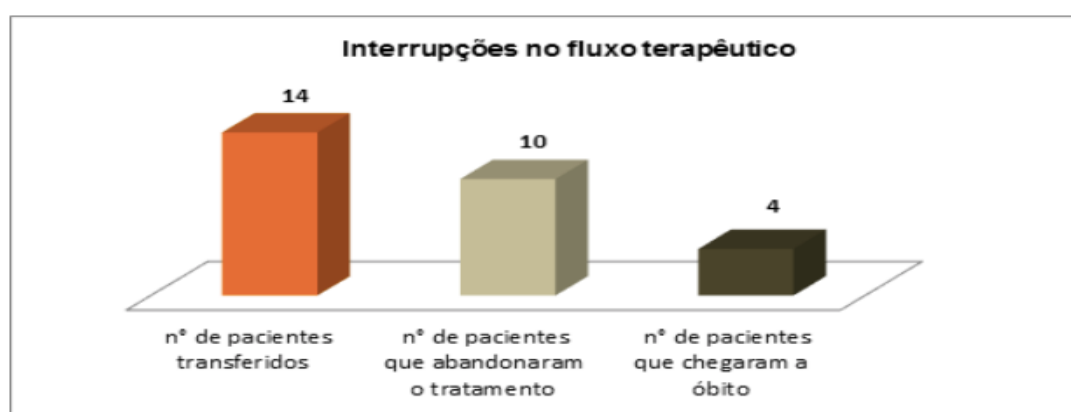


Figura 3. Número de pacientes que deram entrada, no ano de 2012, na Unidade de Saúde de Anápolis-GO em estudo e interromperam o tratamento até julho de 2014.

Nos casos de interrupção do tratamento, a única e sempre lamentável causa considerada irreversível é no caso de óbito, seja pelas causas relacionadas ao vírus HIV ou por outros motivos de óbito, por exemplo, acidentes. O previsto como ideal seria que todos estivessem em tratamento contínuo até o último dia de suas vidas. Entretanto, nem sempre este ideal acontece, primeiro porque são pacientes, em grande parte, em condição de vulnerabilidade social e, em segundo plano, porque ocorrem resistências dos pacientes em se submeterem ao tratamento regular e contínuo. (ACURCIO *et. al.*, 2001; MEDEIROS *et. al.*, 2007; MELCHIOR *et. al.*, 2007).

Para analisar melhor o decurso do tratamento com antirretroviral, tem-se a figura 4 que apresenta o percentual de pacientes do universo masculino e feminino em relação aos esquemas terapêuticos.

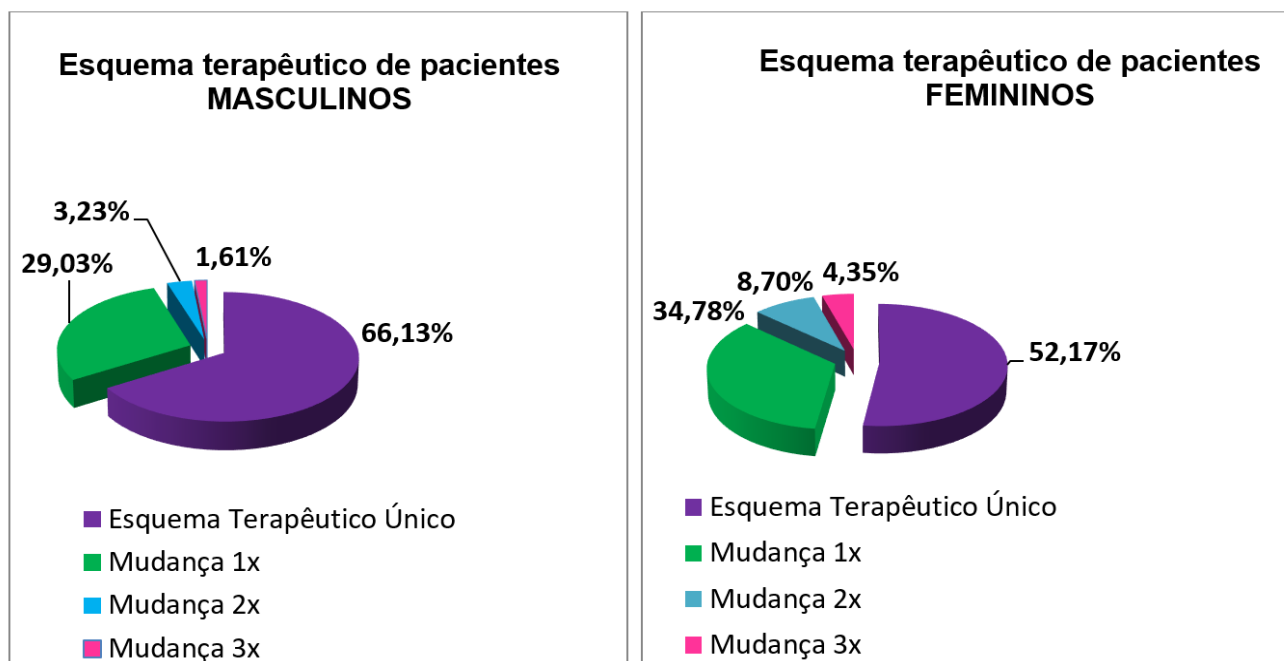


Figura 4. Percentual de pacientes masculinos e femininos conforme o esquema terapêutico de antirretroviral para HIV na Unidade de Saúde de Anápolis-GO, de 2012 a 2014. Legenda: Mudança 1x (2º Esquema Terapêutico), Mudança 2x (3º Esquema Terapêutico), Mudança 3x (4º Esquema Terapêutico).

Entre os pacientes masculinos, observa-se que o percentual com o esquema terapêutico único é bem maior em relação aos que tiveram uma mudança no esquema. Isto sugere mais estudos para se descobrir os motivos desta regularidade, para analisar se os homens estão se adaptando relativamente bem ao tratamento com antirretroviral para HIV ou se a manutenção do esquema terapêutico possui outras causas (manter o tratamento para não intensificar os efeitos colaterais, manutenção da carga viral, dentre outros).

No caso das pacientes femininas, em relação aos pacientes masculinos, o número de esquemas terapêuticos é percentualmente menor nos casos de esquema único e aumenta-se o percentual das mudanças. Destaca-se o fato de que 8,70% das mulheres tiveram duas modificações em seus esquemas. Isto significa que foram empregados três esquemas terapêuticos para estas pacientes, enquanto 34,78% tiveram dois esquemas. Isto sinaliza que entre o universo feminino 47,83% não se adaptaram com o primeiro esquema. Destas, o percentual de 13,05% tiveram pelo menos três esquemas, resultando no percentual mais extremo de 4,35% que chegaram ao quarto esquema terapêutico.

É necessário aprofundar sobre as causas que acometem o público feminino, fazendo com que durante o tratamento novas formulações terapêuticas sejam implementadas. Mesmo que a maioria esteja com um único esquema, o índice percentual de pacientes que mudaram pelo menos uma vez é expressivo. Não se devem listar as hipóteses que ocasionam estas mudanças, por não conter elementos válidos para levantá-las; ressalta-se, portanto, a necessidade de aprofundamento.

De acordo com Medeiros e colaboradores (2007), as principais causas de

modificações do esquema terapêutico se referem à adaptação do paciente à medicação, baseando-se nos efeitos colaterais e em função da carga viral. Quando acontece uma elevação da carga viral no organismo, faz-se necessária a modificação do esquema.

Acompanhando os dados conforme se apresentam nas figuras anteriores, surge a indagação acerca do cruzamento entre os seguintes dados: número de mudanças nos esquemas terapêuticos, faixa-etária e sexo. Assim, tem-se a Tabela 1 que foi gerada a partir do universo amostral de 85 pacientes.

As principais variáveis entre os pacientes masculinos e femininos se referem à faixa etária 20-30 anos, em relação ao esquema único. Observa-se que 21,7% de homens se trataram com o Esquema Único, enquanto 1,17% das mulheres se trataram com um único esquema. O esquema único é mais recorrente no público feminino nas faixas-etárias de 31-50 anos. As mais jovens não se adaptaram com a primeira medicação. Entre os pacientes masculinos, a maioria (em todas as faixas-etárias) está com a terapêutica de esquema único.

Sexo/idade	Esquema Único	Mudança de Esquema terapêutico (1x)	Mudança de Esquema terapêutico (2x)	Mudança de Esquema terapêutico (3x)
MASCULINO				
20-30	18 (21,17%)	6 (7,05%)	0	0
31-40	7 (8,23%)	6 (7,05%)	2 (2,35%)	0
41-50	14 (16,47%)	3 (3,52%)	1 (1,17%)	1 (1,17%)
51-60	1 (1,17%)	1 (1,17%)	0	0
> 60	1 (1,17%)	1 (1,17%)	0	0
Total	41 (48,23%)	17 (20%)	3 (3,52%)	1 (1,17%)
FEMININO				
20-30	1 (1,17%)	3 (3,52%)	0	1 (1,17%)
31-40	5 (5,88%)	3 (3,52%)	0	0
41-50	4 (4,71%)	2 (2,35%)	2 (2,35%)	0
51-60	1 (1,17%)	0	0	0
> 60	0	1 (1,17%)	0	0
Total	11 (12,94%)	9 (10,58%)	2 (2,35%)	1 (1,17%)

Tabela 1. Relação de faixa-etária, sexo e mudança de Esquema Terapêutico (nº) e (%) dos pacientes em estudo.

Em relação aos esquemas terapêuticos, foi observado o uso de 17 tipos de esquemas diferentes, sendo o predominante Efavirenz+Lamivudina+Tenofovir representando 45,89% (39 pacientes que utilizaram o referido esquema em algum momento de seu tratamento durante o período analisado).

Os outros esquemas terapêuticos usados pelos pacientes estão apresentados na tabela 2. Observa-se que os pacientes receberam prescrições diferentes. Surge então a necessidade de aprofundamento sobre quais determinantes influenciam na escolha de cada medicamento componente dos Esquemas prescritos.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS	MASC	%	FEM	%	TOTAL	%
Efavirenz + Lamivudina + Tenofovir	35	41,18	4	4,71	39	45,89
(Lopinavir + Ritonavir) + (Zidovudina + Lamivudina)	9	10,59	10	11,76	19	22,35
Atazanavir + Lamivudina + Ritonavir + Tenofovir	11	12,94	7	8,24	18	21,18
Efavirenz + (Zidovudina + Lamivudina)	11	12,94	5	5,88	16	18,82
Atazanavir + Ritonavir + (Zidovudina + Lamivudina)	6	7,06	3	3,53	9	10,59
Lamivudina + (Lopinavir + Ritonavir) + Tenofovir	6	7,06	3	3,53	9	10,59
Efavirenz + (Zidovudina + Lamivudina)	4	4,71	1	1,18	5	5,89
Fosamprenavir + Lamivudina + Ritonavir + Tenofovir	2	2,35	0	0	2	2,35
Atazanavir + (Zidovudina + Lamivudina)	1	1,18	1	1,18	2	2,35
Efavirenz + Lamivudina + (Lopinavir + Ritonavir) + Tenofovir	1	1,18	0	0	1	1,18
Fosamprenavir + Lamivudina + Ritonavir	0	0	1	1,18	1	1,18
Abacavir +Lamivudina + Nevirapina	1	1,18	0	0	1	1,18
Abacavir+Atazanavir + Lamivudina + Ritonavir	1	1,18	0	0	1	1,18
Fosamprenavir + Ritonavir+ (Zidovudina + Lamivudina)	1	1,18	0	0	1	1,18
Lamivudina + (Zidovudina + Lamivudina)	0	0	1	1,18	1	1,18
Abacavir+Efavirenz + Lamivudina	1	1,18	0	0	1	1,18
Didanosina Entérica + Efavirenz + Lamivudina	1	1,18	0	0	1	1,18

Tabela 2. Esquemas terapêuticos administrados nos pacientes da Unidade de Saúde em Estudo no período de 2012 a julho de 2014.

O fato de que o esquema terapêutico Efavirenz+Lamivudina+Tenofovir contenha o maior número de prescrições deve-se ao número de sujeitos masculinos que se tratam com este esquema, visto que somente 4 mulheres receberam esta prescrição. Em contrapartida o esquema terapêutico mais utilizado por pacientes do sexo feminino foi (Lopinavir+Ritonavir) + (Zidovudina+Lamivudina), somando um total de 10 pacientes (43,47%) das mulheres).

Nesta pesquisa, o esquema mais utilizado por homens não é o mesmo esquema mais utilizado por mulheres. Um contraste deste estudo surge quando compara-se o estudo de Nogueira *et. al.* (2007), em que os autores encontram, para o público feminino e masculino, coincidência no Esquema mais utilizado: Zidovudina, Lamivudina, Efavirenz (Tabela 3).

ESQUEMA TERAPÊUTICO	MASC	%	FEM	%	TOTAL	%
AZT + 3TC + EFZ	69	54,3	27	21,3	96	75,6
AZT + 3TC + NVP	5	3,9	3	2,4	8	6,3
AZT + 3TC+ ATV 150+ RTV	5	3,9	2	1,6	7	5,5
AZT + 3TC+ ATV 200	3	2,4	1	0,8	4	3,1
AZT + 3TC+ LPVr	3	2,4	1	0,8	4	3,1
AZT + 3TC+ ATV 150+ RTV +TDF	2	1,6	1	0,8	3	2,4
ABC+ 3TC+ ATV 200+ RTV+ TDF	1	0,8	1	0,8	2	1,6
ATV + RTV + EFZ + TDF	1	0,8	0	0	1	0,8
DDI+ 3TC+ LPVr	1	0,8	0	0	1	0,8
AZT + 3TC+ LPVr +TDF	1	0,8	0	0	1	0,8

ABC = Abacavir; AZT= Zidovudina; ATV = Atazanavir; DDI = Didanosina; EFZ = Efavirenz; d4T = Estavudina; 3TC = Lamivudina; LPVr = Lopinavir/Ritonavir; NVP = Nevirapina; RTV = Ritonavir; TDF = Tenofovir

Tabela 3. Demonstração e distribuição dos Esquemas Terapêuticos usados pelos pacientes do SAE HC/UFG, quanto ao sexo, percentual e total.

Fonte: NOGUEIRA *et. al.*, 2007.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O percurso da pesquisa ajuda a compreender os processos que envolvem o tratamento com antirretrovirais para HIV. Pode-se observar que os pacientes do sexo masculino continuam sendo mais contaminados pelo vírus e seu tratamento possui menor quantidade de Esquemas Terapêuticos. Isso sugere que no caso das mulheres o tratamento é constituído por mais revezes do que para os homens, pois o número de pacientes que modificaram de Esquema Terapêutico pelo menos uma vez é bem maior, proporcionalmente.

Através dos dados obtidos conclui-se que, na unidade de saúde utilizada como universo de pesquisa o Esquema Terapêutico de maior uso pelos homens é o Efavirenz + Lamivudina+ Tenofovir e pelas mulheres é o (Lopinavir + Ritonavir) + (Zidovudina + Lamivudina).

As especificidades de sexo e idade encontradas nos dados coletados exibem diferenças fundamentais entre o público masculino e feminino. Pelas modificações de Esquemas Terapêuticos que se observou no público feminino, deve-se analisar com

maiores detalhes e com outros instrumentos de coleta de dados, se as medicações para as mulheres oferecem uma adaptação mais difícil.

Outra dimensão importante que precisa ser mais desenvolvida tanto no meio acadêmico como em pesquisas governamentais é como o tratamento com idosos tem se apresentado até então, os desafios enfrentados no atendimento a este segmento de pacientes e as ações desenvolvidas que melhor se adequam as necessidades destes idosos, pois, deve-se considerar que o atual público adulto infectado tão logo representarão os pacientes idosos e as esferas governamentais devem se antecipar aos desafios do tratamento que auxiliará substancialmente no controle e sucesso do mesmo.

Dessa forma, a pesquisa ilumina a necessidade de se realizar outros estudos mais aprofundados, que abrangem desde a entrevista com os pacientes até o acompanhamento mais detalhado com os profissionais da saúde sobre os processos do tratamento, mas este primeiro passo significa a oportunidade do mapeamento inicial.

REFERÊNCIAS

ACURCIO, F. A.; GUIMARÃES, M. D. C. **Utilização de medicamentos por indivíduos HIV positivos: abordagem qualitativa.** *Rev. Saúde Pública*, Fev, vol.33, n.º 1, p.73-84, 2001.

ALCORN, K., CORKERY, S., HUGHSON, G.: **Medicamentos antirretrovirais.** Segunda edição portuguesa – 2013; Adaptada da décima primeira edição inglesa – 2012. Londres, 2013.

BARCELLOS, C.; ACOSTA, L.M.W; LISBOA, E. P; BRITO, M. R. V.; FLORES, R.; **Estimativa da prevalência de HIV em gestantes por análise espacial,** Porto Alegre, RS. *Rev. Saúde Pública*, Out, vol.40, no.5, p.928-930, 2006.

BARTLETT, J. G., GALLANT, J. E.: **Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV.** Ed 2001-2002 Baltimore: Port Graphics; 2002. 1-18.

BÈGUE, L., RÓCHE, S.: **Multidimensional social control variables as predictors of drunkenness among french adolescents.** *J adolesc* 2009; 32(2):171-191.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE POLÍTICAS DA SAÚDE. **Política Nacional de DST/AIDS: princípios e diretrizes.** Brasília - DF,1999.

CARDOSO, A. J. C.; GRIEP, R. H.; CARVALHO, H. B. de; BARROS, A.; SILVA, S. B. da; REMIEN, R. H. **Infecção pelo HIV entre gestantes atendidas nos centros de testagem e aconselhamento em AIDS.** *Rev. Saúde Pública*, Dez, vol.41, suppl.2, p.101-108, 2007.

CARNEIRO, M.; LIGNANI J. L.; GRECO, D. B. **Avaliação da aderência aos anti-retrovirais em pacientes com infecção pelo HIV/AIDS.** *Rev. Saúde Pública*, Dez, vol.35, no.6, p.495-501, 2001.

DOURADO, I. *et al.* **Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral.** *Rev. Saúde Pública*, Abr 2006, vol.40, p.9-17.

DOMINGOS, H.. **Efeitos Metabólicos Associados à Terapia Anti-retroviral Potente em Pacientes**

com AIDS. 2006. 103 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Convenio Rede Centro-Oeste UnB/UFG/UFMS, Campo Grande.

DST-AIDS HEPATITES VIRAIS. **Sintomas e fases da AIDS.** Disponível em:< <http://www.aids.gov.br/pagina/sintomas-e-fases-da-aids>>. Acesso em: 05 ago. 2014.

FAGUNDES, V. H. V., Oliveira, J. H. T., Vieira, S., Junior, M. S., Pupulin, A. R. T.: **Infecções oportunistas em indivíduos com infecção pelo HIV e relação com uso de terapia antirretroviral;** Acta Scientiarum. Health Sciences Maringá, v. 32, n. 2, p. 141-145, 2010.

JÚNIOR, C. de O. R.. **Síntese de Candidatos a Novos Inibidores da Enzima HIV- Integrase.** 2010. 171 f. Dissertação (Mestrado em Química) _Universidade Federal de Juiz de Fora, MG. 2010.

MELCHIOR, R. *et al.* **Desafios da adesão ao tratamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS no Brasil.** *Rev. Saúde Pública*, Dez 2007, vol.41, suppl.2, p.87-93.

MEDEIROS, E. A. S. *et al.* **Eventos adversos relacionados à profilaxia antirretroviral em acidentes ocupacionais.** *Rev. Saúde Pública*, Abr 2007, vol.41, no.2, p.294-296

MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Departamento DST/AIDS.** *Online;* acesso em 09/04/2014 às 15:14 hrs.

NOGUEIRA, A. L.; LEÃO, A. B. B.; BUENO, R. R.; SOARES, A. Q.; CARVALHO, R. F. **Estudo da Dispensação de Medicamentos Anti-retrovirais a pacientes infectados por HIV no serviço de farmácia do HC-UFG: primeiro passo na implementação da atenção farmacêutica.** *Revista Eletrônica de Farmácia.* Vol IV nº 1, p. 104-112, 2007.

UNICEF: **A Prescrição,** Divisão de Programa do UNICEF, 2 UN Plaza, Nova Iorque 10017, 1998.

AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA RADIOPACIDADE DE CIMENTOS DE IONÔMERO DE VIDRO INDICADOS PARA TRATAMENTO RESTAURADOR ATRAUMÁTICO

Karlla Almeida Vieira

Centro Universitário Cesmac

Maceió – Alagoas

Pedro Affonso Ferreira De Menezes

Cirurgião-dentista

Maceió - Alagoas

Yann Victor Paiva Bastos

Cirurgião-dentista

Maceió – Alagoas

Saskia de Souza Pordeus

Cirurgião-dentista

Maceió - Alagoas

Clarissa Moraes Bastos

Centro Universitário Cesmac

Maceió - Alagoas

Clóvis Stephano Pereira Bueno

ABO/AL e Ápice Cursos

Maceió – Alagoas

RESUMO: O Tratamento Restaurador Atraumático (TRA) é uma técnica minimamente invasiva que consiste na remoção da dentina infectada, e remineralização da dentina afetada através da liberação de flúor proveniente do material restaurador (o Cimento de Ionômero de Vidro autopolimerizável e de alta viscosidade). Radiografias são de extrema importância para o acompanhamento dos casos onde a técnica é aplicada e a radiopacidade a característica que

deve ser levado em conta para esse objetivo. A *International Standards Organization* (ISO) pela normatização 9917.1 de 2007 padronizou os níveis ideais de radiopacidade para esses materiais restauradores. Este estudo teve como objetivo avaliar o nível de radiopacidade de 6 ionômeros de vidro, indicados para TRA, e compará-los com os requisitos da ISO 9917.1 de 2007. Foram utilizadas 6 cartelas do tipo blister cada uma com 6 cavidades. Cada cavidade foi preenchida por 1 tipo de CIV, tendo assim, cada cartela uma amostra de cada grupo (N= 36). As cartelas foram radiografadas e as imagens comparadas, com uma escala de alumínio, via análise analógica por 2 examinadores previamente calibrados. Os dados foram comparados e analisados via teste estatístico Kappa com concordância média de 86,11% ($p < 0,001$). Apenas 2 ionômeros (Ionglass R® e Ketac™ Molar®) foram considerados ideais perante a ISO. Os Outros 4 CIVs (Vitro Molar®, Maxxion R®, Riva Self Cure® e Íon Z®) estavam fora do padrão. Apesar de ser uma normativa internacional, foi constatado que ainda há materiais que não a seguem.

PALAVRAS-CHAVE: Cimentos de Ionômeros de Vidro. Tratamento Dentário Restaurador sem Trauma. Radiografia Dentária.

ABSTRACT: Atraumatic Restorative Treatment (TRA) is a minimally invasive technique that

involves the removal of infected dentin and remineralization of the affected dentin through the release of fluoride from the restorative material, self-cured, high-viscosity Glass Ionomer Cement. Radiographs are extremely important for the monitoring of cases where the technique is applied and radiopacity the characteristic that must be taken into account for this purpose. The International Standards Organization (ISO) under standardization 9917.1 of 2007 standardized the optimal levels of radiopacity for these restorative materials. The objective of this study was to evaluate the radiopacity level of 6 glass ionomers, indicated for TRA, and to compare them with the requirements of ISO 9917.1 of 2007. Six blister cards each with 6 wells were used. Each cavity was filled by 1 type of VSD, each carton having a sample from each group (N = 36). The cards were radiographed and the images compared with an aluminum scale, via analog analysis by 2 previously calibrated examiners. Data were compared and analyzed using Kappa statistical test with mean agreement of 86.11% ($p < 0.001$). Only 2 ionomers (Ionglass R® and Ketac™ Molar®) were considered ideal under ISO. The other 4 CIVs (Vitro Molar®, Maxxion R®, Riva Self Cure® and Ion Z®) were out of standard. Although it is an international regulation, it has been verified that there are still materials that do not follow it.

KEYWORDS: Glass Ionomer Cements. Dental Atraumatic Restorative. Radiography, Dental.

1 | INTRODUÇÃO

O Tratamento Restaurador Atraumático (TRA) foi desenvolvido na década de 80 para ser aplicado em comunidades sem acesso a mínima infraestrutura odontológica (FRENCKEN et al., 1996). Devido a sua filosofia, este tratamento tem sido recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1994, sendo divulgado em seu manual em 1997 (NAVARRO et al., 2009). Mesmo sendo uma técnica criada para esse tipo de comunidade sem condições de infraestrutura ela é amplamente difundida como tratamento primário em pacientes pediátricos (BYRD, 2016).

As vantagens na utilização deste tratamento são: remoção da dentina infectada preservando a dentina afetada capaz de se remineralizar; redução do número de exposições pulpares, com conseqüente diminuição de endodontias e exodontias; menor estresse e ansiedade do paciente durante o atendimento odontológico pois não há necessidade de aplicação de anestesia; e baixo custo. Além disto, este tratamento é viável em locais de grande demanda por tratamento restaurador odontológico (onde não exista infraestrutura tradicional) aumentando o número de tratamentos completados (FRENCKEN et al., 1994; TEDESCO et al., 2017).

O TRA tem seu espaço na Odontologia moderna, pois constitui-se em uma técnica minimamente invasiva, onde há paralisação do processo cariioso por uso de instrumentos manuais para remoção do tecido cariado e posterior selamento da cavidade com material restaurador (FRENCKEN et al., 2010; BEZERRA, 2014; BYRD,

2016; HESSE et al., 2016; LADEWING et al., 2017).

O principal material restaurador indicado para o TRA é o Cimento de Ionômero de Vidro (CIV). Dentre os CIVs existentes no mercado, os mais utilizados são os autopolimerizáveis ou, quimicamente ativados, que apresentam alta viscosidade. Estes CIVs têm mostrado maiores índices de sucesso do que os de baixa viscosidade, pois são menos sensíveis à umidade, tem melhores características físicas (mistura mais espessa que traz melhorias na resistência à tração, à compressão e tenacidade à fratura) com tempo de presa reduzido (CASTRO; FEIGAL, 2002; MANDARI; FRENCKEN; VAN`T HOF, 2003; POWERS; WATAHA, 2012; GOES et al., 2015; BYRD, 2016).

Este material tem o pó composto por partículas vítreas basicamente formadas por sílica, óxido de alumínio, fluoreto de cálcio e ácido polialcenóico; e na sua parte líquida podem conter uma solução aquosa de ácido poliacrílico e/ou itacônico bem como ácido polimaleico (VIEIRA et al., 2006). Os cimentos de ionômero de vidro, a depender da sua composição, podem ser classificados em vários tipos: convencionais/anidros, reforçados com partículas metálicas e os modificados por monômeros resinosos (MICKENAUTSCH, 2016).

A adesão deste material ao dente ocorre por ligações químicas dos radicais carboxílicos aos íons cálcio existentes no esmalte, dentina e cimento. Embora o CIV não evite a microinfiltração na interface dente e restauração, o material apresenta um bom desempenho em situações clínicas (ROSSETI et al., 2008), sendo o controle das restaurações existentes efetuado durante o exame clínico e a análise radiográfica. O critério para substituições de restaurações está, em grande parte, relacionado à presença de cáries ao redor das restaurações, falhas no contorno proximal, espaços em margens gengivais e a proximidade com a polpa. Estas características são detectadas em radiografias, desde que o material apresente contraste com as estruturas vizinhas (MESTRE et al., 2012).

Essa diferença no contraste dos materiais restauradores com a estrutura dentária é possível através da radiopacidade mediante a análise radiográfica convencional ou digital. Na análise convencional, pode-se analisar a densidade do filme após tomada radiográfica pelo densitômetro (PASQUALI; MATSON, RAITZ, 2009).

Já na análise das imagens oriundas da radiografia digital, estas são obtidas por meio de sistemas digitais direto, onde um sensor substitui o filme radiográfico, e indireto, no qual as imagens são obtidas de forma convencional, utilizando-se o filme radiográfico e transformando-as em formato digital. Após a captura da imagem na tela do computador, a radiopacidade pode ser avaliada por meio de softwares com ferramentas específicas que permitem a mensuração dos níveis de *pixels* ou tons de cinza (CASTRO; BRASILEIRO; GIOVANNINI, 2012).

A radiopacidade dos cimentos de ionômero de vidro é muito variada. Na prática clínica, é possível encontrar CIVs que não apresentam radiopacidade suficiente ou satisfatória em relação ao dente; dessa maneira, não permitem sua identificação

durante o exame radiográfico (MESTRE et al., 2012).

Materiais restauradores com radiopacidade menor do que o esmalte dentário e a dentina são difíceis de distinguir de uma lesão de cárie dentária e podem ser confundidos e interpretados como tal lesão (ESPELID et al., 1991). Dessa forma, para melhorar o diagnóstico radiográfico, o nível de radiopacidade mínimo para um material de uso restaurador deve ser mais elevado do que o da dentina, ou ligeiramente superior do que o do esmalte dentário (PASQUALI; MATSON, RAITZ, 2009).

Requisitos para a radiopacidade dos materiais odontológicos foram elaborados pela *International Standards Organization* (ISO). De acordo com a ISO 9917.1 (ISO, 2007) para os cimentos de ionômero de vidro, espera-se uma radiopacidade igual ou maior que a do alumínio, pois a radiopacidade de 1mm de alumínio equivale, na mesma espessura, a radiopacidade de 1mm de dentina. Já o esmalte tem aproximadamente uma radiopacidade duas vezes maior que a radiopacidade da mesma espessura de alumínio (VAN DIJKEN; WING; RUYTER, 1989).

Com avanço da tecnologia, e conseqüente modernização dos materiais, ainda é possível visualizar materiais com deficiência ou ausência de radiopacidade, que levam à erros de interpretação durante a execução do procedimento, e posterior insucesso do tratamento (PASQUALI; MATSON, RAITZ, 2009). Torna-se relevante avaliar essa importante característica para a preservação das restaurações de cimentos de ionômero de vidro.

Este trabalho teve como objetivo avaliar o nível de radiopacidade de 6 ionômeros de vidro, autopolimerizáveis, indicados para tratamento restaurador atraumático, e compará-los com os requisitos presentes na ISO 9917.1 de 2007.

2 | MATERIAL E MÉTODO

Para realização desta pesquisa laboratorial *in vitro*, foram utilizadas 6 cartelas tipo *blister*, adquiridas em farmácias de manipulação. Essas cartelas plásticas foram utilizadas como formas e recortadas para ficar com seis cavidades de dimensões iguais, o que possibilitou a criação de discos dos Cimentos de Ionômero de Vidro (CIVs) analisados nesta pesquisa.

As cartelas foram de fundo reto para eliminar áreas desniveladas e evitar diferentes espessuras dos CIVs, padronizando os discos obtidos após a reação de presa do material.

Para desinfecção de cada cartela foi usado álcool a 70%, friccionando o local por três vezes com auxílio pinça clínica e Pele TIM® (VOCO, Alemanha) número 0 de 3 mm cada.

Foram testados os seguintes cimentos de ionômero de vidro:

Grupo 1 – Vitro Molar® (NOVA DFL, Brasil);

Grupo 2 – longlass R® (MAQUIRA, Brasil);

- Grupo 3 – Maxxion R® (FGM, Brasil);
- Grupo 4 – Riva Self Cure® (SDI Limited, Austrália);
- Grupo 5 – Íon Z® (FGM, Brasil);
- Grupo 6 – Ketac™ Molar® (3M™ ESPE™, EUA).

Estes cimentos foram manipulados nos blocos de papel disponibilizados pelos fabricantes, sendo a primeira folha descartada em todos os casos. Na manipulação movimentos em formato de “8” com espátula plástica, Ionomix® (Maquira, Brasil) foram realizados.

As proporções de pó e de líquido e o tempo de trabalho foram ditadas e seguidas de acordo com as normas existentes nas bulas dos fabricantes de cada material. As gotas do componente líquido foram dispensadas com o recipiente em posição vertical ao bloco de manipulação, sendo a primeira gota sempre desprezada em todos os casos.

A inserção dos CIVs foi feita com a seringa Centrix® (Maquira, Brasil) nas formas, padronizando assim a quantidade de material nas cartelas e eliminando as falhas durante a confecção das amostras. Cada grupo foi dispersado em uma cavidade das 6 cartelas, onde apenas o manipulador sabia o local de cada grupo em cada cartela, para que não houvesse interferência posterior nas análises.

Estes cimentos são autopolimerizáveis, apresentando alta viscosidade e indicação em sua bula pelo fabricante para Tratamento Restaurador Atraumático. As amostras foram cobertas com vaselina para evitar a sinérese e embebição. Ao final desta etapa, obtiveram-se 6 cartelas iguais, sendo que em cada cavidade da cartela, colocou-se um tipo de cimento de ionômero de vidro, totalizando 36 amostras.

As formas permaneceram em estufa a 37°C em presença de umidade durante 72 horas para permitir a presa de todas as amostras. Posteriormente, as amostras foram removidas das formas e posicionadas no sensor radiográfico digital (Shick Elite® – FONA) e radiografadas utilizando um aparelho de 70Kvp/2mA (Gnatus – PIMX70C), utilizando tempo de exposição de 0,16 segundos a uma distância de 5 centímetros.

O uso desse sensor viabilizou o procedimento, pois diminuiu o tempo de exposição, melhorou a qualidade da imagem e ainda permitiu a manipulação da imagem através de softwares padronizados pelo próprio sensor.

As imagens produzidas pelo sensor digital foram exibidas e armazenadas em um computador. Em seguida, foi feita a análise analógica visual usando uma escala de alumínio de 1mm como padrão de comparação. Dois examinadores (Y.V.P.B.; P.A.F.M.), foram posicionados a uma distância de 3 metros e com os olhos ao mesmo nível, em frente a uma tela LCD de 40 polegadas (LG *Electronics*, Coreia do Sul). Nesta tela, as amostras foram analisadas individualmente por cada examinador, e classificadas, perante a uma escala de alumínio de 8 estágios, variando de 1 a 8 mm de espessura e seu nível de radiopacidade específico (**Figura 1**).

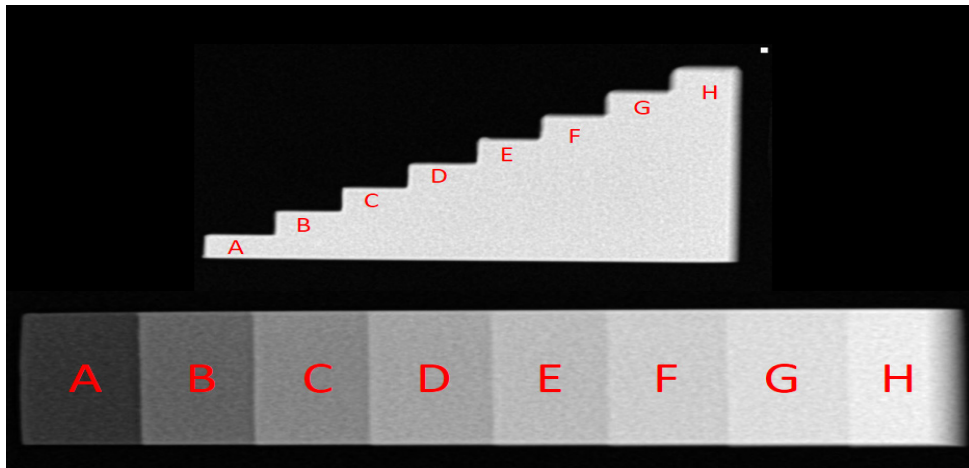


Figura 1 - Escala de alumínio de 1mm, com 8 níveis de espessura, utilizada para comparação com as amostras, conforme ISO 9917.1 de 2007.

Fonte: Dados da pesquisa.

As análises foram feitas em dois dias distintos com intervalos de 24 horas entre eles, sendo examinados 36 amostras por dia. Os resultados eram guardados e nenhum dos examinadores tinham acesso a eles até o final do segundo dia onde foram comparados e levados a análise estatística (teste estatístico Kappa).

3 | RESULTADOS

Duas análises visuais foram realizadas nas seis amostras de cada um dos seis grupos de CIVs pelos dois examinadores para se obter os níveis visuais de radiopacidade de cada amostra (**Quadro 1 e 2**).

Examinador 1												
Amostras	Primeira análise						Segunda análise					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Grupo 1	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Grupo 2	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Grupo 3	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	G	F
Grupo 4	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Grupo 5	H	H	G	G	H	H	G	H	G	G	G	H
Grupo 6	C	C	C	D	B	C	C	C	D	B	B	C

Quadro 1 - Classificação pelo primeiro examinador das amostras diante dos níveis da escala de alumínio.

Fonte: Dados da pesquisa.

Examinador 2												
Amostras	Primeira análise						Segunda análise					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Grupo 1	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Grupo 2	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

Grupo 3	F	E	F	E	E	F	F	G	E	F	F	F
Grupo 4	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A
Grupo 5	H	H	G	G	H	H	G	H	G	G	G	H
Grupo 6	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D

Quadro 2 - Classificação pelo segundo examinador das amostras diante dos níveis da escala de alumínio.

Fonte: Dados da pesquisa.

Avaliando as classificações dos níveis de radiopacidade de cada examinador individualmente, observou-se uma concordância entre a primeira e a segunda análise em 32 das 36 amostras, no primeiro examinador e de 30 das 36 para o segundo examinador. Isto corresponde a 88,89% e 83,33% respectivamente, de concordância em ambos os casos.

Houve variação na escolha do nível de radiopacidade por ambos os examinadores, variações essas que não superaram 1mm da escala de alumínio (Quadro 1 e 2) e que apresentaram concordância superior à 80% para ambos os examinadores.

Para o examinador 1, os maiores números de variação ficaram por conta do grupo 5 e 6 com discordância de escolha, quando comparado a primeira e a segunda análise.

Nas análises do segundo examinador, também houve variações nas escolhas dos níveis de radiopacidade, dessa vez a maior variação ficou por conta do grupo 3, onde a discordância quando comparada a primeira com a segunda análise foi de 4 amostras.

Com os resultados da classificação de cada amostra, os dados foram utilizados para análise estatística - teste Kappa, interexaminadores, para obter o nível de concordância entre as respostas (Quadro 3 e 4).

Examinador 1 A		Segunda avaliação								Total
		B	C	D	E	F	G	H		
Primeira Avaliação	A	6	0	0	0	0	0	0	0	6
	B	0	7	0	0	0	0	0	0	7
	C	0	1	9	0	0	0	0	0	10
	D	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	F	0	0	0	0	0	5	1	0	6
	G	0	0	0	0	0	0	2	0	2
	H	0	0	0	0	0	0	2	2	4
Total		6	8	9	1	0	5	5	2	36

Quadro 3 - Análise estatística do teste Kappa para o primeiro examinador.

Fonte: Dados da pesquisa

Examinador 2 A	Segunda avaliação								Total	
	B	C	D	E	F	G	H			
Primeira avaliação	A	5	0	0	0	0	0	0	0	5
	B	0	7	0	0	0	0	0	0	7
	C	0	0	6	0	0	0	0	0	6
	D	0	0	0	6	0	0	0	0	6
	E	0	0	0	0	1	1	1	0	3
	F	0	0	0	0	0	3	0	0	3
	G	0	0	0	1	0	0	1	1	3
	H	0	0	0	0	0	0	2	1	3
Total	5	7	6	7	1	4	4	2	36	

Quadro 4 - Análise estatística do teste Kappa para o segundo examinador.

Fonte: Dados da pesquisa

Através das análises dos dados foram obtidos os valores de Kappa de 0,865 e 0,806 para cada examinador, respectivamente. Foi obtido, o valor de $p < 0,001$ (**Quadro 5**). Os valores obtidos nesse teste foram classificados como concordância quase perfeita, o maior nível de concordância obtido por meio desse teste.

Examinador	% de concordância	Kappa	Valor de p
1	88,89%	0,865	< 0,001
2	83,33%	0,806	< 0,001

Quadro 5 - Teste estatístico Kappa para os dois examinadores.

Fonte: Dados da pesquisa.

4 | DISCUSSÃO

A radiografia é o exame complementar mais utilizado para diagnóstico de processos cariosos. A diferenciação entre estruturas dentárias e materiais utilizados na odontologia é de suma importância para um procedimento terapêutico, principalmente quando se faz necessário a avaliação da presença de cáries ou defeitos no corpo da restauração (MESTRE et al., 2012; STONA et al., 2012). Desta forma, os materiais restauradores necessitam ter radiopacidade diferente da dentina e do esmalte, visando permitir o diagnóstico de cáries (OLIVEIRA et al., 2013).

Apesar de ser realidade de alguns locais a presença de softwares que fazem a análise de imagens radiográficas, a análise visual ainda é realidade, e é a mais utilizada no ambiente clínico para diagnóstico da doença cárie.

Cada indivíduo pode apresentar uma visão e uma percepção de cor e contrastes de maneira diferente do outro, o que pode dificultar a padronização e a diferenciação das características de uma imagem. Levando em consideração essas dificuldades, a melhor maneira de se obter resultados expressivos se passa pela calibração dos examinadores perante as amostras e a referência utilizada, minimizando, assim, a

curva de variações (MESTRE et al., 2012; STONA et al., 2012).

O coeficiente Kappa é um teste estatístico que mede a fiabilidade de uma classificação dita não direta, como quando utilizadas escalas de medida. Através da análise de estatísticas do coeficiente de concordância entre as respostas de um ou mais juízes em mais de uma análise dos dados, eliminando assim a probabilidade de resultados ao acaso. O valor de Kappa é o índice de concordância gerado após análise estatística, este pode variar de 0 a 1, o valor mínimo ou quanto mais perto dele, sugere um maior grau de concordância ao acaso, já o máximo significa o acordo perfeito entre os examinadores. (FONSECA; SILVA; SILVA, 2007; CERDA; VILLARROEL, 2008).

Como muitas vezes não é possível alcançar um grau de concordância tão elevado quanto 1, valores bases são levados em consideração para uma concordância quase perfeita, são eles os valores de Kappa acima de 0,8. Quando se obtém um grau de concordância que se encaixe dentro desses parâmetros a classificação feita e analisada se torna extremamente confiável, gerando um maior grau de significância à pesquisa (FONSECA; SILVA; SILVA, 2007).

Como realizado neste estudo, na análise perante o teste Kappa, alguns pressupostos foram levados em consideração, como: a independência das unidades em análise e as categorias das escalas, que foram consideradas de forma independentes (FONSECA; SILVA; SILVA, 2007; CERDA; VILLARROEL, 2008).

As variações nas escolhas dos níveis de radiopacidade podem estar ligadas à percepção de cor e contrastes de cada indivíduo, mesmo quando estão em mesmas condições ditas ideais para a visualização de uma imagem radiográfica. Ou até mesmo aos inúmeros pontos com diferentes radiolucidez na mesma amostra, mesmo quando todos os protocolos de manipulação e aglutinação são seguidos à risca (**Figura 2**).

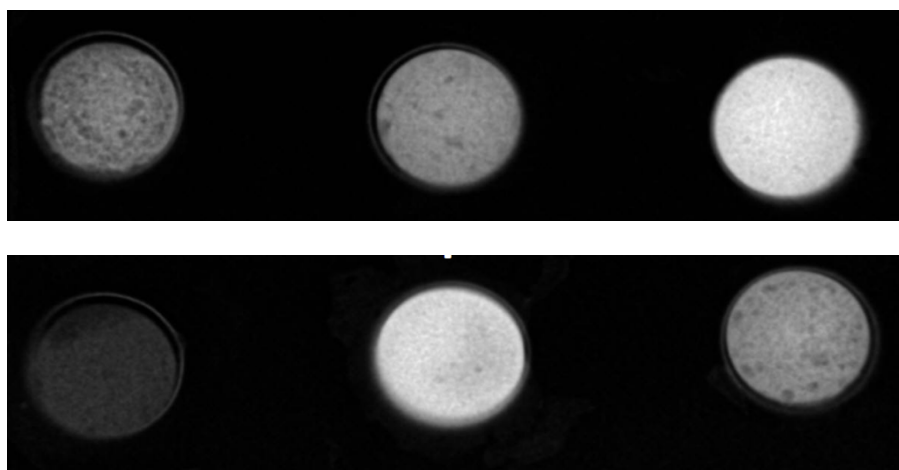


Figura 2 - Imagens da radiopacidade das amostras de cada um dos 6 grupos.

Fonte: Dados da pesquisa

Os CIVs convencionais são materiais que apresentam metais em sua composição, principalmente os derivados de sílica e alumínio. Esses materiais, além de compor as características físicas dos cimentos, apresentam uma função secundária de dar

radiopacidade aos materiais. Já outros compostos presentes no CIV, são os polímeros, que são muito radiolúcidos. Por tanto, seria difícil controlar a radiopacidade dos materiais sem alterar a concentração das substâncias, podendo assim, modificar as características físicas dos CIVs.

Por isso, radiopacificadores são adicionados na composição do material para dar melhor controle a essa propriedade, como o Bário ($Z=56$), Zinco ($Z=30$), Alumínio ($Z=13$), Estrôncio ($Z=38$), Silício ($Z=14$), Ítrio ($Z=39$), Itérbio ($Z=70$) ou Lantânio ($Z=57$) ou partículas vítreas específicas. Quanto maior o peso molecular ou a concentração da substância adicionada, maior é sua radiopacidade (MELO, 2007; MESTRE et al., 2012).

Diante da variedade de radiopacificadores que podem ser incorporados aos CIVs, cada marca apresenta concentrações e tipos de radiopacificadores diferentes o que pode explicar a variação nos contrastes de cada CIV (TSUG, 2009).

Com o intuito de normatizar os cimentos na formatação pó e líquido, a ISO por meio da normativa 9917-1 de 2007 trouxe as especificidades para os materiais e os métodos para avaliação dos mesmos. Tanto os de mistura manual como os automáticos. Passando desde a inspeção visual dos materiais até a avaliação da sua radiopacidade (ISO, 2007).

No quesito radiopacidade, a ISO 9917-1 de 2007 assegurou que para ser dito ideal um CIV deve apresentar radiopacidade equivalente a espessura de 3,5 a 4mm de alumínio, ou seja, apresentar um nível de radiopacidade aproximado ao esmalte dentário, que representa 4mm de alumínio (ISO, 2007; TSUG, 2009).

Analisando a radiopacidade das amostras de cada grupo de CIV, apenas os grupos 2 e 6, equivalentes aos CIVs longlass R® e Ketac™ Molar®, foram classificados como ideais perante ao quesito radiopacidade. Todos os outros quatro grupos compostos pelos ionômeros: Riva Self Cure®, Íon Z®, Vitro Molar® e Maxxion R® ficaram fora dos padrões propostos pela ISO.

Dentre os materiais pesquisados, o ionômero que apresentou maior nível de radiopacidade foi o Íon Z® o qual é composto no seu pó por pigmento de dióxido de titânio e óxido de ferro, cargas de vidro de cálcio, alumínio, zinco, flúor e silicato. Esse ionômero apresenta a maior quantidade de diferentes tipos de radiopacificadores, além de derivados metálicos de grande peso molecular e alta concentração. Características que justificam a sua alta radiopacidade variando de 7 a 8mm de alumínio, 3mm acima do ideal segundo a ISO.

O Vitro Molar® apresentou para ambos os examinadores radiopacidade equivalente a 2mm de alumínio. Em sua composição existe silicato de bário e de alumínio, ácido poliacrílico desidratado e óxido de Ferro. Apesar de conter três substâncias que concedem radiopacidade, suas concentrações juntas provavelmente não são suficientes para que o CIV seja dito como ideal pela ISO (GOES et al., 2015).

Com a maior variação dentre as escolhas de radiopacidade para suas amostras, por ambos os examinadores, com variação entre 5 a 7mm de alumínio, o ionômero

Maxxion R® apresenta em sua composição vidro de alumínio, flúor, silicato e fluoreto de cálcio. Sua composição individual não consta na bula do produto. Sua radiopacidade se dá apenas pelos derivados do alumínio e sílica em sua composição. Apesar de apresentarem elementos de baixo peso molecular entre os possíveis elementos radiopacificadores, a concentração dos metais presentes ou sua composição junto a outros elementos, fez com que sua radiopacidade fosse maior que a preconizada pela ISO. A variação na escolha da escala pelos examinadores, pode ser explicada pela grande variação de contraste apresentado nestas amostras (áreas de radiopacidade heterogêneas) (MESTRE et al., 2012; STONA et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2013).

Apesar de apresentarem elementos diferentes nas suas composições, o ionômero longlass R® (que contém ácido poliacrílico, fluorsilicato de sódio, cálcio, alumínio), e o ionômero Ketac™ Molar® (que contém vidro de flúor, silicato de alumínio, lantânio e cálcio na sua composição, este último apresentando o lantânio, radiopacificador com alto peso molecular apresentaram a melhor associação/concentração de compostos radiopacos, fazendo com que sejam classificados como ideais (GOES et al., 2015).

Já o Riva Self Cure® formado por fluoraminosilicato e ácido policarboxílico foi o ionômero com menor índice de radiopacidade, equivalendo apenas a 1mm de alumínio perante a escalada ISO. Uma justificativa pode ser a falta de radiopacificadores na sua composição. A falta dessas substâncias pode ser devido a possível interação ou modificação de outras características do ionômero (tempo de presa, solubilidade, liberação de flúor), fazendo com que seus fabricantes não os coloquem na composição deste CIV (MESTRE et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2013).

Apesar de possuírem a mesma finalidade restauradora, e dever seguir a mesmas normas para comercialização, fica claro, que os CIVs apresentam diferenças em suas composições, e que nem todos os materiais seguem a norma da ISO. A diferença na composição não pode ser justificativa para o não cumprimento da ISO, já que mesmo com composições diferentes é possível atender as características consideradas ideais dentro desta ISO, como se constata nos dois ionômeros com radiopacidade ideal longlass R® e Ketac™ Molar®.

5 | CONCLUSÃO

A radiopacidade é fundamental para o correto diagnóstico e acompanhamento de dentes restaurados, diante disso é necessário que os civs sigam as normatizações da ISO trazendo a qualidade aos produtos. A ISO 9917.1 2007 foi divulgada para normatizar e trazer características ideais aos CIVs, mesmo assim dos seis tipos estudados apenas dois foram classificados como ideais perante a normativa, longlass R® e Ketac™ Molar®. Os outros quatro apresentaram radiopacidade fora do ideal, Vitro Molar®, O Maxxion R®, Riva Self Cure®, esse último tendo a menor radiopacidade entre todos os grupos. O ionômero Íon Z® apresentou maior radiopacidade e apesar de não está classificado como ideal, seu nível de contraste facilita a diferenciação com

as demais estruturas dentárias. O profissional precisa estar atento quando da escolha dos materiais restauradores, pois é de extrema importância que o material atenda as Normas vigentes para a preservação dos elementos dentários e o correto diagnóstico da doença cárie.

REFERÊNCIAS

- BEZERRA, C. H. T. **Restauração Atraumática na Odontologia**: uma revisão de literatura. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba. Paraíba, 2014.
- BYRD, T. O. Preventing Advanced Carious Lesions with Caries Atraumatic Restorative Technique. **J. Evid. Based Dent. Pract.**, v. 16, n. suppl., p. 84-90, 2016.
- CASTRO, A.; FEIGAL, R. Microleakage of a new improved glass ionomer restorative material in primary and permanent teeth. **Pediatr. dent.**, v. 24, n. 1, p. 23-28, 2002.
- CASTRO, R. Y. D.; BRASILEIRO, C. B.; GIOVANNINI, J. F. B. G. Avaliação dos níveis de cinza de cimentos ionômero de vidro em imagens digitais indiretas. **Arq. odontol.**, v. 48, n. 2, p. 62-67, 2012.
- CERDA, J. L.; VILLARROEL, L. P. Evaluación de la concordância interobservador en investigación pediátrica: coeficiente de Kappa. **Rev. chil. pediatr.**, v. 79, n. 1, p. 54-58, 2008.
- ESPELID, I. et al. Radiopacity of restorations and detection of secondary caries. **Dent. mater.**, v. 7, n. 2, p.114-117, 1991.
- FONSECA, R.; SILVA, P.; SILVA, R. Acordo inter-juízes: O caso coeficiente kappa. **Lab. psic.**, v. 5, n. 1, p. 81-90, 2007.
- FRENCKEN, J. E. et al. An atraumatic restorative treatment (ART) technique: evaluation after one year. **Int. dent. j.**, v. 44, n. 5, p. 460-464, 1994.
- FRENCKEN, J. E. et al. Atraumatic restorative treatment (ART): rationale, technique, and development. **J. public health dent.**, v. 56, n. 3, p. 135-140, 1996.
- FRENCKEN, J. E. et al. The correct use of the ART Approach. **J. appl. oral sci.**, v. 18, n. 1, p. 1-4, 2010.
- GOES, M. F. et al. Solubilidade de cimentos de ionômero de vidro indicados para o Tratamento Restaurador Atraumático. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, v. 69, n. 3, p. 272-278, 2015.
- HESSE, D. et al. Atraumatic Restorative Treatment compared to the Hall Technique for occluso-proximal cavities in primary molars: study protocol for a randomized controlled trial. **BMC oral health**, v. 17, n. 169, p. 1-13, 2016.
- ISO. International Organization for Standardization. **Resolução 9917 nº 1/2007** - Glass Ionomer Cements materials. Disponível em: < <https://www.iso.org/standard/45818.html>>. Acesso em: 25 fev. 2017.
- LADEWING, N. M. et al. Efficacy of conventional treatment with composite resin and atraumatic restorative treatment in posterior primary teeth: study protocol for a randomized controlled trial. **BMJ Open.**, v.7, n. 7, p. 1-5, 2017.

- MANDARI, G. J.; FRENCKEN, J. E.; VAN'T HOF, M. A. Six-year success rates of occlusal amalgam and glass ionomer restorations placed using three minimal intervention approaches. **Caries res.**, v. 37, n. 4, p. 246-253, 2003.
- MELO, A. H. **Estudo Comparativo da Densidade Radiográfica de Diferentes Cimentos Odontológicos Restauradores à Base de Ionômero de Vidro**. 72 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação) – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás. Goiás, 2007.
- MESTRE, K. M. L. et al. A ausência de radiopacidade em alguns cimentos de ionômero de vidro. **Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent.**, v. 66, n. 1, p. 24-29, 2012.
- MICKENAUTSCH, S. High-viscosity glass-ionomer cements for direct posterior tooth restorations in permanent teeth: The evidence in brief. **J. dent.**, v. 55, n. 1, p. 121-123, 2016.
- NAVARRO, M. F. D. L. et al. Transferring ART research into education in Brazil. **J. appl. oral sci.**, v.17, n. suppl., p. 99-105, 2009.
- OLIVEIRA, P. H. C. et al. Avaliação da radiodensidade de ionômeros de vidro convencionais e modificados por resina. **RFO UPF.**, v. 18, n. 2, p. 170-174, 2013.
- PASQUALI, A. A. G.; MATSON, M. R.; RAITZ, R. Estudo comparativo da densidade radiográfica de cimentos resinosos. **Rev. odontol. UNICID.**, v. 21, n. 3, p. 239-243, 2009.
- POWERS, J.; WATAHA, J. C. **Dental Materials: properties and manipulation**. 10ed. Missouri: Mosby, 2012. 248 p.
- ROSSETI, P. et al. Correlation between margin fit and microleakage in complete crowns cemented with three luting agents. **J. appl. oral sci.**, v.16, n. 1, p. 64-69, 2008.
- STONA, P. et al. Radiopacities of Glass Ionomer Cements Measured with Direct Digital Radiographic System. **J. dent. child.**, v. 79, n. 2, p. 59-62, 2012.
- TEDESCO, T. K. et al. ART is an alternative for restoring occluso-proximal cavities in primary teeth: evidence from an updated systematic review and meta-analysis. **Int. J. Clin. Pediatr. Dent.**, v. 27, n. 3, p. 201-209, 2017.
- TSUG, T. Radiopacity of conventional, resin-modified glass ionomer, and resin-based luting materials. **J. oral sci.**, v. 51, n. 2, p. 223-230, 2009.
- VAN DIJKEN, J. W.; WING, K. R.; RUYTER, I. E. An evaluation of the radiopacity of composite restorative materials used in Class I and Class II cavities. **Acta odontol. scand.**, v. 47, n. 1, p. 401-407, 1989.
- VIERA, I. M. et al. The Glass Ionomer Cement in Dentistry. **Rev. Saúde.Com.**, v. 2, n. 1, p. 74-85, 2006.

ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DO COMPLEXO ÁCIDO 3,4-CINÂMICO/RUTÊNIO (II) [RU(3,4CIN) (DPPB)(BIPY)]PF₆] SOBRE CÉLULAS DERIVADAS DE CARCINOMA DE PULMÃO

Gabriel Soares Guerra

Autor Correspondente: Gabriel Soares Guerra,
e-mail: gabrielguerra1593@gmail.com, Instituto
de ciências biomédicas, Rua Gabriel Monteiro
da Silva, 714; Centro, Alfenas, MG, Brasil. CEP
37130-000.

RESUMO: Complexos metálicos têm sido estudados quanto seu potencial antitumoral, uma vez que a cisplatina e derivados contribuíram significativamente para melhorar as propostas terapêuticas no combate ao câncer. Porém, o uso dos compostos a base de platina é limitado, pois apresentam alta toxicidade e, comumente, as células tumorais desenvolvem resistência ao tratamento. Diante desse contexto, os complexos de rutênio representam uma alternativa promissora, sendo mais seletivos e, portanto, apresentando menor toxicidade às células saudáveis. O presente artigo apresenta os efeitos do complexo rutênio(II)/ácido cinâmico [Ru(cinamic)(dppb)(bipy)]PF₆ sobre células derivadas de câncer de pulmão (A549). Os resultados dos ensaios de MTS mostram que o complexo estudado reduziu significativamente a viabilidade celular em culturas A549 tratadas por 48 horas (IC₅₀ = 0.16 ± 0.06 μM), sendo também significativamente mais tóxico que a cisplatina (IC₅₀ = 24.70 ± 4.78 μM) de forma seletiva às células tumorais, além

de inibir drasticamente a capacidade das células em formar colônias, demonstrado por meio de ensaio clonogênico. Por meio de citometria de fluxo mostra-se que houve significativo aumento da população SubG1 após tratamento, a qual é corresponde a população de células mortas, também mostrando redução nas populações G1, S e G2/M. Conclui-se que o complexo de rutênio(II)/ácido cinâmico tem grande atividade citotóxica sobre células A549 e, portanto, suportam a continuidade do estudo quanto a elucidação dos mecanismos moleculares relacionados á ação do mesmo nas células tratadas.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de pulmão, Complexo de Rutênio.

ABSTRACT: Metallic complexes have been studied about their antitumor potential, since cisplatin and derivatives have contributed significantly to improve the therapeutical proposals against cancer. Still, the use of compounds based in platin is limited for presenting high toxicity and, generally, tumor cells develop resistance against the treatment. In this context, ruthenium complexes represent a promising alternative, since they are more selective and so, present lower toxicity on healthy cells. The present paper shows the effects of the complex ruthenium(II)/cinnamic acid [Ru(cinamic)(dppb)(bipy)]PF₆ against cells

derived from lung cancer (A549). The results of the MTS assays show that the present complex reduced significantly cell viability on A549 culture treated for 48 hours ($IC_{50} = 0.16 \pm 0.06 \mu\text{M}$), also being significantly more toxic than cisplatin ($IC_{50} = 24.70 \pm 4.78 \mu\text{M}$) selectively against tumor cells, along with inhibiting dramatically the cells capacity to grow colonies, showed by clonogenic assay. By flow cytometry it was observed significant increase of the SubG1 population after treatment, which corresponds to dead cells, it is also shown a reduction in the G1, S and G2/M populations. It is concluded that the ruthenium (II)/cinnamic acid complex has great cytotoxic activity against A549 cells and supports the continuity of the study about the elucidation of the molecular mechanisms related to its effects on the treated cells.

KEYWORDS: Lung Cancer, Ruthenium Complex.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a segunda maior causa de morte no Brasil, correspondendo a 16% do total de óbitos perdendo apenas para doenças cardiovasculares que correspondem a 29% (Schuwartsman et al., 2012), sendo o tabagismo isoladamente a principal causa desse câncer no mundo. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisas em Câncer (International Agency for Research on Cancer – IARC), sobem a 20 os tumores malignos associados com o tabagismo, incluindo o câncer de ovário e o de cólon. (Filho et al., 2010), segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) o carcinoma pulmonar é o mais comum de todos os tumores malignos no território nacional, sendo considerado atualmente a segunda maior causa de morte nos Estados Unidos. Estima-se ainda que o número de óbitos advindos de carcinoma pulmonar ultrapasse as doenças cardíacas nos próximos anos (Siegel et al., 2015).

Como mais de 85% dos pacientes com câncer de pulmão vem a óbito nos primeiros cinco anos após o diagnóstico, a importância deste ser feito no estágio inicial da doença deve ser evidenciada. Apesar do tratamento de escolha para carcinoma broncogênico ser a ressecção cirúrgica por ser a modalidade que oferece a maior chance de cura, infelizmente na maioria dos casos o diagnóstico é feito em uma fase tardia, onde o tumor já se espalhou para além dos limites de ressecabilidade. Desse modo, outras formas de tratamento como a quimioterapia tornam-se de grande importância para a diminuição da morbidade e prolongamento da sobrevida (Uehara et al., 1998), sendo importante ressaltar que em relação aos outros cânceres, têm havido poucas mudanças na sobrevida, a despeito de intensa investigação na detecção precoce e de novos métodos de terapia cirúrgica, radiação e novos fármacos (Mountain 1997).

A cisplatina foi introduzida em testes clínicos no início da década de 70 e os resultados demonstraram que essa droga era um dos mais eficazes agentes disponíveis para o tratamento do câncer. A interação da platina com o DNA pode ocorrer em qualquer posição onde exista um par de elétrons livres, contudo, os átomos de nitrogênio da molécula de DNA estão parcialmente bloqueados por estarem envolvidos em ligações

de hidrogênio intermoleculares. Apesar desta ligação parecer improvável, ela pode ocorrer, por exemplo, durante o processo de replicação e transcrição do DNA, onde as ligações de hidrogênio entre diferentes fitas do DNA são momentaneamente desfeitas permitindo a interação em posições antes bloqueadas pela configuração em dupla hélice (Fontes; Almeida., 1996).

A ligação da cisplatina com o DNA distorce sua estrutura, podendo causar interferência no funcionamento normal de eventos fisiológicos importantes da célula como replicação e transcrição do DNA, em que qualquer modificação é extremamente citotóxica. Adutos de Cisplatina-DNA porém são reparados nas células primariamente pela via de excisão de nucleotídeos (NER), um processo que envolve diversas proteínas e é usado para reparar várias lesões no DNA incluindo danos causados por radiação UV (Chu et al., 1994). Células deficientes em mecanismos de reparo são muito mais sensíveis à cisplatina que células proficientes, demonstrando assim a atividade potencial da cisplatina em células tumorais que, em muitos casos, carecem de reparos eficiente no DNA (Jamieson; Lippard.,1999). Evidências comprovam também que a cisplatina induz as células a entrarem no processo de morte celular expondo assim o principal mecanismo pelo qual o tratamento mata a célula tumoral (Sorenson; Eastman, 1988).

Como a maioria dos quimioterápicos, a cisplatina possui vários efeitos indesejados, destacando-se a toxicidade renal, que foi considerada dose limitante, a toxicidade gastrointestinal e a neurotoxicidade. As manifestações de toxicidade renal, decorrentes da administração de doses baixas, são comumente brandas e reversíveis, já a toxicidade gastrointestinal manifesta-se através de náuseas e vômitos intensos tornando difícil o manejo terapêutico. A neurotoxicidade manifesta-se principalmente através da neuropatia periférica, embora seja geralmente de baixa intensidade e raramente limita o uso da droga. A ototoxicidade apresenta-se como perda parcial da capacidade auditiva principalmente em altas frequências e, por ser irreversível, indica que o uso de cisplatina deve ser interrompido. (Fontes; Almeida., et al 1996).

Uma grande variedade de metais e semi-metais tem sido investigados quanto a sua eficiência em termos de atividade antitumoral (Çesme 2015) e dentre eles o rutênio tem atraído um interesse particular principalmente pela possibilidade de formação de complexos com diversos tipos de moléculas orgânicas e inorgânicas (Li et al., 2014) e por driblar efeitos adversos causados pela cisplatina, que ainda é o mais proeminente dentre os complexos metálicos usados no tratamento antitumoral. Metodologias recentes cada vez mais modernas de isolamento e identificação de novos compostos têm propiciado aumento no número de novas estruturas químicas bioativas, metálicas ou não, para inúmeras indicações terapêuticas (Brandão 2010). Com o aprimoramento da metodologia de cultura de células foi possível o desenvolvimento de diversas linhagens celulares oriundas de tumores humanos, que possibilitaram o desenvolvimento de triagem *in vitro*. Atualmente os métodos que utilizam-se da cultura de células tumorais humanas são os mais utilizados para a descoberta e desenvolvimento de novos

agentes com potencial terapêutico (Carvalho 2006).

Os metais têm um lugar estimado na química medicinal, em particular metais de transição por sua capacidade de formar complexos em que um átomo metálico central é ligado a uma gama de moléculas ou ânions. Diversas drogas como a própria cisplatina fazem uso dessa característica, em particular pela interação desse complexo com o DNA (Çesme et al., 2015). Neste contexto, nos últimos anos o estudo acerca do rutênio tem crescido sem precedentes. Complexos de rutênio tem sido usados nas mais diversas áreas como biologia, medicina, biotecnologia e nanociência. Ambos os seus estados de oxidação Ru(II) e Ru(III) acomodam seis configurações octaédricas em que os ligantes axiais ajudam a refinar as propriedades estéricas e eletrônicas dos complexos (Dragutan, Dragutan, Demonceau 2015).

Atualmente o rutênio é considerado entre uma das mais promissoras alternativas aos compostos de platina. Ambos Ru(II) e Ru(III) são estáveis em soluções fisiológicas, sendo os complexos de rutênio geralmente classificados como pro-fármacos ativáveis por oxi-redução (Lippard; Graf, 2012; Lee et al., 2014). Dentre outras características, é investigado que os compostos de rutênio têm a capacidade de mimetizar o ferro, usando assim o transporte natural de ferro, realizado pelas transferrinas, para serem incorporados para dentro das células, resultando em uma menor toxicidade (Antonarakis, Emadi., 2010). Dois complexos de rutênio passaram por testes clínicos, NAMI-A e KP1019. NAMI-A é capaz não só de prevenir a formação de metástase mas também inibir o crescimento do tumor. Após resultados pré-clínicos satisfatórios em murinos acometidos por câncer de pulmão, NAMI-A foi o primeiro fármaco a base de rutênio a atingir testes clínicos, sendo usada em teste de fase I em pacientes com diferentes tipos de tumores sólidos em metástase. KP1019, ativa contra tumores primários nos quais causa apoptose, foi o segundo fármaco baseado em rutênio a atingir testes clínicos, sendo testado em pacientes com diversos tumores sólidos como melanoma e colo-retal, obtendo-se resultados promissores. (Antonarakis, Emadi., 2010).

Investigações intensas se fazem na escolha das moléculas orgânicas que se ligarão ao rutênio para obtenção de um complexo com maior efetividade no combate ao câncer e testes se utilizando de diversos ligantes podem ser encontrados na literatura, Fontana et. al. (2011) Descreve testes *in vitro* de rutênio complexado a açúcares, que apesar de apresentarem baixa citotoxicidade direta mostraram atividade anti-invasiva em células de melanoma. Outra abordagem é utilizar rutênio complexado á anéis puliaromáticos como descrito por Miserachs et. al., (2015) em que cinco compostos foram sintetizados, e um deles, Ru-fenantronina5,6diona, se mostrou mais citotóxico que a cisplatina.

Rutênio complexado à β -carbolina pôde induzir a ativação da via das caspases (sobretudo caspases 7/3 e caspase 9 induzindo a apoptose em células HeLa no estudo de Chen et al (2013) mostrando a ativade desse complexo nos mecanismos de regulação da morte programada. Mondelli et. al (2014) testou um complexo de rutêno

e pirimidina, Ru(II)/4,6dimetil-2-mercaptopirimidina, em ensaios citotóxicos utilizando também a linhagem HeLa na qual este se mostrou moderadamente citotóxico, já em linhagem U251 não houve caráter citotóxico e por fim na linhagem MDA-MB-231, contra a qual se mostrou extremamente citotóxico. Li et. al. (2015) por sua vez descreveu testes utilizando Rutênio complexado a polipirina, se mostrando altamente citotóxico contra a linhagem BEL-7402.

Alguns complexos de rutênio já foram caracterizados especificamente em linhagens de carcinoma pulmonar. Complexos como rutênio (II) conjugado a fenantrolina e rutênio (III) conjugado a aminoácidos ferrocênicos em associação com base de Mannich foram usados por Ramadevi et al (2015) em testes citotóxicos como MTT na linhagem A549 de carcinoma de pulmão na qual demonstrou acentuamento da morte celular. Correa et. al. (2015) descreve um complexo de rutênio e tiouréia usado também contra a linhagem A549 de carcinoma de pulmão obtendo citotoxicidade aceitável quando comparados ao controle usando cisplatina. Lai et al (2015) descreve a síntese de um complexo de rutênio (II) associado à polipiridina, o qual após testes *in vitro* diminuiu a viabilidade celular em várias linhagens celulares, entre elas a A549.

O ácido cinâmico, molécula escolhida para compor o complexo de rutênio no presente estudo, também pode ser chamado de ácido 3-fenil-2-propenóico consistindo de um ácido graxo aromático natural encontrado em folhas de coca e óleos de canela. Pertence ao grupo das auxinas, hormônios vegetais responsáveis pela regulação do crescimento e diferenciação celular (Liu et al., 1995). Na literatura existem trabalhos que descrevem a atividade antiproliferativa do ácido cinâmico, porém por mecanismos pouco conhecidos na inibição do crescimento tumoral (Liu et al., 1995). Foi também demonstrado que o ácido cinâmico tem a capacidade de reduzir a quantidade de AMP cíclico em células de carcinoma de próstata (Bang et al., 1994). Em linhagens de melanoma, o ácido cinâmico foi capaz de aumentar a produção de melanina e reduzir a capacidade invasiva (Li et al., 1995).

O uso conjunto do ácido cinâmico, uma substância natural com propriedade antiproliferativa já demonstrada, em combinação com o rutênio pode significar uma nova estrutura molecular com atividade antitumoral promissora contra o câncer de pulmão. No presente trabalho foi estudado o efeito de um complexo composto por rutênio e ácido cinâmico (ácido 3,4 cinâmico/Rutênio II), sobre a proliferação de células derivadas de carcinoma pulmonar humano. Por meio dos resultados, contribui-se para o entendimento da ação do rutênio e do ácido cinâmico em conjunto no comportamento proliferativo e na indução da morte celular dessa linhagem, demonstrando um método alternativo de tratamento quimioterápico que não o convencional utilizando a cisplatina.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Linhagem celular e condições de cultivo

Foi utilizada neste estudo a linhagem A549 derivado de carcinoma pulmonar humano obtida junto ao banco de células do Rio de Janeiro. As células foram mantidas em meio de cultura DMEM (*Dulbeccos Modified Eagle Medium*) suplementado com 10% de Soro Fetal Bovino (SFB) em atmosfera e temperatura controlada a 37°C e 5% de CO₂.

2.2 Esquema de tratamento

Após a adesão celular (24 horas), as culturas foram tratadas com o complexo [Ru(3,4cin)(dppb)(bipy)]PF₆, denominado CINAM neste estudo. O complexo CINAM foi solubilizado em DMSO e mantido a -20°C em solução estoque de 20mM. A concentração final de DMSO utilizado nos ensaios não ultrapassou 0,1%. As células foram cultivadas em placas de Petri (24 e 96 poços), em diferentes densidades e tempos de tratamento em acordo com a abordagem experimental utilizada.

2.3 Viabilidade celular

2.3.1 Ensaio de MTS

Para avaliar o efeito do tratamento sobre a viabilidade celular foi utilizado o ensaio colorimétrico de MTS (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio); (Promega Corporation, Madison, WI, USA), descrito por Cori et. al. (1991). Este ensaio é baseado na conversão enzimática (desidrogenases) do sal tetrazólio em formazano, o qual absorve luz a 490 nanômetro (nm). A taxa de absorbância é diretamente proporcional ao número de células vivas. Os valores de absorbância obtidos nas amostras tratadas foram comparados com os valores de absorbância das amostras que não foram expostas ao tratamento. As células foram inoculadas em placas de 96 poços na densidade de 5x10³ células por poço. Após aderência (24h) as células foram tratadas por 24 e 48 horas em diferentes concentrações do complexo CINAM (1,25, 2,5, 5,0, 10,0 e 20,0 μM). O valor de foi calculado através do programa GraphPad Prism® (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

2.3.2 Ensaio de Exclusão com Azul de Tripano

As células foram plaqueadas na densidade de 5x10⁴ células por poço em placas de cultura de 24 poços. Após adesão (24h) foi realizado tratamento com CINAM nas concentrações de 2μM e 4μM durante 24, 48 e 72 horas. Nos dias de interesse, as células foram contadas em hemocitômetro na presença do corante azul de tripano

(0,4%). O experimento foi realizado em triplicata e os resultados apresentados correspondem a média \pm DP de dois experimentos independentes.

2.4 Ensaio de Capacidade Clonogênica

Células em baixa densidade (500 células por poço) foram semeadas em placas de 35mm, de forma que 24h após o plaqueamento as culturas exibissem células aderidas, porém isoladas. Posteriormente, as células foram tratadas por 24 horas com 2,0 e 4,0 μ M de CINAM e mantidas em meio fresco por 15 dias em estufa a 37°C, contendo 5% de CO₂. Após o período de incubação as células foram lavadas com PBSA e fixadas por 30 minutos com Metanol P.A (Sigma Aldrich LTDA, Brasil). Após secagem foram coradas com solução Giemsa 1:4 (Sigma Aldrich LTDA, Brasil) por 5 minutos, depois lavadas com água destilada. A contagem do número de colônias foi realizada com auxílio de lupa. O experimento foi realizado em triplicata e os resultados apresentados correspondem a média \pm DP.

2.5 Quantificação de DNA para análise de progressão do ciclo celular

Células foram semeadas em placas de 24 poços (densidade 5x10⁴ células/poço) e após aderência (24h) foram tratadas com 2,0 e 4,0 μ M de CINAM por 24 e 48 horas. Após tratamento, as células foram coletadas por digestão enzimática (*Trypsin-EDTA solution*/Sigma Aldrich LTDA, Brasil) e transferidas para tubos de 50mL. O precipitado de células foi obtido por centrifugação (5 minutos a 1000 rpm). Na sequência as células foram fixadas com etanol gelado (75% em PBSA-Salina fosfato tamponada) por 30 minutos. Após nova centrifugação, as células foram coradas por 25 minutos em uma solução contendo PBSA, RNase (10 mg/mL) e Iodeto de Propídio (30 mg/mL)(Guava Technologies-Merck Millipore). As amostras foram analisadas por citometria de fluxo (Guava Mini EasyCyte, 8HT) utilizando-se o software GuavaSoft 2.7.

2.6 Análise estatística

Os dados quantitativos são apresentados como a média \pm desvio padrão (DP). Os dados foram submetidos à análise de variância one-way ANOVA, seguido pelo pós-teste de comparações múltiplas de Tukey usando o software GraphPad Prism® (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Presente trabalho iniciou-se investigando a viabilidade celular da linhagem A549 de carcinoma de pulmão frente o tratamento com o composto [Ru(3,4cin)(dppb)(bipy)]PF₆, denominado CINAM. A figura 1 apresenta que a redução da viabilidade celular desencadeada pelo complexo CINAM foi concentração e tempo dependente, ou seja, aumentando-se a concentração e prolongando-se o tempo entre a leitura

e o tratamento a viabilidade decaiu. Uma resposta semelhante foi observada por Ramadevi et al. (2015) em que após tratamento da linhagem A594 com um complexo de rutênio ligado a ferrocenos a viabilidade celular teve também um comportamento de dependência em relação à concentração. Lai et al. (2015) utilizou-se da mesma linhagem tratada com rutênio complexado a polipiridinas, e, em seus resultados, foi evidenciado que o percentual de células viáveis diminuiu a medida que maiores concentrações do complexo são utilizadas.

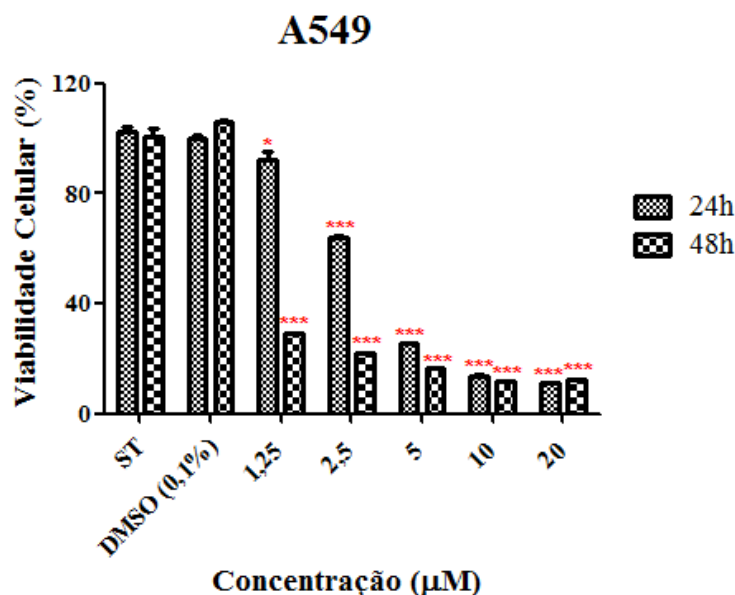


Figura 1. Viabilidade celular determinada por MTS em culturas A549 (carcinoma de pulmão humano). Após tratamento com CINAM em diferentes concentrações (μM) por 24 e 48 horas. Os valores de viabilidade celular representados no gráfico referem-se à média das triplicatas obtidas a partir de 2 experimentos independentes. A barra de erros representa o desvio padrão. (ST: sem tratamento DMSO: veículo). *** $p < 0,001$ e * $p < 0,05$ de acordo com a análise de variância ANOVA e pós-teste de Tukey.

Com auxílio do software GraphPad Prism® (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) o valor de IC_{50} em μM foi calculado. Comparando com os valores de IC_{50} dos precursores do complexo completo (CB e Ac. 3,4-Cinâmico) é possível observar que os componentes do complexo CINAM sozinhos não desempenham atividade citotóxica relevante. Ao comparar-se também o IC_{50} do CINAM frente ao controle positivo de Cisplatina (CIS*) observa-se um valor numérico significativamente menor tanto em 24 quanto em 48 horas de tratamento, o que corrobora para o fato de que o CINAM se mostra mais citotóxico que a cisplatina *in vitro* como mostra a tabela 1.

Composto	24h	48h
CINAM	3.31 ± 0.16	0.16 ± 0.6
Ácido 3,4 cinâmico	n.d	>100
CB	n.d	>100
CIS*	61.84 ± 7.75	24.70 ± 4.78

Tabela 1. Valores de IC_{50} obtidos pelo software GraphPad Prism determinados a partir dos

resultados do ensaio de MTS após 24 e 48 horas de tratamento com CINAM, precursores de sua síntese (CB e Ac. 3,4-Cinâmico) e Cisplatina (CIS*), n.d não determinado.

O índice de seletividade (IS) em relação a linhagem não tumoral também foi calculado e é apresentado na tabela 2. Quando plotados os valores de IC_{50} após 48 horas de tratamento nas linhagens A549 e CCD-1029Sk (fibroblástica), O complexo CINAM obteve valor 30 de IS se mostrando assim significativamente mais seletivo para as células tumorais que a Cisplatina (CIS*), que obteve 3,15 de IS *in vitro*.

Composto	Linhagem A549	CCD-1029Sk	IS
CINAM	0.16 ± 0.06	4.80 ± 0.29	30
CIS*	24.70 ± 4.78	77.71 ± 8.22	3,15

Tabela 2: Índices de seletividade do complexo CINAM e da Cisplatina (CIS*) em linhagem tumoral (A549) e não tumoral (CCD-1029Sk) calculado por meio dos valores de IC_{50} após o tratamento das duas linhagens no ensaio de MTS.

Os resultados do ensaio de exclusão com azul de tripano são apresentados na figura 2. Quando f tratadas com CINAM na concentração 2 μ M houve redução acentuada do número de células viáveis nas culturas em todos os tempos de tratamento avaliados, foi possível observar também um aumento do número de células mortas. Já nas culturas tratadas na concentração de 4 μ M, o número de células mortas correspondiam a 72%, 84% e 94% do total de células contadas, após 24, 48 e 72 horas, respectivamente. O complexo CINAM mostrou assim um caráter mais citotóxico que antiproliferativo nesse ensaio causando a permeabilização da membrana plasmática e consequentemente a morte celular. Fontana et al. (2011) realizou ensaio de exclusão de tripano frente o tratamento de células da linhagem A375 de melanoma em contato com rutênio complexado a derivados de açúcares e apresentou em seus resultados inibição de crescimento celular assim como o obtido no presente trabalho.

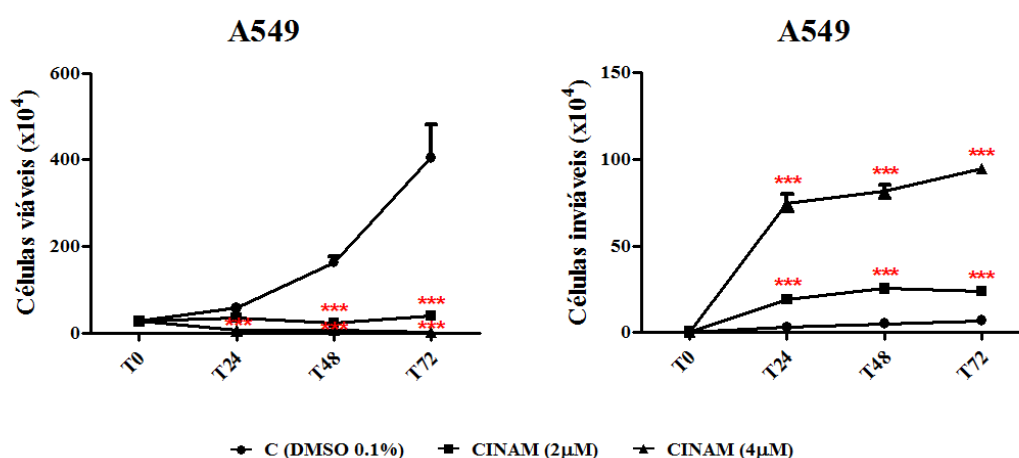


Figura 2. Viabilidade celular determinada pelo ensaio de exclusão com azul de tripano nos tempos 0, 24, 48 e 72 horas após o tratamento da linhagem A549 com o composto CINAM em concentração de 2 μ M (quadrados) e 4 μ M (triângulos) e apenas o veículo do mesmo (C, mostrado em círculos) composto de DMSO 0,1%. O experimento foi realizado em triplicata. *** $p < 0,001$ e * $p < 0,05$ de acordo com a análise de variância ANOVA e pós-teste de Tukey.

Considerando os dados prévios objetivou-se avaliar a capacidade de CINAM em inibir a proliferação de células A549 por períodos prolongados, e para isso foram realizados ensaios de capacidade clonogênica. O número de colônias obtidas nos tratamentos controle DMSO 0,1% e CINAM nas concentrações de 2 μ M e 4 μ M, além de fotografia do aspecto de visual de uma das placas de cada condição de tratamento são apresentados nas Figura 3 e 4. No tratamento de concentração 2 μ M houve 94% de inibição na formação de colônias ao passo que com 4 μ M a inibição foi total, não havendo qualquer colônia visível na placa tratada. O ensaio mostra portanto um efeito prolongado do CINAM nas células, que não conseguem reparar os danos causados pelo mesmo resultando em um número de reduzido ou nulo de colônias contabilizadas 15 dias após o tratamento. Sendo assim, o complexo CINAM além citotóxico apresenta caráter antiproliferativo, contendo o crescimento da população celular de A549 após tratamento em diferentes concentrações.

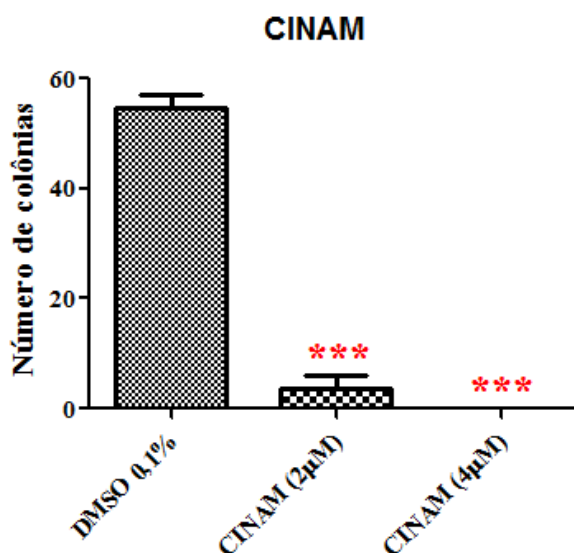


Figura 3. Ensaio de capacidade clonogênica 15 dias após o tratamento com CINAM em concentrações 2 μ M, 4 μ M e DMSO 0.1% . Os números de colônias representados no gráfico referem-se à média do experimento realizado em triplicata e a barra de erros representa o desvio padrão. *** p <0,001 de acordo com a análise de variância ANOVA e pós-teste de Tukey.

É importante ressaltar que, quando tratadas com a concentração de 4 μ M, as placas não apresentaram qualquer formação de colônias em nenhuma das triplicatas, uma delas mostrada na Figura 4 (C).

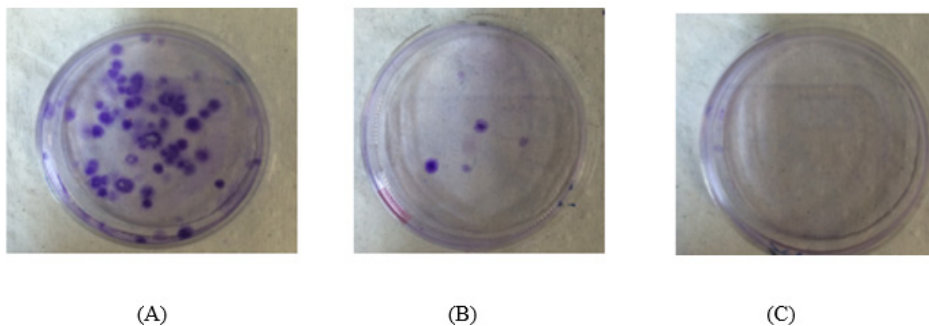


Figura 4. Fotografia das placas de células 15 dias após o tratamento com respectivamente (A) DMSO 0.1%; (B) CINAM 2 μ M; (C) CINAM 4 μ M.

Nos presente estudo, também foi realizada análise das diferentes populações distribuídas nas diferentes fases do ciclo celular. De acordo com os resultados obtidos por citometria de fluxo, apresentados na figura 5, houve aumento significativo de células na população SubG1 quando as culturas foram tratadas nas concentrações 2 μ M e 4 μ M do complexo CINAM por 24 horas. O mesmo perfil de distribuição foi verificado quando as culturas foram tratadas por 48 horas. O acúmulo de células em SubG1 é um indicativo de citotoxicidade, uma vez que essa população é constituída por células com fragmentação do DNA característica de morte celular (Soares et al 2013). Resultado semelhante de número significativo de células na região SubG1 do ciclo celular foi também apresentado por Li et al (2014) após tratamento da linhagem A549 com rutênio complexado a moléculas de polipiridina.

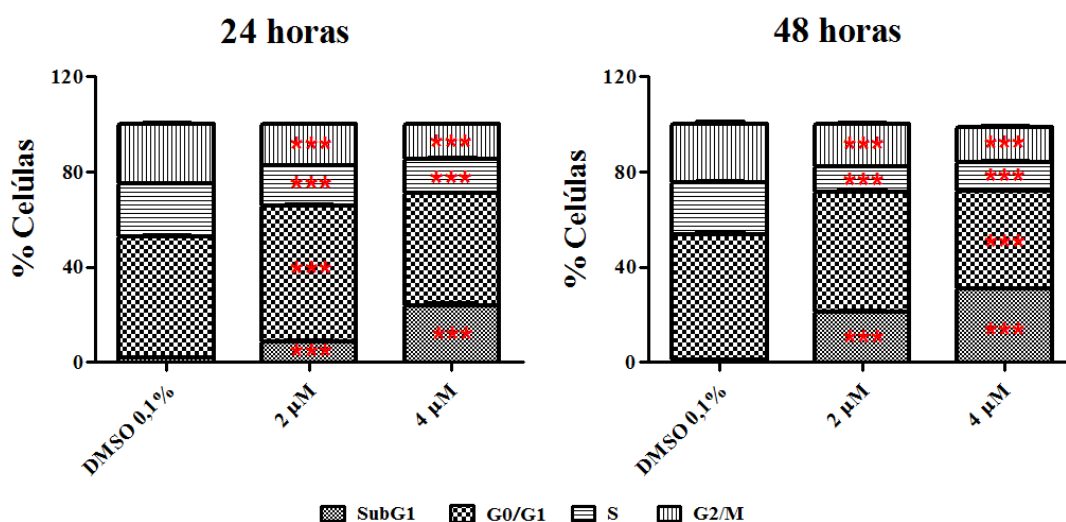


Figura 5. Análise de progressão do ciclo celular da linhagem A549 tratada com o complexo CINAM nas concentrações 2 μ M e 4 μ M após 24 e 48 horas de tratamento além de tratamento com controle DMSO 0,1%. *** p <0,001 de acordo com a análise de variância ANOVA e pós-teste de Tukey.

4 | CONCLUSÃO

A busca por compostos igualmente ou mais citotóxicos que a cisplatina porém com maior seletividades às células tumorais é de extrema importância para a medicina atual visto a grande quantidade de efeitos adversos que esse quimioterápico causa ao organismo do paciente em tratamento contra o câncer (Uehara 1998). O Composto CINAM, como demonstrado nos resultados apresentados, se mostrou positivo quanto ao seu efeito citotóxico nas células tratadas, provocando aumento do número de inviáveis após o tratamento. Houve notável seletividade em relação tratamento com células não tumorais, que pôde ser observado pelo elevado valor de IS em relação á cisplatina. O composto apresentou também um caráter antiproliferativo, diminuindo

drasticamente o número de colônias contabilizadas após o tratamento em diferentes concentrações.

Estudos futuros com o CINAM poderão tentar explicar exatamente os mecanismos moleculares envolvidos com os efeitos antiproliferativo e citotóxico do mesmo observados no presente estudo, além da fragmentação de DNA obtida por meio do tratamento com CINAM, que pode ser um indício de indução de morte celular programada.

REFERÊNCIAS

ANTONARAKIS, E. S.; EMADI, A. Ruthenium based chemotherapeutics: Are they ready for Prime time? *Chemother Pharmacol* (2010) 66:1. p. 1-9. Doi: 10.1007/s00280-010-1293-1, 2010.

BANG, Y. J. et al. **Terminal neuroendocrine differentiation in human prostate carcinoma cells in response to increased intracellular cAMP**. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 91 p. 5330-5334, 1994.

BRANDÃO, H. N. **Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas**. *Química Nova*, vol. 33, n. 6, p. 1359-1369, 2010.

CARVALHO J. E. **Atividade Antiulcerogênica e Anticâncer de Produtos Naturais e de Síntese**. *Multiciência*, vol. 7, p. 1-18, 2006.

ÇESME M. et al. **New metal based drugs: Spectral, electrochemical, DNA-binding, surface morphology and anticancer activity properties**. *Spectrochimica Acta part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 135, p. 887 – 906, 2015.

CHEN, Y. et al. **A Ruthenium(II) β Carboline complex induced p53 mediated apoptosis in cancer cells**. *Biochimie*, vol. 95, p. 2050-2059, 2013.

CHU, G. **Cellular responses to cisplatin** *J. Biol. Chem.* Vol. 269, p. 787-790, 1994.

CORREIA, R. S. **Ru(II) based complexes with N-(-acyl)-N',N'-(disubstitued) thiourea ligands: Synthesis, characterization, BSA and DNA binding studies of new cytotoxic agents against lung and prostate tumor cells**. *Journal of inorganic biochemistry*, vol. 150 p. 63-71, 2015.

DRAGUTAN, I; DRAGUTAN, V; DEMONCEAU, A. **Editorial of Special Issue Ruthenium Complex: The Expanding Chemistry of the Ruthenium Complexes**. *Molecules*, vol. 20, p. 244-274, 2015.

FILHO, V. W. et al. **Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas**. *Rev Bras Epidemiol*. vol. 13, n. 2, p. 175-187, 2010.

FONTANA, G. et al. **Synthesis, chemical characterization and preliminary in vitro antitumor activity evaluation of new Ru(II) complexes with sugar derivates**. *Polyhedron*, vol. 30, p. 1671-1679, 2011.

FONTES A. P. S, ALMEIDA S. G. **Compostos de platina em quimioterapia do câncer**. *Química nova*, vol. 20 n. 4, p. 398-406, 1996.

JAMIESON, E. R.; LIPPARD S. J. **Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin–DNA Adducts**. *Chem. Rev.* vol. 99 p. 2467–2498, 1999.

LAI, S. H. et al. **Cytotoxic activity, DNA damage, cellular uptake, apoptosis and western blot analysis of Ru(II) polypyridyl complex against human lung decarcinoma A549 cells**. *Journal of*

inorganic biochemistry, n. 152, p. 1-9, 2015.

LEE, H.Z.S. et al. **Oxidative sequence of a ruthenocene-based anticancer drug candidate in a basic environment.** Organometallics, vol. 33, p. 4904-4946, 2014.

LI, W. et al. **Ruthenium (II) complexes: DNA binding, cytotoxicity, apoptosis, cellular localization, cell cycle arrest, reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential and western blot analysis.** Journal of photochemistry and photobiology B: Biology, n. 2. p. 94-104, 2014.

LI W. et al. **Anticancer activity studies of a Ruthenium(II) polypyridyl complex against human hepatocellular (BEL-7402) cells.** Spectrochimica Acta A, vol. 150, p. 127-134, 2015.

LIPPARD, S.J. ;GRAF , N. **Redox activation of metal-based prodrugs as a strategy for drug delivery.** Adv. Drug Deliv. Vol. 64, p. 993–1004, 2012.

LIU, L. et al. **Cinnamic acid: A natural product with potential use in cancer intervention.** Int J of Cancer, vol. 62 n. 3, p. 355-350, 1995.

MISERACHS, H. G. et al. **Antitumor and Antiparasitic activity of novel ruthenium compounds with polycyclic aromatic compounds.** Journal of inorganic biochemistry, n. 150, p. 38-47, 2015.

MONDELLI, M. A. et al. **Ruthenium(II)4,6/dimethyl-2-mercaptopyrimidine complexes: Synthesis, characterization, X-ray structures and in vitro cytotoxic activities in cancer cell lines.** Polyhedron, vol. 68, p. 312-314, 2014.

MOUNTAIN C. F. **A new international staging system for lung cancer.** Chest, vol. 111, p. 1718-1723, 1997.

RAMADEVI, P. et al. **Ruthenium complexes of ferrocene mannich bases: DNA/BSA interactions and cytotoxicity against A549 cell line.** Journal of photochemistry and photobiology, vol. 305. p. 1-10, 2015.

SCHWARTSMANN, G. et al **Câncer de pulmão no Brasil: Análise em um contexto internacional.** Onco 12.4 p. 22-26, 2012.

SIEGEL, R. L. et al. **Cancer Statistics, 2015.** CA Cancer J Clin, vol. 65, p. 5-29, 2015.

SOARES , N. C. P. et al **Licopeno induz parada de ciclo celular e apoptose em linhagem humana de cancer de colon.** Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador, v.12, n.2, p.143-148, 2013.

SORENSEN, C. M.; EASTMAN, A. Mechanism of cis-diamminedichloroplatinum(II)-induced cytotoxicity: role of G2 arrest and DNA double-strand breaks. Cancer Res, vol. 48, p. 4484-4488, 1988.

UEHARA, C.; JAMNIK, S.; SANTORO, I. L. **Câncer de pulmão.** Medicina, Ribeirão Preto. v. 31, p. 266-276, 1998.

CORY, A. H. et al. **Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth assays in culture.** Cancer Commun, , v. 3, p. 207-212, 1991.

ATIVIDADE CITOTÓXICA E ANTITUMORAL DO COMPLEXO METÁLICO DE COBRE (II) [Cu(PHEN)₂](ClO₄)₂

Fernanda Cardoso da Silva

Universidade Federal de Uberlândia
Patos de Minas - MG

Françoise Vasconcelos Botelho

Universidade Federal de Uberlândia
Uberlândia - MG

Suelen Fernandes Silva

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Filho
Araraquara-SP

Pedro Henrique Alves Machado

Universidade Federal de Uberlândia
Uberlândia - MG

Lorena Polloni

Universidade Federal de Uberlândia
Uberlândia - MG

Elene Cristina Pereira Maia

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte - MG

Priscila Pereira Silva Caldeira

Centro Federal de Educação Tecnológica de
Minas Gerais
Belo Horizonte - MG

Robson José de Oliveira Júnior

Universidade Federal de Uberlândia
Uberlândia - MG

e alta seletividade tem sido bastante promissora para o tratamento do câncer. Isso se deve ao fato de que esses complexos possuem capacidade de clivagem de DNA comprovada, tendo como um dos mecanismos a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Baseado nisso, o trabalho foi desenvolvido com intuito de avaliar a atividade citotóxica e antitumoral do complexo metálico de cobre (II) [Cu(Phen)₂](ClO₄)₂ *in vitro* e seu mecanismo de ação. Utilizamos a linhagem celular imortalizada de macrófagos (Raw 264.7) e a linhagem celular de adenocarcinoma murino de Ehrlich, que foram cultivadas, plaqueadas e posteriormente tratadas com concentrações variadas do complexo metálico (25 µM; 10 µM; 1 µM; 0,25 µM; e 0,125 µM e 0,05 µM) e em um dos experimentos adicionamos também n-acetilcisteína (NAC), um agente antioxidante. Foram realizados ensaios de citotoxicidade pelo método de redução da resazurina para determinar a citotoxicidade e atividade antitumoral. Os resultados obtidos durante os experimentos indicaram uma alta citotoxicidade do composto metálico, sendo dose-dependente e a presença do NAC aumentou cerca de 55% da IC₅₀ na linhagem não tumoral. Porém, nas análises de atividade antitumoral o NAC não foi satisfatório para aumentar o IC₅₀ em linhagem tumoral. Portanto, acreditamos que esse complexo possui atividade citotóxica devido à produção de EROs, e mais pesquisas voltadas

RESUMO: A utilização de complexos metálicos derivados de cobre com propriedade antitumoral

para sua ação como agente antitumoral para outros tipos de cânceres são necessárias.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer. Complexos metálicos de cobre. Atividade citotóxica. Quimioterapia.

ABSTRACT: The use of metal complexes derived from copper with antitumor properties and high selectivity has been very promising for the treatment of cancer. This is due to the fact that these complexes exhibit DNA cleavage capacity, supposedly related to the production of reactive oxygen species (ROS). Based on this, the work was carried out to evaluate the cytotoxic and antitumor activity of the metal complex of copper (II) [Cu (Phen)₂] (ClO₄)₂ in vitro and its mechanism of action. The immortalized macrophage cell line (Raw 264.7) and the Ehrlich murine adenocarcinoma cell line were used, which were cultured, plated and subsequently treated with varying concentrations of the metal complex (25 μM, 10 μM, 1 μM, 0, 25 μM, and 0.125 μM and 0.05 μM) and in one experiment n-acetylcysteine (NAC), an antioxidant agent, was also added. Cytotoxicity assays were performed by the resazurin reduction method to determine cytotoxicity and antitumor activity. The results obtained during the experiments indicated a high cytotoxicity of the metal compound, being dose-dependent and the presence of the NAC increased about 55% of the IC₅₀ in the non-tumoral lineage. However, in the analyzes of antitumor activity the NAC was not efficient to increase the IC₅₀ in tumoral lineage. Therefore, it is believed that this complex has cytotoxic activity due to the production of ROS, and it is necessary to investigate its action as an antitumor agent for other types of cancers.

KEYWORDS: Cancer. Metallic complexes made of copper. Cytotoxic activity. Chemotherapy.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Conceitos de câncer e dados importantes

O câncer não é uma doença da atualidade, pois foram encontrados vestígios da doença há 3 mil anos antes de Cristo em múmias egípcias. Sendo que o primeiro a utilizar a palavra câncer (do grego karkinos: caranguejo, devido à semelhança entre as pernas do caranguejo e a característica do tumor de se infiltrar nos tecidos sadios) foi Hipócrates (460 aC-377 aC), o pai da medicina (INCA,2012).

Primeiro acreditava-se que o câncer era uma doença que afetava, necessariamente, idosos, porém verificou-se a sua incidência até mesmo em recém-nascidos, tornando essa teoria antiquada. Atualmente, todas as faixas etárias são afetadas pela doença, devido, principalmente, à mudança de hábitos comportamentais e alimentares, como o aumento do sedentarismo, a alimentação desregrada, o aumento do stress e ansiedade e o intenso contato das pessoas com os agentes denominados carcinogênicos (ALMEIDA et al., 2005; INCA, 2017).

Câncer, atualmente, é uma palavra que designa mais de 100 tipos diferentes

de doenças, que têm em comum o aglomerado de células que provêm de células saudáveis, mas que se dividem e crescem de forma descontrolada. Os cânceres ou tumores são classificados de acordo com o tecido correspondente à célula tumoral, sendo que: linfomas são tumores nos linfonodos; carcinomas os do tecido epitelial; blastomas os do tecido nervoso; leucemia o câncer nas células sanguíneas; e os originados de células embrionárias recebem nomes específicos. Sendo que, de todos esses tipos de tumores os mais comuns são os carcinomas (WHO, 2017).

A formação do tumor se dá de forma lenta e gradual e é corroborado pelos agentes carcinogênicos, exacerbam as mutações genéticas nas células, estas que formarão os tumores. A divisão celular por si só pode originar células com mutações a todo o momento, porém os mecanismos de reparo levam essas células à apoptose se tais mutações forem irreparáveis. Caso o mecanismo de reparo não seja eficiente, e a morte programada da célula mutante também não se efetive, tal célula mutante por sua vez se dividirá originando novas células com mutações, porém até que ocorra a formação do tumor em si leva-se até mesmo anos (INCA, 2012).

A alta taxa de incidência do câncer e mortalidade na população gera uma preocupação por parte de todos, e vê-se a necessidade de dar uma atenção especial para o assunto. A estimativa mundial mostrou que em 2012 ocorreram 14,1 milhões de novos casos de câncer e 8,2 milhões de mortes causadas por essa enfermidade (TORRE et al., 2015). Estima-se que de 2018-2019 no Brasil ocorra 600 mil casos novos de câncer, para cada ano, sendo em homens o câncer de próstata será mais frequente (68 mil), já em mulheres o tipo de câncer mais frequente será o de mama (60 mil) (INCA, 2017).

Portanto, novas pesquisas em busca do desenvolvimento de drogas mais eficazes para o tratamento e formas de diagnóstico precoce do câncer acabam por trazer esperança de uma melhor qualidade de vida e um tempo de sobrevivência maior, trazendo benefícios não apenas para os pacientes, mas também para profissionais da área de saúde e familiares.

1.2 Tratamento quimioterápico

Para o tratamento do câncer pode-se utilizar quimioterapia, radioterapia, cirurgia e bioterapia, sendo que, a cirurgia é o tratamento inicial e a quimioterapia é uma das modalidades mais importantes para se obter a cura. De acordo com sua finalidade pode ser classificada como quimioterapia primária, quimioterapia coadjuvante, quimioterapia paliativa, poliquimioterapia, quimioterapia adjuvante e monoquimioterapia (SPENCE; JONHSTON, 2003; OLIVEIRA et al., 2018).

O tratamento com agentes quimioterápicos consiste na utilização de substâncias químicas para a eliminação de tumores. Os quimioterápicos podem ser classificados em famílias que são: antimetabólicos, que impedem a multiplicação e funcionamento da célula; inibidores da mitose, paralisam a mitose na metáfase; alquilantes, afetam a célula em todas as fases do ciclo celular causando lesões na célula; e outros agentes,

que ainda não se sabe muito sobre seu mecanismo de ação (VIEIRA et al., 2012; MATOS et al., 2017).

Essas substâncias afetam tanto células normais quanto neoplásicas, no entanto, existem diferenças entre o crescimento e bioquímica de células normais e tumorais que permitem que os quimioterápicos ajam de forma mais contundente sobre células tumorais (VIEIRA et al., 2012).

A quimioterapia é uma forma de tratamento sistêmico, que atua em todo o corpo, interferindo em processos de duplicação, transcrição ou tradução das células e por isso causa nos pacientes tratados efeitos adversos que incluem dificuldades de cicatrizações de feridas, mielossupressão, lesões na mucosa gastrointestinal, quedas de cabelo e até mesmo esterilidade (COSTA, 2016).

Esses efeitos adversos e a resistência de alguns tumores às drogas atualmente utilizadas como quimioterápicos convencionais demonstram a necessidade de se encontrar uma forma de tratamento mais seletiva, ou seja, que sejam mais agressivas às células tumorais e mais brandas às células normais do organismo.

1.3 Quimioterapia com complexos metálicos

Há aproximadamente 5000 anos o homem tem utilizado os compostos metálicos para alguns tratamentos de doenças, sabendo de suas propriedades tóxicas e da inibição de processos biológicos (BAKHTIAR e OCHIAI, 1999), mas somente nos últimos cem anos a química inorgânica começou a ser reconhecida na área médica. Apenas na década de 60 quando se comprovou as propriedades anti-tumorais da cisplatina (*cis*-diaminodichloroplatina (II)), os compostos inorgânicos receberam maior atenção por parte dos pesquisadores. A cisplatina se liga ao DNA e causa lesões no mesmo, levando até mesmo à apoptose afetando mais efetivamente células que possuem mecanismos de reparo menos eficientes (NARCISO e NUNES, 2011; MÜDGE et al., 2014)

Os complexos metálicos são formados por um metal, que é o receptor de elétrons, e um ligante, que é um íon ou uma molécula que doa elétrons e forma com o metal uma ligação covalente. Quando o metal é ligado a mais de um ligante, ocorre a formação de um anel heterocíclico, denominando-se quelato (SKOOG et al., 2014).

Atualmente estudos apontam outros complexos metálicos que, como a cisplatina, apresentam atividade antitumoral, mas com mecanismos de ação diferenciados. Mesmo com mecanismos de ação diferenciados, esses complexos precisam ter principalmente a capacidade de adentrar nas células e que seus ligantes sejam resistentes a degradação. (BERALDO, 2005; MATOS et al., 2017; OLIVEIRA, 2018; SILVA, 2017).

Mesmo frente a uma comprovada ação antitumoral dos complexos metálicos, poucos complexos tiveram aprovação para serem comercializados, tendo como exemplo a Cisplatina e a Carboplatina, que já são quimioterápicos rotineiros. A

não aprovação do uso de diversos complexos metálicos se deve principalmente às características tóxicas dos mesmos e à falta de informações sobre os seus mecanismos de ações nas células tumorais e normais. A grande maioria dos efeitos colaterais da quimioterapia por complexos metálicos se deve a ligação e a interação dos mesmos com biomoléculas importantes, levando a lesões em células saudáveis (ALMEIDA et al., 2005).

Por isso, existe a necessidade de pesquisas que busquem analisar os mecanismos de ações de determinados complexos que possuem potencial citotóxico, a fim de que, o conhecimento desses mecanismos possibilite a previsão da ação destes no organismo, tanto em células saudáveis quanto tumorais, para que assim se torne possível a elaboração de quimioterápicos mais seletivos ao câncer, a partir desses complexos metálicos.

1.4 Citotoxicidade de complexos metálicos de Cu (II)

Novos complexos metálicos vêm sendo sintetizados pela química inorgânica, dentre eles estão os complexos de Cu (II), cuja atividade citotóxica e mecanismo de ação são objetos de estudo de muitos pesquisadores. O interesse por esses compostos está na descoberta de que estes possuem capacidade de clivagem de DNA comprovada e suspeitas de que levam à lise celular devido a danos causados em lisossomos. Sendo assim, essas capacidades podem ser aproveitadas para gerar novos quimioterápicos mais eficientes e seletivos (MATOS et al., 2017; SILVA et al., 2011).

Compostos químicos que possuem em sua molécula o cobre são mais vantajosos para serem utilizados na quimioterapia quando comparados a outros metais a seus efeitos secundários, pois o cobre é um elemento de grande importância, já que atua como cofator de diversas enzimas envolvidas na síntese do DNA, respiração e metabolismo celular (MATOS et al., 2017). Por isso complexos metálicos de Cu(II) apresentam alta seletividade e especificidade por células tumorais, uma vez que estas células possuem um alto metabolismo e por isso demandam mais nutrientes e sendo assim, necessitam de mais metais para manter seu funcionamento, e, quando comparada as células saudáveis, as cancerosas exigem mais cobre. Outro fato importante é que, como as células tumorais estão em constante divisão e transcrição elas expõem seu DNA constantemente (LOVEJOY et al., 2011).

Esse potencial citotóxico dos complexos de Cu (II) deve ser mais bem explorado, pois a alta seletividade por neoplasias é uma característica que tem sido buscada por todos os pesquisadores na área de quimioterápicos, e se essa característica for mesmo comprovada e utilizada na produção de uma nova droga, será possível combater o tumor sem afetar o funcionamento das células normais. De uma forma geral, o cobre é um metal presente no próprio organismo, logo, um medicamento derivado desse metal terá uma menor toxicidade em relação aos disponíveis no mercado. Assim, a

utilização de complexos de cobre como agentes antineoplásicos pode gerar produtos de alto valor agregado.

1.5 Ensaios citotóxicos

Os testes de citotoxicidade *in vitro* são indispensáveis para o desenvolvimento de novas drogas, dentre elas novos quimioterápicos. Esses testes, ou ensaios permitem mensurar a concentração de droga que é eficaz ao tratamento, mas que não causa danos em células e biomoléculas importantes (ARAÚJO et al., 2008). Mede-se a taxa de crescimento celular, de forma indireta, através de indicadores visuais, cuja cor e intensidade são diretamente proporcionais ao número de células vivas (BOGO, 2009). Atualmente, o teste do brometo de 3-(4,5)-dimetilialzolib -2,5 difeniltetrazólio (MTT) é um dos mais utilizados, juntamente com o teste de redução da resazurina (ARAÚJO et al., 2008).

O MTT é um indicador colorimétrico da viabilidade celular, em que se avalia o funcionamento da mitocôndria nas células (ARAÚJO et al., 2008). O teste de citotoxicidade parte do pressuposto de que em células funcionais a mitocôndria libera uma enzima denominada succinato desidrogenase.. Essa enzima em contato com o sal amarelo de tetrazolium leva à formação de cristais púrpuros de formazam, tornando possível a indicação visual de células metabolicamente ativas. Portanto, o MTT permite detectar qual a porcentagem de células vivas e mortas, e conseqüentemente, mensurar a concentração da droga que é capaz de matar as células tumorais (BOGO, 2009).

O teste de redução da resazurina é um teste mais sensível e superior ao MTT e por isso foi usado nessa pesquisa. Esse teste permite visualizar e quantificar o número de células metabolicamente ativas após o tratamento com a droga e funciona como um indicador de oxidação-redução. Quando em sua forma não reduzida ele não é fluorescente, já na forma reduzida é fluorescente e através de um leitor de fluorescência é possível quantificar o número de. Portanto, caso as células estejam metabolicamente ativas elas reduzirão o Alamar Blue e ele fluorescerá e poderá ser mensurado a quantidade de fluorescência (PAGE, PAGE e NOEL., 1993).

O presente trabalho objetivou avaliar a atividade e o potencial citotóxico e antitumoral do complexo de Cu(II) de fórmula $[\text{Cu}(\text{Phen})_2] (\text{ClO}_4)_2$, a fim de enriquecer outras pesquisas voltadas à esse complexo e oferecer conhecimento para a criação de um possível quimioterápico mais seletivo, com menos efeitos adversos e maior eficiência no tratamento de câncer, doença que preocupa a população mundial.

2 | OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a atividade citotóxica e antitumoral *in vitro* do complexo metálico derivado do cobre II $[\text{Cu}(\text{Phen})_2] (\text{ClO}_4)_2$.

2.2 Objetivos específicos

- Testar a atividade antitumoral *in vitro* do $[\text{Cu}(\text{Phen})_2](\text{ClO}_4)_2$ utilizando a linhagem celular de adenocarcinoma murino de Ehrlich por meio do ensaio de citotoxicidade;
- Testar a atividade citotóxica em linhagem celular imortalizada de macrófagos (Raw 264.7) por meio do ensaio de citotoxicidade;
- Determinar a Concentração Inibitória de 50% da viabilidade celular (IC_{50}) *in vitro* do complexo;
- Determinar o índice de seletividade (IS).

3 | MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Preparação do $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$

0,5 mmol de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,185 g) foram dissolvidos em 2,0 mL de acetonitrila. A essa solução foram adicionados 3,0 mL de solução de 1,0 mmol (0,180 g) de 1,10-fenantrolina monohidratada também dissolvida em acetonitrila. A solução resultante de coloração verde foi deixada na geladeira para evaporação lenta do solvente. Depois de alguns dias, ocorreu formação de cristais verdes escuros, que foram separados por filtração e lavados com acetonitrila fria. Rendimento: 55%.

3.2 Caracterização do $[\text{Cu}(\text{phen})_2](\text{ClO}_4)_2$

Para confirmação da obtenção do perclorato de bisfenantrolinacobre (II) foram medidos os teores de C, H, N e Cu e a condutividade molar. A dosagem dos teores de C, H, N foi realizada em um equipamento Perkin Elmer - modelo 2400. A porcentagem de cobre no complexo foi determinada com auxílio de um espectrômetro de absorção atômica Hitachi - modelo Z8200. A condutividade molar do complexo foi obtida com auxílio de um aparelho da marca Digimed, modelo DM 31, usando uma constante de célula $1,06 \text{ cm}^{-1}$. Foram feitas soluções $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ do complexo em nitrometano ($L_M = 8,80 \text{ mS/cm}$) de grau espectroscópico. As análises foram realizadas após a calibração do equipamento com solução padrão de brometo de tetrametilamônio ($L_M = 102,20 \text{ mS/cm}$) da Digimed® à temperatura de 25 °C.

A Tabela 1 apresenta os resultados experimentais e teóricos das análises elementares que estão de acordo com a fórmula mínima: $\text{CuC}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8\text{Cl}_2$ e apresentam erros inferiores a 5%. O valor de condutividade molar é típica de eletrólitos 2:1.

	%C Exp. (Calc.)	%H Exp. (Calc.)	%N Exp. (Calc.)	%Cu Exp. (Calc.)	Λ_M ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
[Cu(phen) ₂](ClO ₄) ₂ MM= 622,86 g·mol ⁻¹	46,5 (46,3)	2,7 (2,6)	9,4 (9,0)	9,8 (10,2)	229

Tabela 1. Dados das análises elementares e condutimétricas do complexo [Cu(phen)₂](ClO₄)₂

3.3 Manutenção das linhagens celulares

A linhagem celular de adenocarcinoma murino de Ehrlich e a linhagem celular imortalizada de macrófagos (Raw 264.7) foram mantidas *in vitro*, cultivadas em frascos de 25 cm² em meio RPMI-1640 (Gibco, Paisley, UK), suplementado com 25 mM HEPES, 2 mM L-glutamina, 100 U/mL de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de estreptomicina (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA) e 10% de soro fetal bovino inativado por aquecimento (Cultilab, Campinas, Brazil). As células foram mantidas em uma estufa a 37°C e atmosfera de 5% de CO₂ até que crescessem atingindo 90% de confluência e então as linhagens celulares foram utilizadas para realização dos experimentos.

3.4 Avaliação de atividade citotóxica pelo método de redução da resazurina

Para a realização do ensaio de viabilidade celular utilizando resazurina as linhagens celulares (1 x 10⁵ cels) foram incubadas em 100 μL de meio de cultura RPMI-1640 completo em uma microplaca estéril de 96 orifícios transparente. Os complexos de cobre foram diluídos de forma seriada e então foram adicionados 100 μL de tratamento nos devidos orifícios, de modo a cada um totalizar um volume de 200 μL . A microplaca foi incubada a 37°C com 5% de CO₂, por 24 horas.

As doses do complexo [Cu(Phen)₂](ClO₄)₂ a serem testadas *in vitro* foram determinadas de acordo com valores de IC₅₀ obtidos por Silva et al. (2011), que fizeram estudos com complexos de cobre, com características semelhantes ao complexo aqui estudado. Sendo assim, foi estabelecida uma dose hipotética que obtivesse 100% de citotoxicidade.

Dessa forma foram realizados dois protocolos para os ensaios, sendo ambos realizados nas duas linhagens.

Protocolo 1: foi realizado em quadruplicata e as linhagens foram tratadas com 100 μL das seguintes concentrações do complexo metálico: 25 μM ; 10 μM ; 1 μM ; 0,25 μM ; e 0,125 μM e 0,05 μM . Esta placa de tratamento continha ainda controle negativo, controle positivo e branco (apenas o meio de cultura). A disposição dos volumes foi realizada da seguinte forma:

- Branco: 200 μL de meio RPMI incompleto;
- Controle negativo: 100 μL de meio RPMI incompleto e 100 μL de células;
- Controle positivo: 100 μL do medicamento já usado em quimioterapias, 5-fluoruracil (na concentração de 100 μM), mais 100 μL de células;

- Os demais poços possuíam 100µL de células (1×10^5 células) e adicionados de 100µl da concentração adequada do complexo devidamente diluído.

Protocolo 2: foi realizado em quaduplicata, usando as mesmas linhagens celulares e as mesmas concentrações do complexo, porém adicionou-se o NAC (n-acetilcisteína), que é um antioxidante sintético, que é derivado dos tióis, que possui capacidade de remoção de radicais livres e é precursor na síntese de glutathiona intracelular; e já é utilizado como medicamento pela indústria farmacêutica (WEIBROUM et al., 2000).

Esta placa de tratamento também continha ainda controle negativo, controle positivo e branco (apenas o meio de cultura). A disposição dos volumes foi realizada da mesma forma que no experimento anterior adicionando-se uma concentração constante de NAC, que foi feita da seguinte forma:

- Diluiu-se 0,1 M (1 ml) de NAC em 25 mM de HEPES;
- E adicionou-se 6µl (0,6 mM) da solução acima em 600 µl de meio com o complexo.

Após o tratamento, as células foram incubadas por 24 horas e então foram adicionados em cada orifício da microplaca 15 µL do agente revelador resazurina, procedendo à leitura após 4 horas de incubação.

Ao realizar estes procedimentos, foram verificadas alterações de cores nos poços que continham células viáveis. Os poços contendo um maior número de células vivas mudaram da cor azul índigo para rosa fluorescente que pode ser mensurada. Para a obtenção de dados quantitativos mais significativos, foi realizada a leitura da placa em um espectrofotômetro nos comprimentos de onda 570 e 600 nm.

Usando os comprimentos de onda de 570 e 600 nm geradas pelo leitor de ELISA, calculou-se a viabilidade celular em cada poço. A porcentagem de viabilidade celular obtida pelo teste de redução da resazurina, de acordo com Bénére et al. (2007), é dada pela seguinte fórmula:

$$\% \text{ viabilidade celular} = \frac{\{(O2 \times A1) - (O1 \times A2)\}}{\{(R1 \times N2) - (R2 \times N1)\}} \times 100$$

O1 corresponde ao coeficiente de extinção molar (E) de Alamar Blue oxidado a 570nm;
 O2 ao valor de coeficiente de extinção molar (E) de Alamar Blue oxidado a 600nm;
 N1 e N2, aos valores de absorvância do controle negativo à 570 e 600nm, respectivamente;
 e R1 e R2 aos valores de coeficiente de extinção molar (E) de Alamar Blue reduzido a 570 e 600nm, respectivamente.

Equação 1: Equação para o cálculo da porcentagem de viabilidade celular.

Fonte: BÉNÉRÉ et al., 2007.

3.5 Índice de seletividade (IS)

O índice de seletividade (IS) foi determinado a partir dos valores de concentrações necessárias para reduzir 50% da viabilidade celular (IC_{50}) obtidos nas linhagens tumorais e não tumoral. O IS foi calculado a partir da seguinte fórmula: $IS = IC_{50}$ linhagem não tumoral/ IC_{50} linhagem tumoral, sendo considerado significativo um

valor de IS ≥ 2 . Esse índice possibilita verificar a seletividade do complexo em estudo sobre as células tumorais.

3.6 Análise estatística

Os dados foram analisados estatisticamente pelo software GraphPad Prism versão 6.0 e comparados com o controle negativo por teste de ANOVA seguido por Bonferroni. Por fim, foram plotados gráficos expressos como média \pm erro padrão da média.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Matos et al. (2017) classificam os complexos metálicos como agentes quimioterápicos alquilantes, que são aqueles capazes de reagir com outra molécula e substituir um átomo de hidrogênio por um radical alquil. Dessa forma, após penetrarem o núcleo das células atuam se ligando ao material genético (DNA) impedindo, assim, a separação da dupla hélice durante a replicação celular, interrompendo o ciclo celular. Além disso se sabe que complexos metálicos de cobre causam a clivagem do DNA.

Os resultados obtidos durante os dois protocolos de experimentos de análise de citotoxicidade com a linhagem Raw 264.7 (Figura 1) indicaram uma alta citotoxicidade desse composto metálico, sendo sua ação dose-dependente e significativamente citotóxico em relação ao grupo controle não tratado ($p < 0,05$). Sendo que este apresentou as seguintes concentrações inibitórias de 50% da viabilidade celular (IC_{50}): 4,11 μM (Raw 264.7 sem NAC) e 6,35 μM (Raw 264.7 com NAC).

Esses resultados mostram uma citotoxicidade superior do complexo aqui testado quando comparado com o complexo $[\text{Cu}(\text{BTACl})(\text{phen})\text{ClO}_4]$ que apresentou um (IC_{50}) de 14,92 μM nessa mesma linhagem e sem adição de NAC (MATOS et al., 2017). Além disso, esse outro complexo também apresentou uma atividade dose-dependente.

Experimentos realizados por outros pesquisadores mostram que complexos metálicos de cobre apresentam grande afinidade pelo DNA e pela albumina de soro humano. Essa afinidade dos complexos de cobre é superior quando comparado com os de zinco. Além disso, os pesquisadores também observaram que esses complexos possuem a capacidade de clivagem do DNA (AJAJMI et al., 2018).

A realização do segundo protocolo de ensaio parte da hipótese de que o complexo seja citotóxico devido à ação direta sob a molécula de DNA. Sendo que, suspeita-se que o complexo de cobre (II) tem a capacidade de se ligar ao sulco maior do DNA produzindo espécies reativas de oxigênio (EROs), que causam danos significativos no DNA e na célula como um todo (Silva et al., 2011). Dessa forma, a adição de um antioxidante seria capaz de reduzir a citotoxicidade causada pelo complexo.

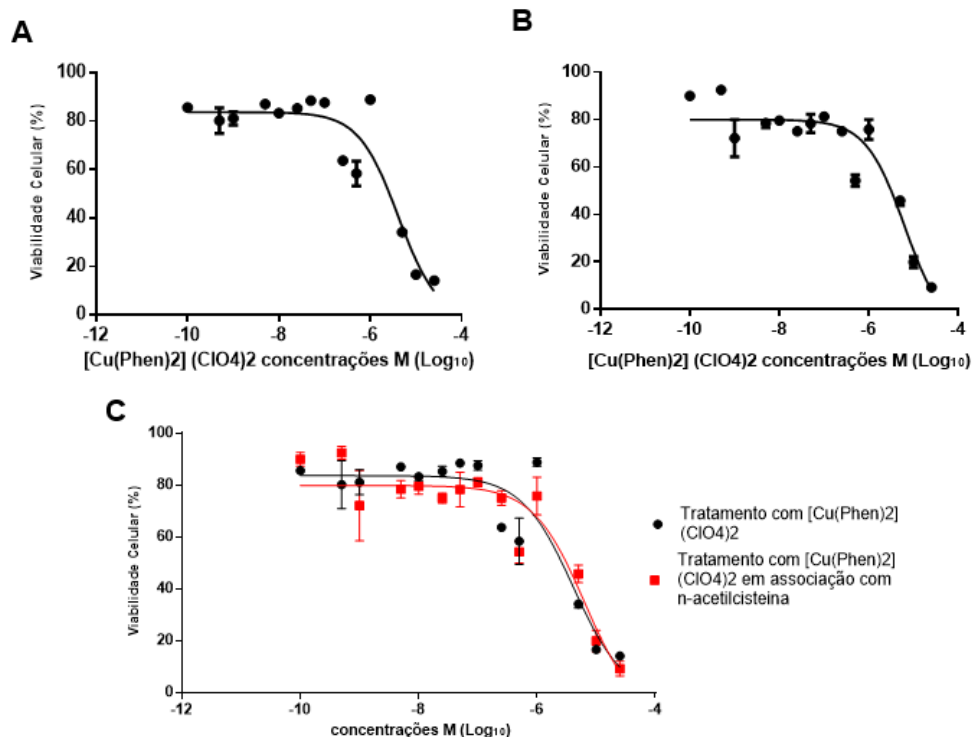


Figura 1. Curva dose-resposta da viabilidade celular da linhagem celular imortalizada de macrófagos (Raw 264.7), tratada com [Cu(Phen)₂](ClO₄)₂, sem a adição de NAC (A); com a adição de NAC (B); e comparação entre as curvas do experimento em que houve a adição de NAC com a do experimento em que não houve a adição (C). Cada ponto representa média ± erro padrão de triplicatas, com intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Autora do projeto

Nossos resultados confirmam essa hipótese visto que a adição do NAC na linhagem Raw 264.7, juntamente com o tratamento, fez com que a dose necessária para inibir a viabilidade celular em 50%, nas células tratadas com o NAC fosse elevada em 55%.

Li et al. (2013) fizeram testes utilizando três complexos de cobre e observaram que na presença de ascorbato de sódio, oxigênio singlete e peróxido de hidrogênio, que são EROs, os complexos de cobre eram capazes de aumentar os níveis de clivagem do DNA, exibindo atividade antitumoral nas linhagens celulares HeLa, Hep-G2 e BEL-7402.

Yang et al. (2018), também desenvolvendo pesquisa voltada para complexos metálicos obtiveram níveis elevados de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) em linhagens celulares SK-OV-3, MGC80-3, e HeLa tratadas com complexos metálico a base de cobre, que induziu morte celular via apoptose, demonstrando-se um excelente candidato para desenvolvimento de uma droga antitumoral.

Além disso, AlAjmi et al. (2018) estudaram o mecanismo de ação de um complexo metálico de cobre [Cu(Bnl)₂] na presença de vários sequestrantes de radicais livres, e também revelaram que as EROS são responsáveis pela atividade de nuclease desses complexos, corroborando com os dados obtidos com [Cu(Phen)₂](ClO₄)₂ no presente trabalho.

Já o protocolo realizado para a linhagem celular de adenocarcinoma murino

de Ehrlich (Figura 2) visou análise da atividade antitumoral desse complexo. Para a utilização de determinado composto com fim quimioterápico é necessário comprovar sua atividade antitumoral e além disso, se o composto só será vantajoso quando comparado aos fármacos usuais, sendo mais eficiente e mais seletivo para as células tumorais (COSTA, 2016).

Na presença de tratamentos com o complexo metálico “[Cu(Phen)₂](ClO₄)₂” observou-se o IC₅₀ de 8,62 μM para o tumor de Ehrlich. Ao se realizar o cálculo de índice de seletividade do complexo, dividindo-se o IC₅₀ da célula não tumoral pela tumoral, obtivemos um valor de IS=0,48, o que demonstra uma baixa seletividade do complexo pelo adenocarcinoma murinho de Ehrlich.

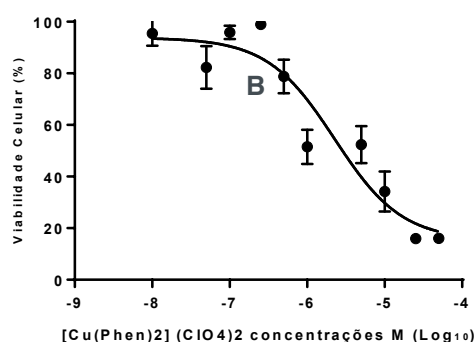


Figura 2. Curva dose-resposta da viabilidade celular da linhagem celular de adenocarcinoma de murinos de Ehrlich, tratada com [Cu(Phen)₂](ClO₄)₂. Cada ponto representa média ± erro padrão de triplicatas, com intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Autora do projeto

Matos et al. 2017 obtiveram um IC₅₀ de 14,95 μM do complexo [Cu(BTACl)(phen)ClO₄] para a linhagens Ehrlich, superior ao encontrado para o nosso complexo, e notaram que esse complexo apresenta uma seletividade mínima (0,61). Os pesquisadores sugeriram pesquisas voltadas para outros tipos de câncer em que o complexo possa ser mais seletivo.

Os estudos realizados com o complexo [Cu(Bnl)₂] investigaram a atividade citotóxica do complexo em diferentes tipos celulares e tumores e observou-se que o mesmo apresenta resultados promissores com agente antitumoral em linhagens de câncer de mama (MDA MB231). Além disso, observou-se que o tratamento com o complexo apresenta uma vantagem de induzir a apoptose celular, ao invés da necrose, o que reduziria os efeitos adversos do tratamento (AJAJMI et al., 2018)

5 | CONCLUSÕES

Os resultados obtidos mostram que o complexo [Cu(Phen)₂](ClO₄)₂ possui atividade citotóxica e antitumoral, que se deve à produção de EROs, como foi verificado em outros compostos, que são liberadas quando o cobre se liga ao DNA e levam à

clivagem dessa molécula e conseqüentemente à morte celular. Foi observada uma baixa seletividade desse composto para o adenocarcinoma murino de Ehrlich, porém isso não elimina a hipótese de que seja um bom candidato para o desenvolvimento de um novo agente quimioterápico sendo efetivo para outros tipos de tumores.

REFERÊNCIAS

- ALAJMI, M. F. et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Benzimidazole-Derived Biocompatible Copper (II) and Zinc (II) Complexes as Anticancer Chemotherapeutics. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 5, p. 1492, 2018.
- ALMEIDA, V. L. De et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005.
- ARAÚJO, S.A.C.; et al. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias/Universidade Estadual do Ceará. **Avaliação in vitro da atividade citotóxica de drogas antivirais em fibroblastos caprinos**. *Ciência Animal*, v. 18, n. 1, p. 25–31, 2008.
- BAKHTIAR,R; OCHIAI, E.I. Aplicações farmacológicas de complexos inorgânicos. **Gen Pharmacol**. v.32, n. 5, p. 525-540, 1999.
- BÉNÉRÉ, E. et al. A new quantitative in vitro microculture method for Giardia duodenalis trophozoites. **Journal of Microbiological Methods**, Amsterdam. v. 71, n. 2, p. 101-106, Nov. 2007.
- BERALDO, H. Contribuições da química inorgânica para a química medicinal. **Química Nova na Escola**, São Paulo, v. 6, n. 1, p.4-6, jul. 2005.
- BOGO, D. **Avaliação in vitro da atividade antineoplásica do ácido lecanórico e de seus produtos de modificação estrutural**. 2009. 67p. Tese (Pósgraduação)- Programa de Pós-graduação em saúde e desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2009.
- COSTA, V. B. **Avaliação da qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com câncer antes e após o tratamento quimioterápico**. 2016. 25f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Enfermagem) Universidade de Brasília, Brasília, 2016.
- INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro : Inca, 2012. 129 p.
- INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 128 p., 2017.
- LI, G-Y.; et al. Synthesis, crystal structure, DNA interaction and anticancer activity of tridentate copper(II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**. China, p. 43-53, 2013.
- LOVEJOY, D.B; et al. Antitumor activity of metal-chelating compound Dp44Mt is mediated by formation of a redox-active copper complex that accumulates in lysosomes. **Cancer research**, v.71, n.17, p. 5871-5880, 2011.
- MATOS, M. C. et al. Avaliação citotóxica in vitro do complexo metálico derivado do cobre II [Cu (BTACl)(phen) ClO₄] em TG180, Raw 264.7 (macrófago), Erlich e NIH-3T3 (fibroblasto). **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 38, 2017.

MÜGGE, C.; LIU, R.; GÖRLS, H.; GABBIANI, C.; MICHELUCCI, E.; RÜDIGER, N.; CLEMENT, J. H.; MESSORI, L.; WEIGAND, W. Novel platinum(II) compounds with O,S bidentate ligands: synthesis, characterization, antiproliferative properties and biomolecular interactions. **Dalton Transactions**. v. 43, p. 3072-3086, 2014.

NARCISO, C.U e NUNES, D.M. A química inorgânica na terapia do câncer. **Anais do Encontro de Ensino de Graduação-EGRAD**, v.1, n.1, 2011.

OLIVEIRA, L. P. et al. **Síntese, caracterização, atividade citotóxica e antimicobacteriana de complexos metálicos com fluoroquinolonas**. 2018. 127 f. Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

PAGE, B.; PAGE, M. e NOEL., C. A new fluorometric assay for cytotoxicity measurements in-vitro. **International Journal of Oncology**, v. 3, n. 3, p. 473–476, 1993.

SILVA, G. A. F. et al. **Estudo in vitro do potencial antitumoral de complexos de rutênio (II) coordenados a ácidos orgânicos sobre carcinoma de pulmão humano**. 2017. 90 f. Dissertação - Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2017.

SILVA, P. P. et al. Two new ternary complexes of copper(II) with tetracycline or doxycycline and 1,10-phenanthroline and their potential as antitumoral: cytotoxicity and DNA cleavage. **Inorganic chemistry**, v. 50, n. 14, p. 6414–24, 2011.

SKOOG, D. A.; *et al.* **Fundamentos de Química Analítica**, 9ª ed norte-americana. São Paulo: Cengage Learning, 2014.

SPENCE, R. A. J; JOHNSTON, P. G. **Oncologia**. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2003.

TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015.

VIEIRA, S.C.; et al. **Oncologia Básica**, 1ª ed. Teresina: Fundação Quixote, 2012. 323p.

WEIBROUM, A. A.; RUDICK, V.; BEM-ABRAHAM, R.; KARCHEVSKI, E. **N-acetyl-L-cysteine for preventing lung perfusion injury after liver ischemia-reperfusion**. *Transplantation*, v.69, p.853-859, 2000.

World Health Organization (WHO). **Cancer**. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em out. 2017.

YANG, Q. et al. Syntheses, Crystal Structures, and Antitumor Activities of Copper (II) and Nickel (II) Complexes with 2-((2-(Pyridin-2-yl) hydrazono) methyl) quinolin-8-ol. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 7, p. 1874, 2018.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DO ÁCIDO GÁLICO SOBRE A FORMAÇÃO DE BIOFILME POR *Candida albicans*

Chálita Patrícia de Lima

Universidade Estadual de Goiás - UEG
Anápolis – Goiás

Iris Iasmine de Rezende Araújo

Universidade Estadual de Goiás - UEG
Anápolis – Goiás

RESUMO: A espécie *Candida albicans* é a levedura responsável pela maioria das infecções fúngicas. Tais leveduras são micro-organismos oportunistas presentes na microbiota normal dos seres humanos sem, contudo, ocasionar processos patológicos em indivíduos saudáveis. Os fatores de virulência destas leveduras têm um papel essencial na gênese das infecções e a capacidade de formação de biofilmes constitui-se num dos principais fatores de virulência do fungo. O biofilme é uma estrutura altamente organizada que propicia a persistência, colonização, invasão e disseminação da levedura e confere uma comprovada resistência aos antifúngicos devido à difícil penetração e difusão de fármacos no biofilme. Considerando que o ácido gálico apresenta grande diversidade de atividades biológicas descritas, este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de analisar a atividade deste composto sobre a formação de biofilmes por *C. albicans*, com uma possível inovadora ferramenta terapêutica. Foi estudada a formação de biofilme por 13 estirpes de *C.*

albicans, a determinação da concentração mínima inibitória do ácido gálico para estas leveduras e o impacto de concentrações subinibitórias com o cálculo do índice de formação de biofilme na presença do composto. Os resultados mostraram que o ácido gálico não apresentou atividade antifúngica significativa nas concentrações testadas, não sendo observada inibição superior a 50% do crescimento das leveduras, mesmo na maior concentração (500 µg/mL). Em relação ao impacto da formação de biofilme na presença do composto, verificou-se que todas as amostras formaram biofilme, duas cepas apresentaram um aumento significativo deste fator de virulência e nas restantes não foi observado redução.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido gálico, *Candida albicans*, biofilme, crescimento.

ABSTRACT: The species *Candida albicans* is the yeast responsible for most fungal infections. These yeasts are opportunistic microorganisms present in the normal human microbiota without, however, causing pathological processes in healthy individuals. The virulence factors of these yeasts have an essential role in the genesis of infections and the capacity of biofilm formation is one of the main virulence factors of the fungus. Biofilm is a highly organized structure that promotes the persistence, colonization, invasion and dissemination

of yeast and provides a proven resistance to antifungal agents due to the difficult penetration and diffusion of drugs in the biofilm. Considering that gallic acid has a great diversity of described biological activities, this work was developed with the objective of analyzing the activity of this compound on the formation of biofilms by *C. albicans*, with a possible innovative therapeutic tool. The biofilm formation by 13 strains of *C. albicans* was studied, the determination of the minimum inhibitory concentration of gallic acid for these yeasts and the impact of subinhibitory concentrations by the calculation index of biofilm formation in the presence of the compound. The results showed that gallic acid did not present significant antifungal activity in the tested concentrations, and that no more than 50% of the yeast growth was inhibited at the highest concentration (500 µg/mL). Concerning the impact of biofilm formation in the presence of the compound, it was observed that all samples produced biofilm, two strains showed a significant increase of this factor and the remaining strains did not present reduction in the biofilm production.

KEYWORDS: Gallic acid, *Candida albicans*, biofilm, growth.

1 | INTRODUÇÃO

Os fungos representam uma importante causa de infecções humanas e dentre eles as leveduras do gênero *Candida* são consideradas uma das mais prevalentes (MORAN *et al.*, 2011). *Candida albicans* é o principal patógeno de origem fúngica responsável pela maioria das infecções nosocomiais (PRESCOTT *et al.*, 2002).

As leveduras do gênero *Candida albicans* são fungos dimórficos encontrados como patógenos oportunistas ou como comensais. Estes últimos estão presentes na microbiota normal de seres humanos, como no trato gastrointestinal, respiratório, urogenital e na área da boca, sendo consideradas, portanto, como espécies inócuas em indivíduos saudáveis (PRESCOTT *et al.*, 2002, RAMAGE *et al.*, 2001).

Entretanto, determinados fatores, tais como terapia imunossupressora, antibioticoterapia, infecção por HIV, uso de catéteres, diabetes e idade avançada, podem induzir estas leveduras a se comportarem como patógenos oportunistas e causar uma variedade de doenças, tais como a candidíase ou candidose até, inclusive, infecções sistêmicas mais severas, sendo encontradas em 50% dos casos de análise de infecção sistêmica (PRESCOTT *et al.*, 2002, RAMAGE *et al.*, 2001).

Além de características inerentes ao paciente, fatores de virulência dessa levedura desempenham papel essencial na gênese e desenvolvimento do processo infeccioso. A habilidade de produzir adesinas, enzimas hidrolíticas, principalmente proteinases e fosfolipases, de se multiplicar em temperaturas compreendidas entre 39 °C e 42 °C, de alternar da forma de levedura unicelular para hifas filamentosas (dimorfismo) e capacidade de formação de biofilmes, constituem os principais fatores de virulência descritos em *Candida albicans* (RÖRIG *et al.*, 2009, MORAN *et al.*, 2011).

Biofilmes são comunidades microbianas estruturadas associadas a superfícies,

sendo que a transição entre as formas leveduriforme e filamentosa constitui uma característica essencial no desenvolvimento destas estruturas pela *C. albicans* (RAMAGE *et al.*, 2002). Isto porque as células de levedura tem papel importante na colonização inicial e proliferação nas superfícies, enquanto que as hifas atuam na invasão, adesão e posterior formação de biofilmes (MORAN *et al.*, 2011).

Por consequência, a formação de biofilmes implica em profundas complicações clínicas, dentre elas a susceptibilidade reduzida a antimicrobianos e biocidas devido a difícil penetração e difusão de fármacos no biofilme, e a maior resistência contra as defesas do hospedeiro, pois dificulta a fagocitose pelas células do sistema imune (RAMAGE *et al.*, 2001, SANTANA *et al.*, 2010).

Os avanços dos estudos sobre os mecanismos de virulência destes micro-organismos, incluída a formação de biofilmes, tem propiciado a melhoria do conhecimento sobre a relação destes fatores com o fenômeno de resistência aos antimicrobianos (MORAN *et al.*, 2011).

De maneira complementar, o acúmulo destes conhecimentos favorecem as investigações sobre a inibição desses mecanismos como estratégia de controle dos micro-organismos. Dentre as novas propostas encontra-se a avaliação da atividade de compostos naturais sobre a formação de biofilmes de *C. albicans*. Tais compostos com potencial antimicrobiano podem ser isolados de extratos e óleos essenciais produzidos pelas plantas (ALVES, 2007).

Um dos compostos produzidos pelas plantas é o ácido gálico, encontrado no metabolismo secundário de plantas, e originado por diferentes reações bioquímicas do ácido chiquímico, um intermediário do metabolismo da glicose (SANTOS, 2007; ROSSO, 2005).

O ácido gálico quimicamente é denominado como ácido 3,4,5 - tri-hidroxi-benzóico e consiste em uma estrutura fenólica tri-hidroxilada, constituinte básico de taninos hidrolisáveis, sendo encontrado amplamente em plantas lignificadas (GRUNDHÖFER *et al.*, 2001).

Este composto possui várias atividades biológicas já descritas. Há relatos do século XVIII de sua utilização para o tratamento de microalbuminúria (SAMPSON, 1849; LYELL, 1849). Possui atividade antimalárica (THOMPSON *et al.*, 1953); anti-inflamatória (KROES *et al.*, 1992); tripanocida contra *Trypanosoma brucei brucei* (KOIDE *et al.*, 1998); analgésica comparável ou superior ao ácido acetilsalicílico e paracetamol (KROG *et al.*, 2000); antitumoral em células leucêmicas (LOCATELLI *et al.*, 2009); antioxidante (ALVES, 2007); protetora sobre as células neuronais por reduzir a granulação e, conseqüentemente expressão de citocinas (KIM *et al.*, 2011); antienvhecimento, reduzindo os valores de rugosidade na pele humana (MANOSROI *et al.*, 2011); antifúngica contra *Fusarium semitectum*, *Fusarium fusiformis* e *Alternaria alternata* por ter restringido a produção de micotoxinas (POLEWSKI *et al.*, 2002).

Além do próprio ácido gálico, os seus derivados também são amplamente utilizados nas indústrias alimentícias, químicas, farmacêuticas e de cosméticos.

Alguns estudos tem demonstrado que estas substâncias apresentam potencialidade terapêutica, principalmente como anticarcinogênica, antimicrobiana, antiviral, além de atuarem como sequestradores de espécies reativas de oxigênio (ALVES, 2007).

2 | OBJETIVO

Diante deste contexto e da relevância dos biofilmes para resistência e colonização tanto de tecidos como de superfícies inertes, o objetivo deste trabalho foi determinar a concentração mínima inibitória do ácido gálico e estudar o seu impacto sobre a formação de biofilmes de cepas de *Candida albicans*.

3 | METODOLOGIA

Foram estudadas um total de 13 cepas, sendo 12 isolados clínicos de *Candida albicans* e a cepa ATCC 10231. O ácido gálico foi adquirido da *Sigma Chemical Company*. As cepas de *Candida albicans* foram testadas quanto à suscetibilidade *in vitro* ao ácido gálico para determinação da concentração mínima inibitória (CMI), a qual serviu de base para avaliar a atividade do composto em estudo sobre a formação de biofilme das cepas em questão.

3.1 Teste de susceptibilidade *in vitro*

A atividade antifúngica do ácido gálico foi realizada por meio da técnica de microdiluição adaptada de Petit *et al.* (2005). Leveduras de *Candida* foram cultivadas em ágar Sabouraud Dextrose (ASD) por 48 horas a 35 ± 2 °C. A suspensão foi preparada dissolvendo-se 5 colônias isoladas em 5 ml de solução fisiológica estéril (SFE) e a densidade celular ajustada diluindo 100 µL em 4,9 mL de SFE e posteriormente diluindo 250 µL em 4750 µL de meio de cultura YNB (*Yeast Nitrogen Base*) resultando em um inóculo de aproximadamente $5,0 \times 10^3$ ufc/mL.

Foram pesados 10 mg, considerando 100% de pureza do ácido gálico que, em seguida, foram dissolvidas em 0,5 mL de dimetil sulfoxido (DMSO). Transferiram-se 250 µL da solução inicial de ácido gálico para um microtubo com 250 µL de SFE. A seguir, 500 µL desta solução foram transferidos para outro tubo com 4500 µL de meio sintético YNB.

Para a realização da microdiluição foram utilizadas placas microtiter de poliestireno com 96 orifícios (placa de Elisa) de fundo chato e com tampa. Nos poços da coluna 1 foram dispensados 100 µL do ácido gálico diluído no YNB. Nos demais poços a partir da coluna 2 foram dispensados 75 µL do meio sintético YNB, até a coluna 6. Em seguida iniciou-se a diluição seriada do ácido gálico retirando-se 25 µL da coluna 1 para a coluna 2 e assim sucessivamente até a coluna 5 obtendo as seguintes concentrações: 500; 125; 31,25; 7,81 e 1,95 µg/ML sendo a coluna 6 o

controle positivo (Figura 1). Em seguida, colocou-se 75 µl da suspensão contendo o inóculo nos poços horizontalmente, cada cepa em uma linha, sendo que a linha H não se colocou inóculo, ficando esta como controle negativo. As placas foram incubadas a 35 ± 2 °C por 48 horas (Figura 2).

O crescimento dos micro-organismos foi verificado pela análise visual e leitura da densidade óptica à 630nm (DO_{630nm}) em espectrofotômetro e calculou-se o percentual dos poços teste frente aos controles positivos sem ácido gálico.

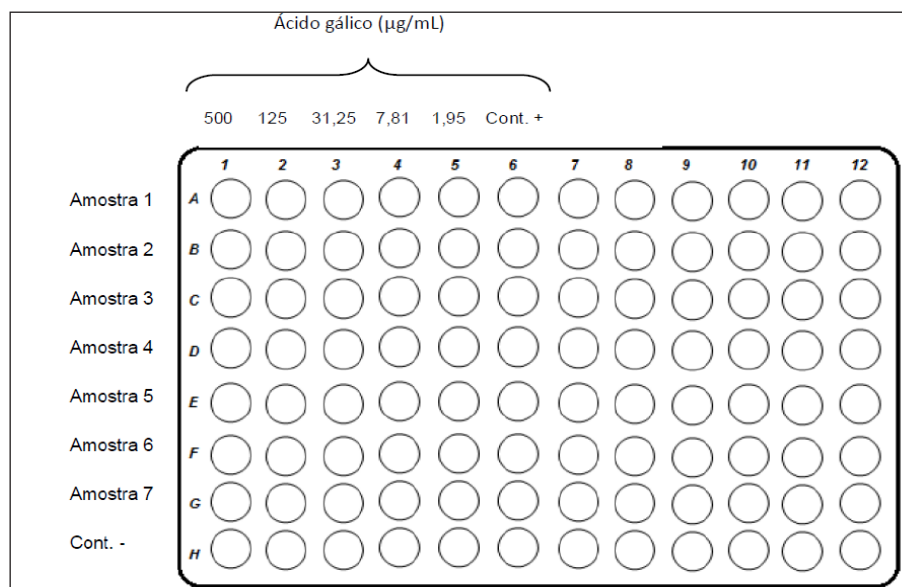


Figura 1. Organização das amostras e do composto químico na placa de Elisa.

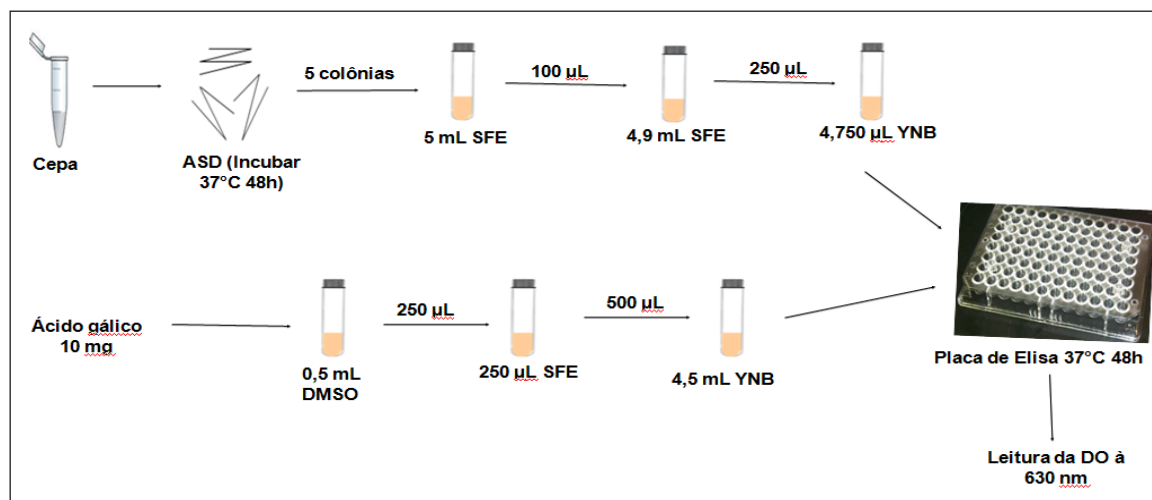


Figura 2. Esquema do ensaio para determinação da concentração mínima inibitória do ácido gálico. Legenda: ASD = Ágar Sabouraud Dextrose; SFE = Solução Fisiológica Estéril; YNB = Yeast Nitrogen Base; DMSO = Dimetil sulfóxido; DO = Densidade óptica

3.2 Avaliação sobre a formação de biofilme

As cepas foram inoculadas em ASD a 35 ± 2 °C por 48 horas, a seguir três colônias transferidas para um tubo contendo 1 mL de Caldo Sabouraud Dextrose (CSD), e outras três colônias para outro tubo com 10 mg de ácido gálico dissolvido em 20 mL de CSD, para se obter a concentração de $500 \mu\text{g/mL}$. Homogeneizaram-se os tubos.

Com uma pipeta multicanal transferiu-se 200 μL do caldo crescido para poços em placas microtiter de poliestireno, sendo que nas linhas de A à D foi adicionado somente o CSD contendo a cepa (controle positivo), e nos poços das linhas de E a H foi CSD com ácido gálico dissolvido mais a cepa. Os poços da última coluna da placa foram utilizados como controle negativo (C-).

Incubou-se a placa a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 48 horas. Fez-se a leitura visual e mediu-se a $\text{DO}_{630\text{nm}}$ na leitora de Elisa. Em seguida foi feito o processamento da placa:

1. Removeu-se o caldo com pipeta multicanal.
2. Lavaram-se os poços com 200 μL SFE 1 vez.
3. Secou-se à temperatura ambiente por 20 minutos.
4. Coraram-se os poços com 200 μL de Cristal Violeta 1%, o qual foi removido após 15 minutos.
5. Lavaram-se os poços com 300 μL de água destilada 4 vezes.
6. Secou-se à $35 \pm 2^\circ\text{C}$ por 20 minutos.
7. Adicionaram-se 200 μL de etanol absoluto.
8. Incubou-se a placa à temperatura ambiente por 5 minutos.

Por fim fez-se a leitura da densidade óptica à 492 nm.

As DO obtidas permitiram o cálculo do índice de Formação de Biofilme (FB) por meio da fórmula $\text{FB} = \text{DO}_{\text{LA}} / \text{DO}_{\text{PC}}$, aonde LA = levedura aderida, PC = poço controle (Figura 3).

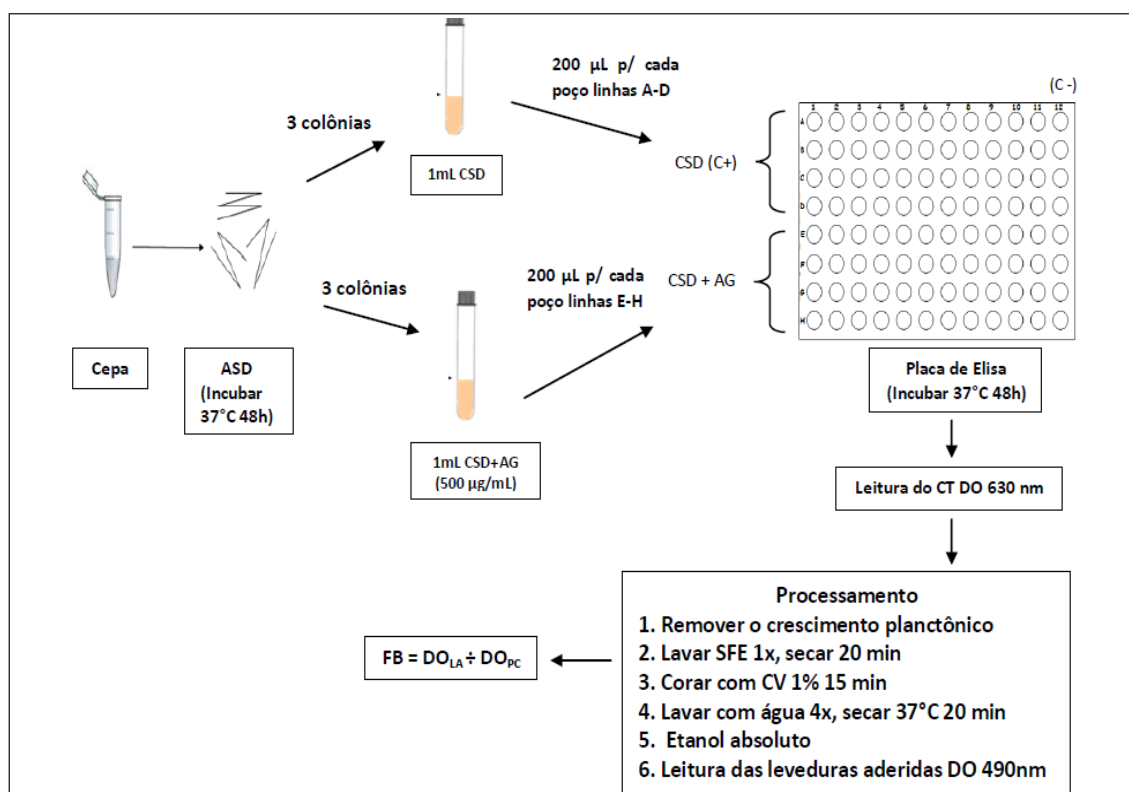


Figura 3. Esquema dos ensaios para a formação de biofilme no meio de cultura caldo Sabouraud dextrose (CSD).

3.3 Análise estatística

Para avaliar se as diferenças foram estatisticamente significativas foi realizado o teste t Student pareado, com $p < 0,05$. Todos os ensaios foram realizados em triplicata em experimentos independentes com a inclusão de controles positivos e negativos.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O teste de suscetibilidade *in vitro* permitiu verificar o grau de inibição das leveduras pelo ácido gálico (Concentração Mínima Inibitória - CMI). As inibições causadas pelas diferentes concentrações do ácido gálico estão expressas em porcentagem frente aos controles positivos não expostos (Tabela 1).

Foi verificado que na maior concentração testada (500 $\mu\text{g/mL}$) as cepas que tiveram maior inibição de crescimento na presença de ácido gálico foram as estirpes Ca 14, Ca 30, Ca 23. Enquanto que as cepas Ca 24 e ATCC foram as que obtiveram maior taxa de crescimento.

<i>C. albicans</i>	Ácido Gálico ($\mu\text{g/mL}$)				
	500	125	31,25	7,81	1,95
Ca11	56,2	66,7	73,1	76,1	81,6
Ca14	52,0	61,4	71,7	75,2	83,8
Ca17	61,6	65,5	79,9	87,0	93,3
Ca19	56,6	76,8	87,7	93,4	96,9
Ca22	56,1	69,7	76,5	84,9	89,1
Ca23	52,6	54,4	60,1	67,4	71,6
Ca24	67,3	87,9	90,1	93,8	98,2
Ca26	57,1	66,5	73,4	76,6	79,1
Ca30	52,3	67,8	75,2	80,7	81,2
Ca34	54,6	63,1	71,6	77,2	87,1
Ca36	55,1	65,5	70,6	83,6	88,1
Ca40	56,5	68,5	73,1	83,0	91,9
ATCC	67,3	72,2	77,7	86,7	92,2

Tabela 1. Taxa de crescimento (em %) das cepas de *Candida albicans* expostas às diferentes concentrações de ácido gálico, frente ao controle positivo. Legenda: Ca = *Candida albicans*; ATCC = American Type Culture Collection.

Acredita-se que devido ao fato de que este composto ser facilmente oxidável, tanto através de enzimas vegetais específicas quanto por influência de metais (como ferro e manganês), da luz e do calor, ou do meio alcalino, possa ter havido uma redução na sua atividade antimicrobiana (SANTOS; MELLO, 2007). E apesar das inibições não superarem 50%, tais resultados são significativos, pois o presente estudo será continuado no intuito de avaliar a ação de concentrações subinibitórias deste composto contra fatores de virulências, notadamente a formação de biofilme.

Petrônio *et al.* (2009), avaliou a atividade antifúngica do ácido gálico e de oito

ésteres derivados do mesmo através da técnica de microdiluição em caldo contra *Candida albicans*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*. Os ésteres apresentaram CMI iguais ou superiores a 125 µg/mL, frente aos fungos do gênero *Candida*, mostrando-se menos potentes que o ácido gálico (CMI = 62,5 µg/mL).

Já no estudo realizado por Leal *et al.* (2009) analisando a capacidade antifúngica de uma série de n-alkil galatos, incluindo o ácido gálico, contra fungos patogênicos oportunistas, observou-se que a CMI de ácido gálico, que inibiu completamente o crescimento das leveduras de *C. albicans*, foi >250 µg/mL.

As literaturas citadas acima apontam que o ácido gálico possui capacidade de inibir o crescimento de *C. albicans*, o que diverge dos resultados verificados nesse estudo. Pressupõe-se que tal divergência seja reflexo das diferentes metodologias utilizadas, visto que a literatura preconiza como método de referência as diretrizes do CLSI - M27A3 (Clinical and Laboratory Standards Institute), recomendando como meio de cultura o RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) acrescido de solução-tampão MOPS, e neste estudo fez-se uma adaptação na metodologia utilizando-se meio sintético YNB para se adequar às condições de realização do experimento.

Como não houve inibição de mais de 50% das cepas no teste de susceptibilidade *in vitro*, a concentração de ácido gálico utilizada nos ensaios de formação de biofilme foi estipulada em 500 µg/mL.

No gráfico 1 são apresentados os índices de formação de biofilme pelas leveduras estudadas, sendo demonstrado o impacto da presença do ácido gálico na formação de tal fator de virulência. Em nossas condições experimentais todas as amostras foram capazes de formar biofilme.

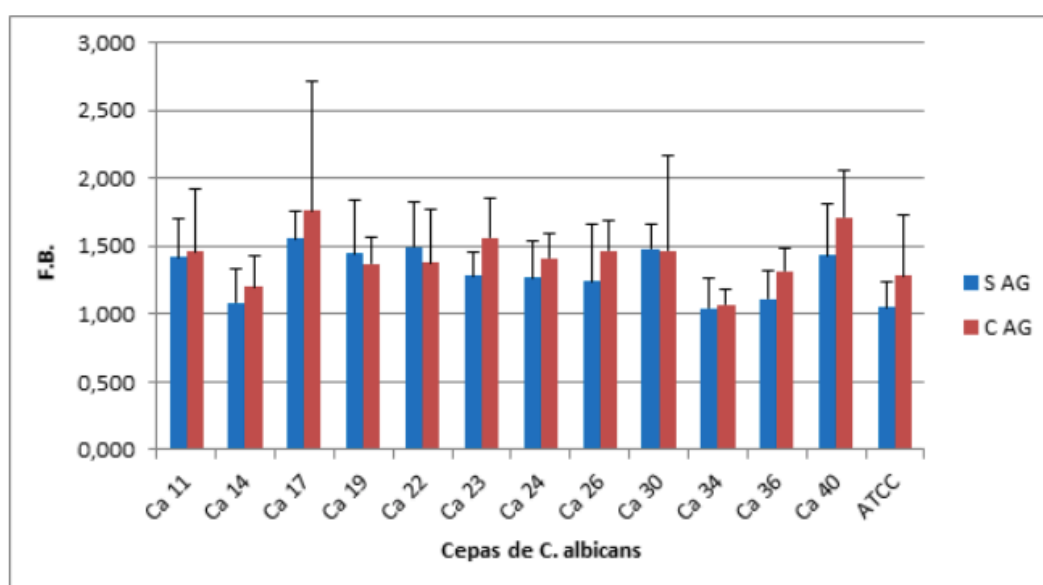


Gráfico 1. Índice de formação de biofilme por *C. albicans* na ausência e na presença de ácido gálico. Legenda: FB = formação de biofilme; S AG = sem ácido gálico; C AG = com ácido gálico; Ca = *Candida albicans*; ATCC = American Type Culture Collection.

As diferenças encontradas frente à presença e a ausência do composto em

estudo foram discretas. Apenas duas leveduras, leia-se Ca 23 e Ca 36, apresentaram diferenças significativas, pois ambas obtiveram resultados superiores, no que diz respeito à formação de biofilme na presença de ácido gálico quando comparado a ausência deste composto.

Para nosso conhecimento, o efeito do composto em questão e alguns derivados sintéticos foram previamente testados quanto à sua atividade anti-*Candida*, mas nenhum fora avaliado quanto ao seu efeito sobre a formação de biofilme por *C. albicans*.

A expressão da produção das enzimas lignolíticas por fungos vem sendo detectada por meio do ácido gálico, que, sob ação das fenoloxidasas, forma quinonas indicativas da oxidação, resultando em um halo de cor âmbar em torno da colônia, comumente chamado de “Reação de Bavendamm” (CONCEIÇÃO *et al.*, 2005).

Estudos realizados por Boonchan *et al.* (2000) e Bonugli-Santos *et al.* (2010) apontaram como os fungos considerados maiores produtores das enzimas lignolíticas os seguintes *Phanerochaete chrysosporium*, *Penicillium* spp., *Paecilomyces* spp., *Cunninghamella elegans*, *Candida* spp., *Torulopsis* sp., *Rhodotorula* sp., *Aspergillus sclerotium*.

Maciel e colaboradores (2010) avaliaram a produção de enzimas lignolíticas (polifenoloxidasas) por fungos filamentosos utilizando óleo diesel como substrato, com a finalidade de propor aplicação futura dessas enzimas na remoção de petroderivados. No estudo o ácido gálico (0,5%) foi utilizado como substrato indutor para a verificação da expressão das enzimas. Os resultados destacaram *Aspergillus* sp., *Curvularia lunata*, *Paecilomyces* sp., e *Penicillium* sp. como os fungos com maior potencial biotecnológico.

Baseado na literatura citada pode-se levantar a hipótese de que as cepas de *C. albicans* do presente trabalho tenham utilizado o ácido gálico no seu metabolismo, influenciando assim a formação de biofilme, o que poderia justificar o aumento da produção deste fator de virulência.

A derivação de moléculas de ácido gálico é uma alternativa para melhorar suas características, podendo assim ser avaliadas em futuros estudos.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo avaliou a atividade do ácido gálico na formação de biofilme por *C. albicans*.

A análise da inibição foi feita comparando-se o as cepas na presença e na ausência de ácido gálico. Todas as amostras de *C. albicans* foram consideradas formadoras de biofilme em nossas condições experimentais.

Nos resultados observamos que na presença do ácido gálico as cepas *C. albicans* tiveram um aumento na formação de biofilme, embora tal composto apresente pouca ação antifúngica nos ensaios *in vitro*, já que as cepas mostraram-se resistentes a todas as concentrações utilizadas.

REFERÊNCIAS

- ALVES, C. Q. **Flavonóides antioxidantes e derivados de ácido gálico isolados de *Cenostigma gardnerianum* Tul. (Leguminosae)**. Salvador, Bahia, UFBA, 2007.
- BONUGLI-SANTOS R. C. et al. **Production of laccase manganese peroxidase and lignin peroxidase by Brazilian marine derived fungi**. *Enzyme Microbiology Technology*, v. 46, n. 1, p. 32-37, 2010.
- BOONCHAN, S.; BRITZ, M.L.; STANLEY, G.A. **Degradation and mineralization of high-molecular weight polycyclic aromatic hydrocarbons by defined fungal bacterium cocultures**. *Applied Environmental Microbiology*, v. 66, p. 1007-1019, 2000.
- CLSI, CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard. CLSI Document M27-A3**. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- CONCEIÇÃO, D. M. et al. **Fungos filamentosos isolados do rio Atibaia, SP e refinaria de petróleo biodegradadores de compostos fenólicos**. *Arq. Inst. Biol.*, v. 72, n. 1, p. 99-106, 2005.
- GRUNDHOFER, P. et al. **Biosynthesis and subcellular distribution of hydrolyzable tannins**. *Phytochemistry*, v. 57; p. 915-927, 2001.
- KIM, M. J. et al. **Gallic acid, a histone acetyltransferase inhibitor, suppresses β -amyloid neurotoxicity by inhibiting microglial-mediated neuroinflammation**. *Molecular nutrition & Food Research*, v. 55, p. 1798-1808, 2011.
- KOIDE, T.; NOSE, M.; INQUE, M; OGIHARA, Y.; YABU, Y.; OTHA, N. **Tripanocidal effects of gallic acid and related compound**. *Planta Medica*, v. 64, n. 1, p. 27-30, 1998.
- KROES, B. H.; VAN DEN BERG, A. J. J.; QUARLES VAN UFFORD, H. C.; VAN DIJK, H.; LABADIE, R. P. **Anti-inflammatory activity of gallic acid**. *Planta Medica*, n. 58, p. 499-504, 1992.
- KROGH, R.; TUNES, R. A.; ANDRICOPULO, A. D. **Structure-activity relationships for the analgesic activity of gallic acid derivatives**. *Il Farmaco*, n.55, p. 730-735, 2000.
- LEAL, P. C. et al. **Relation between lipophilicity of alkyl gallates and antifungal activity against yeasts and filamentous fungi**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 19, p. 1793–1796, 2009.
- LOCATELLI, C. et al. **Gallic Acid Ester Derivatives Induce Apoptosis and Cell adhesion Inhibition in Melanoma Cells: The Relationship Between Free Radical Generation, Glutathione and Cell Death**. *Chemico-Biological Interactions*, p. 157-184, 2009.
- LYELL, J. **On the use of gallic acid in the treatment of albuminuria**. *The Lancet*, v. 54, p. 608 – 609, 1849.
- MACIEL, C. do C. S. et al. **Produção de enzimas do sistema lignolítico por fungos filamentosos isolados de locais impactados por petroderivados**. *Exacta*, São Paulo, v. 8, n. 3, p. 299-305, 2010.
- MANOSROI, A. et al. **In vitro and in vivo skin anti-aging evaluation of gel containing niosomes loaded with a semi-purified fraction containing gallic acid from *Terminalia chebula* galls**. *Pharmaceutical Biology, Chiang Mai*, v. 49, n. 11, p. 1190-1203, nov. 2011.
- MELO, A. F. **Desenvolvimento preliminar de um biossensor enzimático para determinação de taninos hidrolisáveis**, 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade Federal do Rio de Janeiro/ UFRJ, Escola de Química, Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos

Químicos e Bioquímicos, 2008.

MORAN, G. P.; COLEMAN, D. C.; SULLIVAN, D. J. **Candida albicans versus Candida dubliniensis: Why Is C. albicans More Pathogenic?**. *International Journal of Microbiology*, v. 2012, 2011. Article ID 205921, doi: 10.1155/2012/205921.

PETTIT, R. K. et al. **Microplate Alamar Blue Assay for Staphylococcus epidermidis biofilm susceptibility testing**. *Antimicrob Agents Chemother*, v. 49, p. 2612-2617, 2005.

PETRÔNIO, S. et al. **Atividade Antifúngica de Ácido Gálico e seus Ésteres Semi-sintéticos**, 2009. Disponível em: <<http://sec.s bq.org.br/cdrom/31ra/resumos/T0693-1.pdf>>. Acesso em: 14 de abril 2012.

POLEWSKI, K.; KNIAT, S.; SLAWINSKA, D. **Ácido gálico, um antioxidante natural, em solução aquosa e meio ambiente micelar: estudos espectroscópicos**. Disponível em: <<http://taninos.tripod.com/acidogalico.htm>>. Acesso em: 14 de abril 2012.

PRESCOTT, L. M.; HARLEY, J. P.; KLEIN, D. A. **Microbiology**, 5th ed. McGraw-Hill Companies, 2002, p. 949-950.

RAMAGE, G. et al. **Characteristics of biofilm formation by Candida albicans**. *Revista Iberoamericana de Micologia*, n. 18, p. 163-167, 2001.

RAMAGE, G. et al. **Inhibition of Candida albicans Biofilm Formation by Farnesol, a Quorum-Sensing Molecule**. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 68, n. 11, p. 5459-5463, 2002.

RÖRIG, K. C. O.; COLACITE, J.; ABEGG, M. A. **Produção de Fatores de Virulência in vitro por Espécies do Gênero Candida**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 42, n. 2, p. 225-227, 2009.

ROSSO, R. **Avaliação das propriedades antioxidantes de derivados ésteres do ácido gálico**. 2005. Dissertação (Mestrado em Farmácia na área de Concentração: Fármacos e Medicamentos/ Análises Clínicas) – Forianópolis: UFSC, 2005.

SAMPSON, G. **On the use of gallic acid in cases of albuminous urine**. *The Lancet*, v. 54, p. 577 – 578, 1849.

SANTANA, D. P. et al. **Prevalência de Fatores de Virulência de Candida albicans Isoladas da Cavidade Bucal de Crianças Portadoras e Não Portadoras de Síndrome de Down**. *Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer*, v. 6, n. 11, 2010.

SANTOS, R. I. **Metabolismo Básico e Origem dos Metabólitos Secundários**. In: SIMÕES, C.M.O. et al. (Org.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2007. p. 323-353.

THOMPSON, P. E.; MOORE, A. M.; REINERTSON, J. W.; **Antimalarial activity of α -resorcylic acid and analogs and reversal by p-hydroxybenzoic acid**. *Antibiotics and Chemotherapy*, v. 3, p. 399-408, 1953.

COMPOSTOS BIOATIVOS DE PLANTAS: UM POTENCIAL PARA ANTIMICROBIANOS E ANTIOXIDANTES

Deyzi Caroline da Silva Barbosa

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Bioquímica
Recife - Pernambuco

Paloma Maria da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Bioquímica
Recife - Pernambuco

Bruno Oliveira de Veras

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Bioquímica
Recife - Pernambuco

Fernanda Granja da Silva Oliveira

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Bioquímica
Recife - Pernambuco

Alexandre Gomes da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Bioquímica
Recife - Pernambuco

Márcia Vanusa da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Bioquímica
Recife - Pernambuco

Maria Tereza dos Santos Correia

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Bioquímica
Recife - Pernambuco

variedade de compostos que são divididos em duas classes: metabólitos primários e secundários. Os metabólitos secundários têm sido relatados na literatura por apresentarem diversas atividades biológicas, entre elas atividade antimicrobiana e antioxidante. Diante dos mecanismos de resistência apresentados por cepas bactérias aos antibióticos disponíveis no mercado para o tratamento de infecções, faz-se necessário a pesquisa e desenvolvimento de novos compostos bioativos eficazes para o tratamento de infecções bacterianas. Dentro desse contexto, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão abordando a evolução do uso de plantas medicinais e suas propriedades como potencial para o desenvolvimento de antimicrobianos e antioxidantes. Foi realizado um levantamento na literatura científica abordando a Fitoterapia, o papel das plantas frente à resistência bacteriana e ao estresse oxidativo.

PALAVRAS-CHAVE: espécies vegetais, propriedades, metabólitos

ABSTRACT: plants produce a wide variety of compounds which are divided into two classes: primary and secondary metabolites. Secondary metabolites have been reported in the literature because they present several biological activities, among them antimicrobial and antioxidant activity. Faced with the mechanisms

RESUMO: As plantas produzem uma grande

of resistance presented by strains of bacteria to antibiotics available in the market for the treatment of infections, it is necessary to research and develop novel bioactive compounds effective for the treatment of bacterial infections. Within this context, this study aimed to conduct a review addressing the evolution of the use of medicinal plants and their properties as potential for the development of antimicrobials and antioxidants. A survey was carried out in the scientific literature on phytotherapy, the role of plants in relation to bacterial resistance and oxidative stress.

KEYWORDS: plant species, properties, metabolites

1 | INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais em diversas práticas medicamentosas pela população é uma forma de tratamento de origens antigas que foram repassadas ao longo dos anos entre as gerações e comunidades. O estudo da Fitoterapia baseia-se na utilização de compostos ativos extraídos de material vegetal para tratar diversas enfermidades (ZANETTE et al., 2017).

As plantas produzem uma grande variedade de compostos que são divididos em duas classes: metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários são aminoácidos, proteínas, lipídeos e carboidratos, substâncias essenciais à sobrevivência e desenvolvimento das plantas. Já, os metabólitos secundários, não estão envolvidos nas funções vitais das plantas de forma direta, mas atuam nos mecanismos de defesa dos vegetais, tendo papel importante na sobrevivência da planta em seu ecossistema (VERPOORTE e MEMELINK, 2002).

Diversos estudos na literatura relatam o potencial medicinal dos metabólitos secundários encontrados nos vegetais relatados por apresentarem atividades biológicas, como potencial antioxidante, antimicrobiano, anti-inflamatório, anti-helmíntico, anticâncer, antileishmania, analgésico (KAUR et al., 2009; CHATTERJEE, 2015).

A resistência a agentes antibacterianos tem se tornado um importante problema global (SANTOS et al., 2015). As infecções bacterianas são reconhecidamente umas das principais causas de morbidade, mortalidade e aumento nos custos hospitalares, principalmente em países em desenvolvimento. Em que, bactérias anteriormente suscetíveis aos antibióticos usualmente utilizados deixaram de responder aos mesmos (TAVARES et al., 2013).

Escherichia coli e *Staphylococcus aureus* são os representantes mais prevalentes dos grupos das bactérias gram-negativas e gram-positivas, respectivamente envolvidas em infecções (PAUDEL et al., 2014). Nesse contexto, os metabólitos secundários de plantas aparecem como uma alternativa a ser investigada, pois, podem ser letais e/ou tóxicos a microrganismos; apresentar ações de caráter farmacológico; e/ou reagir quimicamente com outras moléculas (FIGUEIRÔA et al., 2013).

Desordens no organismo humano, como os processos infecciosos provocam

um aumento dos radicais livres. Os vegetais podem atuar inibindo efeitos adversos do estresse oxidativo, sendo fonte de promoção e manutenção de saúde. Além de prevenir contra doenças futuras devido às espécies reativas de oxigênio, metabólitos secundários como compostos fenólicos e flavonoides estão envolvidos com o potencial antioxidante apresentado pelas plantas (ASIF, 2015).

Diante disso, a avaliação de produtos naturais como potencial para o desenvolvimentos de agentes antimicrobianos e antioxidantes vêm sendo alvo de estudos com a finalidade de encontrar compostos bioativos de fontes naturais.

2 | A EVOLUÇÃO DO USO DE PLANTAS MEDICINAIS

Registros históricos relatam que desde 4.000 a.c. o homem já utilizava as plantas medicinais para o tratamento de várias doenças (HELFAND & COWEN, 1990). O uso de plantas medicinais é realizado de diversas maneiras, sejam na forma de extratos, tinturas, pomadas e cápsulas, podendo ser derivados de uma variedade de espécies vegetais utilizadas no tratamento de diversas doenças (CALIXTO, J. 2009).

A herança cultural do uso de plantas para fins curativos foi repassada ao longo dos anos entre gerações (GIRALDI & HANAZAKI, 2010). Segundo Ferreira e Pinto (2010) os extratos vegetais são caracterizados por sua constituição ser formada de uma mistura de multi-componentes, entre elas substâncias ativas e inativas, que muitas vezes atuam em alvos farmacológicos diferentes. Enquanto, medicamentos sintéticos, em quase sua totalidade, apresentam um único princípio ativo que é responsável pelo seu efeito farmacológico.

Durante as últimas décadas, o conhecimento empírico de diversas civilizações sobre as propriedades medicinais de substâncias oriundas do metabolismo secundário das plantas tem sido comprovado através de estudos (CRAGG & NEWMAN, 2013).

Além disso, extratos obtidos de espécies vegetais com atividades antioxidantes e antimicrobianas é também interesse da indústria alimentícia. Pois, os seus princípios ativos antimicrobianos podem ser utilizados como uma medida alternativa aos conservantes convencionais de alimentos (SKOTTI et al., 2013).

Espécies vegetais tem sido alvo de estudos em diferentes áreas de conhecimento, entre elas: Farmacologia, Agropecuária, Bioquímica, Botânica, Ecologia, Genética e Educação. Além da investigação de seu uso popular, aspectos como isolamento de substâncias, purificação, caracterização de princípios ativos, investigação farmacológica de extratos, constituintes químicos e transformações químicas são avaliados (CARNEIRO et al., 2014).

3 | METABÓLITOS SECUNDÁRIOS E SUAS PROPRIEDADES

Os metabólitos secundários produzidos pelas plantas definem-se como um conjunto de reações resultantes da interação da planta com o ambiente que vive

(REZENDE et al., 2016). Estes metabólitos atuam em diferentes processos, podem servir de defesa contra outras espécies como herbívoros e micróbios. E também, apresentar uma ampla propriedade para produtos biológicos e farmacológicos (MICHAEL, W. 2015).

Metabólitos secundários encontrados em vegetais e frutas são classificados de acordo com as características químicas de sua constituição. Alguns desses metabólitos são: alcaloides, compostos fenólicos, taninos, flavonoides, alcaloides e saponinas. Os compostos fenólicos são formados por um anel aromático com um ou mais substituintes hidroxílicos sendo amplamente distribuídos no reino vegetal. Dentro desse grupo, encontram-se também os taninos e flavonoides (ROCHA et al., 2011).

Os taninos são compostos fenólicos de grande interesse econômico e ecológico (MONTEIRO et al., 2005). A presença de taninos em extratos vegetais tem sido correlacionada a atividades importantes, dentre elas: ação antibacteriana, ação sobre protozoários, na reparação de tecidos, regulação enzimática e proteica (CASTEJON, 2011).

Já, os flavonoides são definidos quimicamente como substâncias compostas por um núcleo, o qual é constituído por três anéis fenólicos. Muitos flavonoides apresentam atividades antioxidantes, capacidade de eliminação de radicais livres, prevenção de doenças coronarianas, atividades hepato-protetoras, anti-inflamatórias, anticancerígenas (KUMAR & PANDEY, 2013).

Outros metabólitos, como os alcaloides também tem sido correlacionado com respostas fisiológicas e psicológicas. Algumas aplicações deste metabólito são atuar como relaxante muscular, tranquilizante, analgésico e antibacteriano (GARCÍA & CARRIL, 2009). Já, as saponinas são glicosídeos cujas suas propriedades relatadas abordam atividades anti-inflamatórias, imunoestimulantes, hipocolesterolêmicas, hipoglicêmicas, antifúngicas e citotóxicas (MARELLI et al., 2016).

4 | FITOTERAPIA UMA ABORDAGEM DO SUS

Em 2006, no Brasil foi institucionalizada a Fitoterapia no Sistema de Saúde Pública (SUS) com a publicação do Programa de Política Nacional de Práticas Integrativas e complementares (PNPIC). Que apresenta como medidas alternativas para o tratamento de doenças a medicina chinesa/acupuntura, homeopatia, fitoterapia e medicina antroposófica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Entre os fatores que contribuem para inserção da fitoterapia nos serviços de atenção primária à saúde básica, estão: outra opção terapêutica alternativa, redução de custos, resgate dos saberes tradicionais, preservação da biodiversidade, promoção do desenvolvimento social, estimulação de ações intersetoriais, interdisciplinares, de educação em saúde e a participação comunitária (ANTONIO, et al., 2014).

O desenvolvimento das Políticas Nacionais de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

tem o objetivo de fornecer diretrizes para inserção e regulamentação da utilização de fitoterápicos. A resolução nº 26, de 13 de maio de 2014 dispõe sobre o processo de registro/notificação de um produto fitoterápico que comprove segurança, eficácia e qualidade no seu uso (OSHIRO, et al., 2016).

Segundo os “Objetivos de Desenvolvimento sustentável”, as metas para 2030, é assegurar o acesso a medicamentos seguros, eficazes, qualidade e preços acessíveis para todos. A indústria de plantas medicinais e de fitoterápicos pode representar uma excelente alternativa para esses objetivos, sendo uma fonte de inovação em saúde e produção terapêutica com base na biodiversidade brasileira (HASENCLEVER et al., 2017).

5 | RESISTÊNCIA BACTERIANA UM DESAFIO PARA A SAÚDE PÚBLICA

O desenvolvimento dos antimicrobianos representou um marco na história da medicina moderna, através dos quais foi possível diminuir os índices de mortalidade e morbidade ocasionados por infecções bacterianas. Dentre os principais mecanismos de ação de antimicrobianos estão: a inibição da síntese da parede celular, inibição da síntese de proteínas, inibição da replicação de ácidos nucleicos e da transcrição, inibição da síntese de metabólitos essenciais e dano à membrana plasmática (FRANCO et al., 2015).

No entanto, o uso indiscriminado de antibióticos pode levar ao desenvolvimento de resistência em nível de paciente individual, mas também levar o comprometimento a nível comunitário, nacional e regional (BELL et al., 2014). Dentre as consequências do uso indiscriminado de antibióticos estão aumento de custos de assistência médica, excesso de efeitos colaterais e interações medicamentosas, favorecer o aparecimento de resistência bacteriana, tornando antibióticos ineficazes (KASPER & FAUCI, 2015).

O processo de resistência ocorre quando a bactéria adquire genes que lhe confere a capacidade de modular o mecanismo de ação de antibióticos, seja por mutação espontânea no DNA, transformação ou transferência de plasmídeos (SILVA et al., 2009). Existe necessidade de novos compostos antimicrobianos. No entanto, o número de novos medicamentos desenvolvidos é baixo (ROUMY et al., 2015).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma lista inédita de bactérias resistentes aos antibióticos disponíveis de acordo com suas prioridades: crítica, alta e média (tabela 1). A lista é uma forma de apelo às necessidades de saúde pública para pesquisas e desenvolvimento de novos antibióticos e compostos antimicrobianos eficazes (ONUBR, 2017). Dentro desse contexto, os produtos naturais pode ser uma fonte de agentes antimicrobianos atuando através de mecanismos ação de acordo com seus princípios ativos (BHALODIA & SHUKLA, 2011).

Prioridade	Bactérias
Crítica	<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenema; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenema; <i>Enterobacteriaceae</i> , resistente a carbapenema, produtoras de ESBL.
Alta	<i>Enterococcus faecium</i> resistente à vancomicina; <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina, com sensibilidade intermediária e resistência à vancomicina; <i>Helicobacter pylori</i> resistente à claritromicina; <i>Campylobacter spp.</i> resistente às fluoroquinolonas; <i>Salmonellae</i> resistentes às fluoroquinolonas; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , resistente a cefalosporina, resistente às fluoroquinolonas.
Média	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , sem sensibilidade à penicilina; <i>Haemophilus influenzae</i> , resistente à ampicilina; <i>Shigella spp.</i> resistente às fluoroquinolonas.

Tabela 1 – Prioridade para bactérias resistentes a antibióticos segundo a OMS

Legenda: ESBL – Betalactamase de espectro ampliado. Fonte: ONUBR (2017).

6 | EXTRESSE OXIDATIVO E ANTIOXIDANTES NATURAIS

O estresse oxidativo decorre do desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e atuação do sistema de defesa antioxidante. A função dos antioxidantes é inibir ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos radicais livres e/ou espécies reativas não radicais (BARBOSA et al., 2010).

Durante o transporte de elétrons pela mitocôndria, o oxigênio pode ser reduzido e dar origem as espécies reativas de oxigênio (EROS) tais como: ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (OH^{\cdot}), estes podem ocasionar danos ao DNA, RNA, proteínas, lipídios e contribuir para o desenvolvimento de doenças, como o câncer (SILVA & JASIULIONIS, 2014).

Inúmeras substâncias presentes em plantas apresentam atividade antioxidante nos sistemas biológicos podendo atuar neutralizando os radicais livres. Ademais, o consumo de compostos antioxidantes reduz o risco de doenças (VASCONCELOS et al., 2004). Além de que, extratos de plantas têm sido utilizados como antioxidantes pela indústria alimentícia. Eles são uma excelente alternativa para substituir os antioxidantes sintéticos, pois possuem a capacidade de melhorar a estabilidade oxidativa dos produtos alimentícios (EXTRATOS VEGETAIS, 2010).

7 | CONCLUSÕES

Os produtos naturais são fontes de metabólitos secundários, relatados por estarem envolvidos em diversas atividades biológicas. Diante do desafio e necessidade

de desenvolvimentos de novos compostos com atividade antimicrobiana, as plantas são uma alternativa para investigação de compostos bioativos que possam ser eficazes para prevenção e/ou tratamento de infecções. E também, possam atuar como antioxidantes obtidos de fontes naturais.

REFERÊNCIAS

ANTONIO, G.; TESSER, C.; MORETTI, R. **Fitoterapia na atenção primária à saúde**. Revista Saúde Pública, Florianópolis, v.48, n.3, p.541-553, fev. 2014.

AGRA, M.; FREITAS, P.; FILHO, J. **Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil**. Brazilian Journal of Pharmacognosy, v.17,n.1, p.114-140, mar. 2017.

ASIF, M. **Chemistry and antioxidant activity of plants containing some phenolic compounds**. Chemistry International, v.1, n.1, p.35-52, 2015.

BARBOSA, K. et al. **Oxidative stress: concept, implications and modulating factors**. Revista de Nutrição, Campinas, v. 23, n.4, p.629-643, jul./ago., 2010.

BHALODIA, N.; SHUKLA, V.J. **Antibacterial and Antifungal Activities from Leaf Extracts of Cassia fistula I: An Ethnomedicinal Plant**. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology, 2, 104-109., 2011.

BELL, B. et al. **A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance**. BMC Infectious Diseases, v.14, n.13, p.25, 2014.

CASTEJON, F. **Taninos e saponinas**. 2011. 29 f. (Mestrado em medicina veterinária e Zootecnia) – Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2013.

CALIXTO JB. **Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents)**. Braz J Med Biol Res, v.2, p.79-89, 2009.

CARNEIRO, F. et al. **Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil**. Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais, Iporá, v.3, n. 2, p.44-75, dez 2014.

CHATTERJEE, Shyam Sunder. **From covalent bonds to eco-physiological pharmacology of secondary plant metabolites**. Karlsruhe, Germany: Biochemical Pharmacology, 2015.

CRAGG G.M, NEWMAN D.J. **Natural products: a continuing source for novel drug leads**. Biochim Biophys Acta. v.1830, n.6, p. 95 - 3670,2013.

FRANCO, J. et al. **O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos**. Semana Acadêmica. Fortaleza, v.1, n.72, p.1-17, 2015.

FERREIRA, V.; PINTO, A. **A fitoterapia no mundo atual**. Química nova, São Paulo, v.33, n.9, p.1829, 2010.

FIGUERÔA, E. et al. **Evaluation of Antioxidant, Immunomodulatory, and Cytotoxic Action of Fractions from *Eugenia uniflora* L. and *Eugenia malaccensis* L.: Correlation with Polyphenol and Flavanoid Content**. The Scientific World Journal, jun. 2013.

GARCÍA, A.; CARRIL, E. **Metabolismo secundario de plantas**. Reduca Biología, v.2, n.3, p.119-145, Nov. 2009.

- GIRALDI, M.; HANAZAKI, N. **Uso e conhecimento tradicional de plantas medicinais no Sertão do Ribeirão**. Florianópolis, SC, Brasil. *Acta botanica brasílica*, v.24, n.2, p.395-406, fev. 2010.
- FRANCO, J. et al. **O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos**. *Semana Acadêmica*. Fortaleza, v.1, n.72, p.1-17, 2015.
- FERREIRA, V.; PINTO, A. **A fitoterapia no mundo atual**. *Química nova*, São Paulo, v.33, n.9, p.1829, 2010.
- HASENCLEVER, L. et al. **A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades**. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v.22, n.8, p.2559-2569, ago. 2017.
- KASPER, D.; FAUCI, A. **Doenças Infecciosas de Harrison**. 2º edição. AMGH Editora, 2015.
- KAUR, G.; ARORA, D. **Antibacterial and phytochemical screening of *Anethum graveolens*, *Foeniculum vulgare* and *Trachyspermum ammi***. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, Índia, v.9, n.30, aug. 2009.
- HELFAND, W.H.; COWEN, D.L. **Pharmacy illustrated history**. New York: Harry N. Abrams, 1990.
- KUMAR, S.; PANDEY, A. **Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview**. *The Scientific World Journal*, Índia, n.162750, p.16, oct. 2013.
- ONUBR. **Lista inédita de bactérias resistentes a antibióticos**. Nações unidas no Brasil, Mar, 2017.
- OSHIRO, M. et al. **O A evolução do registro e prescrição de fitoterápicos no Brasil sob a perspectiva legal e sanitária**. *Vigilância Sanitária Debate*, Curitiba, v.4, n.4, p.116-122, out. 2016.
- MARRELLI, M. et al. **Effects of Saponins on Lipid Metabolism: A Review of Potential Health Benefits in the Treatment of Obesity**. *Molecules*, v.21, n.1404, p.1-20, Oct. 2016.
- MICHAEL, W. **Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites**. *Medicines*, v. 2, p.251-286, sep. 2015.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS**. 2 ed. Brasília, DF, 2015.
- MONTEIRO, J.; ALBUQUERQUE, U.; ARAÚJO, E. **Taninos: uma abordagem da química à ecologia**. *Química Nova*, v. 28, N. 5, p.892-896, abr. 2005.
- PAUDEL, B. et al. **Estimation of antioxidant, antimicrobial activity and brine shrimp toxicity of plants collected from Oymyakon region of the Republic of Sakha (Yakutia)**. *Biological Research*, Russia, v.47, n.10, p.1-6, 2014.
- REZENDE, F. et al. **Vias de síntese de metabólitos secundários em plantas**. *Botânica no Inverno*. Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, p. 223, jul. 2016.
- ROCHA, W. et al. **Compostos fenólicos totais e taninos condensados em frutas nativas do cerrado**. *Rev. Bras. Frutic. Jaboticabal*, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 1215-1221, dez. 2011.
- ROUMY, V.; CHOQUEVILCA, A.; NEUT,C. **In vitro antimicrobial activity of traditional plant used in mestizo shamanism from the Peruvian amazon in case of infectious diseases**. *Pharmacognosy magazine*, v.11, n. 44 p. 625-633, oct. 2015.

SANTOS, A. et al. **Organic extract from *Indigofera suffruticosa* leaves have antimicrobial and synergic action with erythromycin against *Staphylococcus aureus*.** *Frontiers in microbiology*, v.6, n.13, feb. 2015.

SKOTTI, E. et al. **Total phenolic content, antioxidant activity and toxicity of aqueous extracts from selected Greek medicinal and aromatic plants.** *Industrial Crops and Products*, Athens, v.53, p. 46– 54, dec. 2014.

SILVA, A. et al. **Mecanismos de resistência bacteriana.** *Revista científica eletrônica de medicina veterinária*, São Paulo, ano VII, n.12, jan. 2009.

SILVA, C.; JASIULIONIS, M. **Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer.** *Ciência e cultura*, São Paulo, v.66, n.1, 2014.

TAVARES, L. et al. **Strategies and molecular tools to fight antimicrobial resistance: resistome, transcriptome, and antimicrobial peptides.** *Frontiers in microbiology*, v.4, n.412, p.1-11, dec. 2013.

VASCONCELOS, M. et al. **Avaliação de atividades biológicas das sementes de *Stryphnodendron obovatum* Benth. Leguminosae.** *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.14, n.1, p.121-127, maio 2004.

VERPOORTE, R. MEMELINK, J. **Engineering secondary metabolite production in plants.** *Current Opinion in Biotechnology*, v.13, n.2, p.181-187, apr. 2002.

ZANETTE, V. et al. **Fitoterapia Racional: aspectos taxonômicos, agroecológicos, etnobotânicos e terapêuticos.** *Unisanta Bioscience*, v.6, n.5, 2017.

TREINAMENTO RESISTIDO NA SÍNDROME SAPHO ASSOCIADA AO USO DA ISOTRETINOINA: UM ESTUDO DE CASO

Hellen Christina de Belmont Sabino Medeiros

Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ),
João Pessoa, Paraíba, Brasil.

Rodrigo Ramalho Aniceto

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Rio Grande do Norte (IFRN),
Currais Novos, Rio Grande do Norte, Brasil.

Vinicius de Gusmão Rocha

Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ),
João Pessoa, Paraíba, Brasil.

Antônio Meira Neto

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João
Pessoa, Paraíba, Brasil.

Cybelle de Arruda Navarro Silva

Centro Universitário Unifacisa (UNIFACISA), João
Pessoa, Paraíba, Brasil.

RESUMO: Trata-se de uma avaliação acerca do efeito de sessões de Treinamento Resistido (TR) na recuperação de disfunções dos membros inferiores em um quadro de Síndrome de SAPHO associado ao uso de Isotretinoína. **Métodos:** O estudo foi do tipo experimental, com delineamento de estudo de caso, e abordagem quantitativa. A amostra é um indivíduo do sexo feminino, ex atleta profissional de basquete, diagnosticada com síndrome de SAPHO. O estudo teve tempo total de 11 semanas, sendo destas 3 semanas para

coleta da força e dos sinais vitais e 8 semanas para o protocolo de exercício. **Análise:** os dados foram tabulados em uma planilha no Excel e os resultados foram analisados utilizando estatística descritiva. **Resultados:** Após a intervenção do TR, a paciente com SAPHO aumentou a força muscular dos membros inferiores que apresentavam disfunção em relação aos grupos musculares do quadríceps femoral, bíceps femoral (596,95%) e sóleo (548,15%). Ao avaliar os sinais vitais, os dados demonstraram que a paciente permaneceu dentro dos padrões de normalidade, em relação aos resultados pré-treinamento, SpO₂ (97,42 ± 1,12 %), FC (97,26 ± 7,79 bpm), PAS (110,56 ± 4,55 mmHg) e PAD (77,94 ± 5,44 mmHg). **Conclusão:** Conclui-se que o TR de forma sistematizada trouxe resultados positivos na saturação, pressão arterial, frequência cardíaca e força do indivíduo.

PALAVRAS-CHAVES: Síndrome, Exercício Físico, Disfunção.

ABSTRACT: This is an evaluation of the effect of Weathered Training (WT) sessions on the recovery of lower limbs dysfunction in a SAPHO's syndrome associated with Isotretinoin usage picture. **Methods:** The study was experimental, with a case study design, and a quantitative approach. The subject is a female individual, former professional basketball athlete,

diagnosed with SAPHO's syndrome. The study had an eleven-week duration, which had three weeks for strength and vital signs collection and eight of them were dedicated to the exercise protocol. Analysis: The data was charted into an Excel table, and the results were interpreted using descriptive statistics. Results: After the intervention of the WT, the patient with SAPHO increased the muscular strength of the lower limbs that presented dysfunction in relation to the muscle groups of the quadriceps femoris, biceps femoris (596.95%) and soleus (548.15%). When evaluating vital signs, the data showed that the patient remained within the normal range, in relation to the pre-training results, SpO₂ (97.42 ± 1.12%), HR (97.26 ± 7.79 bpm), SBP (110.56 ± 4.55 mmHg) and DBP (77.94 ± 5.44 mmHg). Conclusion: We concluded that the WT in a systematized form brought up positive results, in oxygen saturation, arterial blood pressure, cardiac frequency and the individual's strength.

KEYWORDS: Syndrome, Physical Exercise, Dysfunction.

1 | INTRODUÇÃO

A síndrome sinovite, acne, pustulose, hiperostose, osteíte (SAPHO) é uma doença rara que acomete um em cada 10.000 indivíduos, sendo descoberta em meados de 1987 (CHAMOT et al., 1987; CARNEIRO; SAMPAIO-BARROS 2013). Trata-se de uma afecção inflamatória caracterizada por lesões osteoarticulares e desordens dermatológicas (NGUYEN et al., 2012)

Um dos principais desafios no diagnóstico da SAPHO é a identificação de seus diversos componentes clínicos (FIRINU et al., 2016), e até o momento não existem critérios diagnósticos validados ou achados específicos em exames de sangue, sendo este, baseado principalmente em achados radiológicos e histológicos que variam de acordo com a duração da doença (ZIMMERMANN; CURTIS, 2016). De acordo com Zimmermann e Curtis (2016) a síndrome de SAPHO deve ser suspeitada em um paciente que apresenta um início gradual de dor osteoarticular em associação com lesões de pele pustulosa.

A etiologia clínica da doença ainda é desconhecida, mas provavelmente de origem multifatorial, envolvendo uma combinação de componentes genéticos, infecciosos e imunológicos, porém, os achados laboratoriais são imprecisos (ZIMMERMANN; CURTIS, 2016). Estudos recentes envolvendo a doença revela o envolvimento de genes (cromossomo 18: LPIN2 e NOD2), baixa função de antígenos HLA classe II (ALJUHANI et al., 2015), elevação de níveis plasmáticos de interleucinas (IL-8 e IL-18), produção de IL-8 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) pelos neutrófilos (ZIMMERMANN; CURTIS, 2016), e a hipótese de doença infecciosa (lesões ósseas) causadas por um patógeno de baixa virulência (MCPHILLIPS; WOLFORD; RODRIGUES, 2010).

De acordo com Yang et al. (2018) até o presente, nenhuma recomendação de tratamento baseada em evidências foi proposta devido à raridade da síndrome SAPHO, no entanto, a estratégia de tratamento atual envolve, drogas antiinflamatórias

não-esteróides (NSAIDs), analgésicos, corticosteroides, drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs), produtos biológicos, bisfosfonatos e antibióticos (NGUYEN et al., 2012), além da isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico) (DIVYA, 2016), fármaco da classe dos retinóides, derivado sintético da vitamina A (retinol) (CAJUEIRO; LIMA; PARTATA, 2014).

A isotretinoína é a única entre os retinóides a ser empregada no tratamento dos quadros mais severos de acne, pois inibe a atividade da glândula sebácea, e controla a proliferação do *Propionibacterium acnes*. As reações adversas envolvem efeitos dispostos em dois grupos: alterações mucocutâneas e efeitos tóxicos sistêmicos. Dentro dos efeitos tóxicos sistêmicos, estes podem atingir a região musculoesquelética e os sistemas nervosos, hematopoiético, linfático, geniturinário, entre outros, uma vez que a reação de maior gravidade é a teratogenicidade (VALADARES, et al., 2012). Relato sobre o uso da isotretinoína evidencia dores no quadril e na lombar com existência do diagnóstico de SAPHO por indução do uso da droga (TOGRAL et al., 2015).

Zimmermann e Curtis (2016) destaca que o principal objetivo do tratamento da síndrome SAPHO é aliviar a dor e modificar o processo inflamatório, nesse sentido, o exercício físico utilizando o TR pode ser uma alternativa como tratamento não farmacológico para portadores de SAPHO, podendo até potencializar os casos de pacientes que fazem o uso de fármacos. Estudos demonstram que o TR melhora a função imunológica e reduz a inflamação sistêmica, aumenta a força muscular e a área de secção transversa do músculo (PRESTES et al., 2015), proporciona o enrijecimento das articulações (ROCHA et al., 2013) e melhora a cognição e estrutura cerebral (BEST et al., 2015), proporcionando uma melhoria na saúde e qualidade de vida tanto de indivíduos saudáveis quanto de portadores de doenças imunológicas e osteomioarticulares.

Diante do exposto o objetivo do presente estudo foi analisar o efeito do TR sobre a força muscular em uma portadora da síndrome SAPHO com disfunção de membros inferiores associada ao uso da isotretinoína. Importante destacar que esse é o primeiro estudo que observou a relação de causa e efeito do exercício físico como tratamento não farmacológico na síndrome SAPHO.

2 | RELATO DE CASO

Trata-se de um estudo de caso com delineamento pré-experimental com testes pré e pós-tratamento (THOMAS; NELSON; SILVERMAN, 2012). Um indivíduo do sexo feminino, 24 anos de idade, 176 cm de estatura, 99,5 kg de massa corporal, 32,12 kg/m² de índice de massa corporal e ex atleta profissional de basquete. Aos 21 anos a paciente fez tratamento com isotretinoína (20 mg), aumentando a dose após dois meses (40 mg) para tratamento da acne. No início do tratamento relatou-se queixas de cefaleia, expandindo para dores nos joelhos, tornozelos e edemas nos pés. Estes sintomas foram

agravados após quatro meses de uso do medicamento, chegando ao ponto da paciente parar de andar, onde imediatamente a isotretinoína foi suspensa. Exames laboratoriais apresentaram fator negativo para reumatoide, VSH: 26, PCR negativa, FAN de 1:160 nuclear pontilhado fino denso com placa metafásica. A cintilografia óssea apresentou inflamação no esterno-claviculares, manúbrio-esternal, sacroilíacas e tornozelos e os exames de ressonância magnética apresentou no quadril redução de espaço articular coxo-femoral, coluna com abaulamentos discais, sacroilíacas com sacroileíte bilateral. Após um tempo de tratamento medicamentoso em busca de amenização dos sintomas apresentados e já tendo cessado o uso do retinol isotretinoína, a paciente apresentou melhor resultado com o uso da medicação duloxetine, este, devolvendo algumas funções de movimento, mas ainda bem comprometido. Após 6 meses de tratamento a paciente foi diagnosticada com espondiloartrite, podendo ser um SAPHO primário ou este quadro ter sido desenvolvido pelo uso da isotretinoína conforme laudo médico.

Após um ano do diagnóstico, suspensão da medicação, tratamento com duloxetine e tratamento com o fisioterapeuta, a paciente concordou em realizar uma intervenção utilizando exercício físico. Foi assinado o termo de consentimento livre e esclarecido, sendo informado sobre os objetivos da pesquisa e procedimentos empregados, bem como os possíveis riscos e benefícios do estudo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de João Pessoa (CAAE: 69396617.0.00005176).

Para o protocolo de exercício, utilizou-se o TR com frequência semanal de três vezes por semana e as medidas de sinais vitais e teste de força muscular (membro dominante direito) pré (baseline), durante (48 horas após 4 semanas) e pós-treinamento (48 horas após 8 semanas). As medidas de sinais vitais foram consideradas para o presente estudo apenas como parâmetros de controle do paciente não sendo analisadas como variáveis desfecho.

No TR foram priorizados exercícios integrais e livres com estímulos para equilíbrio, por cadeias musculares anteriores e posteriores (DEAN et al., 2000). As sessões de exercício aconteceram 3 vezes na semana em dias não consecutivos, com duração de uma hora cada. Após o período de quatro semanas de TR houve um acréscimo de 10 a 15 % de carga (FLECK; KRAEMER, 2006).

Cada seção de treinamento foi dividida em três momentos: aquecimento, treino propriamente dito e regeneração. O aquecimento compreendeu atividades de fortalecimento buscando a melhora da mobilidade e estabilidade, como também, atividades de alongamento dinâmico para recrutamento da musculatura corporal total. O TR foi dividido da seguinte forma: todos os treinos realizaram-se exercícios com objetivo de melhorar o equilíbrio e fortalecer os membros musculares inferiores (MMII) e a região central do corpo (CORE). Em dois dos três dias, o treino teve como foco atividades para MMII. Para os membros superiores (MMSS), separou-se um dia. A fase de regeneração foi caracterizada todos os dias (no término das sessões) através de exercícios de liberação miofascial e alongamento estático (PRESTES, 2016) (Tabela

1).

Fases	Segunda-feira	Quarta-feira	Sexta-feira
Aquecimento	Exercícios para equilíbrio, fortalecimento dos MMII e CORE	Exercícios para equilíbrio, fortalecimento dos MMII e CORE	Exercícios para equilíbrio, fortalecimento dos MMII e CORE
Treino	Treino para MMII	Treino para MMSS	Treino para MMII
Regeneração	Liberação miofascial e alongamento estático	Liberação miofascial e alongamento estático	Liberação miofascial e alongamento estático

Tabela 1 – Estrutura semanal do treinamento resistido.

MMII – membros musculares inferiores; CORE – região central do corpo.

Para captação da força muscular foi utilizada uma célula de carga tipo Z, modelo BTS200 (Primax Balanças®) com capacidade para até 200 kgf, presa a uma corrente, durante contração isométrica voluntária máxima (Tabela 2), no membro inferior direito (dominante). As angulações foram ajustadas com um goniômetro de marca CARCI®. O valor de força adotado pela participante foi livre em todas as avaliações (RODRIGUES et al., 2010).

Local	Angulação	Autores
Medida da força dos ísquiotibiais	Joelho do membro dominante flexionado em 80°	Bley, Nardi e Marchetti, (2012).
Medida de força do quadríceps femoral	Joelho do membro dominante flexionado em 60°	Brasileiro e Villar (2000)
Medida de força do músculo sóleo	Quadril e joelho em 90° e 30° de flexão, respectivamente e tornozelo fixado em -10° de flexão plantar	Baroni et al. (2010)

Tabela 2 – Localização dos músculos e angulações para captação dos dados.

Os aparelhos utilizados para a realização das contrações isométricas voluntárias máximas, nas angulações que foram citadas, foram realizados na cadeira extensora (para avaliação do quadríceps), mesa flexora (avaliação dos ísquiotibiais) e sentadilha (avaliação do músculo sóleo).

Os sinais foram convertidos para o formato digital usando um conversor A/D USB de seis canais e 12 bits de resolução, acoplado a um microcomputador, utilizando uma frequência de amostragem de 2000 amostras/segundo. O software empregado para aquisição, armazenamento e processamento dos sinais foi o polígrafo digital BioMed (CARVALHO et al., 1998).

Foram coletados sinais vitais, tais como: saturação de oxigênio (SpO₂, %) e frequência cardíaca (FC, bpm) utilizando o oxímetro de dedo modelo OLED, JZK-301, marca Heart Rate Monitor; pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) e diastólica (PAD, mmHg) utilizando o estetoscópio Littmann® Classic III™ e o aparelho de pressão

Welch Allyn Durashock DS44-BR, Welchallyn®. Respectivamente, as médias seguiram as recomendações da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (2017) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (2016). Os sinais foram verificados 5 minutos antes de cada sessão de exercício. Os dados demonstraram que a paciente permaneceu dentro dos padrões de normalidade, em relação aos resultados pré-treinamento, SpO₂ (97,42 ± 1,12 %), FC (97,26 ± 7,79 bpm), PAS (110,56 ± 4,55 mmHg) e PAD (77,94 ± 5,44 mmHg).

Após a intervenção do TR, a paciente com SAPHO aumentou a força muscular dos membros inferiores que apresentavam disfunção em relação aos grupos musculares do quadríceps femoral, bíceps femoral (596,95%) e sóleo (548,15%). Percebe-se que o aumento da força muscular de membros inferiores foi maior nas últimas quatro semanas do que nas primeiras quatro semanas de intervenção (Tabela 3).

Grupos musculares	Pré-treinamento	Durante	Pós-treinamento	Δ**	Δ%**
Quadríceps femoral	-*	58,05	65,77	-	-
Bíceps femoral	8,45	10,44	58,05	49,60	596,98
Sóleo	6,77	20,49	50,65	43,88	548,15

Tabela 3 – Efeitos de oito semanas de treinamento resistido na força muscular (kgf) em portadora da síndrome SAPHO com disfunção de membros inferiores associada ao uso da isotretinoína.

*Erro de medida, dado não captado; **Dado obtido entre pré e pós-treinamento.

3 | DISCUSSÃO

O presente estudo investiga o efeito do TR no aumento de força e como ele pode influenciar na Síndrome de SAPHO associada ao uso de isotretinoína numa disfunção de membros inferiores, em um programa de exercícios de duração de um mês, em um indivíduo do sexo feminino, ex atleta de basquete, através do ganho de força, sendo verificado os sinais vitais para controle das variáveis.

Sabe-se que a atividade física afeta de maneira positiva a gravidade e o andamento de inúmeras doenças crônicas (BOSSÉN et al., 2013), dessa forma, se tratando do resultado da Célula de carga, o estudo revelou benefícios na força muscular dos membros inferiores da voluntária (PRESTES, 2016), o que relaciona diretamente com a melhora do equilíbrio, coordenação, capacidades funcionais e independência nas atividades da vida diária (BOGDANOVIC et al., 2015).

A ação do exercício também como benefício em paciente com problemas reumáticos já é evidente em estudos (LONG; ROUSTER-STEVENSON, 2010), e os programas de exercícios físicos, através do TR, voltados para o desenvolvimento da força muscular, têm sido aconselhados como meio de amenizar ou reverter os efeitos negativos relacionados ao envelhecimento (ACSM, 2014), diminuindo os riscos de imobilidade-quedas/dor/medo-imobilidade (KELLEY et al., 2015; FLECK; KRAEMER,

2006). O presente estudo corrobora com Bossen et al. (2013), que afirmam que o TR traz melhoras na função do desempenho muscular e o ensino de novas aptidões para que o indivíduo consiga realizar todas as atividades funcionais, com também traz melhora nas dores provenientes da síndrome, que fazem com que os indivíduos acometidos necessitem cada vez mais de intervenção medicamentosa e impossibilitam de desfrutar das atividades normais.

Estudos de metanálise realizados por Kelley et al. (2015) e Kelley, Kelley e Hootman (2011), que envolveram exercícios aeróbicos e fortalecimento muscular em doentes com artrite reumatoide, osteoartrose, fibromialgia e lúpus eritematosos sistêmico, demonstrou que houveram reduções significativas nos sinais relacionados à depressão e também nas dores, influenciando na melhora qualidade de vida, ansiedade, aumento na performance física e força muscular em geral.

A intervenção atual estudada, tratou-se de um programa de exercícios combinados envolvendo força, flexibilidade e estabilização de core, apresentando melhoras nestes padrões avaliados. O estudo de Bogdanovic et al. (2015), em mulheres com lúpus eritematosos sistêmico, relatou que o exercício aeróbico e exercício isotônico, mostra uma significativa melhora na qualidade de vida.

Sinais vitais como: PA, FC e SpO₂, foram aferidos, uma vez que o indivíduo fazia uso de medicamentos para o alívio das dores decorrentes das dores da síndrome, e estes poderiam gerar efeitos colaterais durante o estudo. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2016), uma forma de demonstrar as manifestações fisiológicas, são as medidas dos sinais vitais, que norteiam a sensibilidade algica, repercutindo em modificações na PA, FC e SpO₂. Estes foram acompanhados durante todos os dias de realização das atividades proposta para que houvesse uma segurança para a voluntária em relação ao seu desempenho cardiovascular.

4 | CONCLUSÃO

Em face da análise desse estudo, e diante dos resultados encontrados após a intervenção, pode-se concluir que o TR é eficaz na melhora dos parâmetros de força muscular e resposta neural, analisadas através da célula de carga. Conclui-se também TR apresenta melhora em casos de disfunção de membros inferiores com diagnóstico de Síndrome de SAPHO associado ao uso do fármaco isotretinoína.

Conclui-se que o TR de forma sistematizada trouxe resultados positivos na força muscular, saturação, pressão arterial, pulsação cardíaca do indivíduo, contribuindo de maneira positiva nas atividades funcionais de um portador de síndrome de SAPHO.

REFERÊNCIAS

- ALJUHANI, F. et al. **The SAPHO Syndrome: a single center study of 41 adult patients.** The Journal of Rheumatology, v. 42, n. 2, p. 329–334, 2015.
- AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição.** 9. ed. Rio de Janeiro, 2014.
- BARONI, B. M. et al. **Adaptações neuromusculares de flexores dorsais e plantares a duas semanas de imobilização após entorse de tornozelo.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte, vol. 16, n. 5, p. 358-362, 2010.
- BEST, J. R. et al. **Long-term effects of resistance exercise training on cognition and brain volume in older women: results from a randomized controlled trial.** Journal of the International Neuropsychological Society, v. 21, n. 10, p. 745–756, 2015.
- BLEY, A. S.; NARDI, P. S.; MARCHETTI, P. H. **Alongamento passivo agudo não afeta a atividade muscular máxima dos ísquiotibiais.** Motricidade, vol. 8, n. 4, p. 80-86, 2012.
- BOGDANOVIC L. et al. **Physical activity program is helpful for improving quality of life in patients with systemic lupus erythematosus.** The Tohoku Journal of Experimental Medicine, v. 237, n. 3, p. 193-199, 2015.
- BOSSSEN D. et al. **Effectiveness of a web-based physical activity intervention in patients with knee and/or hip osteoarthritis: randomized controlled trial.** Journal of Medical Internet Research, v. 15, n. 11, p. e257, 2013.
- BRASILEIRO, J. S.; VILLAR, A. F. S. **Comparação dos torques gerados pela atividade elétrica e contração muscular voluntária no músculo quadríceps femoral.** Revista Brasileira de Fisioterapia, vol. 4, n. 2, p. 75-81, 2000.
- CAJUEIRO, E. S.; LIMA, L. B. R.; PARTATA, A. K. **Isotretinoína e suas propriedades farmacológicas.** Revista Científica do ITPAC, v. 7, n. 1, p. 1-16, 2014.
- CARNEIRO, S.; SAMPAIO-BARROS, P. D. **SAPHO syndrome.** Rheumatic Disease Clinics of North America, v. 9, n. 2, p. 401-418, 2013.
- CARVALHO, L. C.; VANDERLEY M. S. **Implementação de eletrodos ativos de alto desempenho: aplicação na captação de potenciais bioelétricos.** In: XXIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. Porto de Galinhas, 2012.
- CHAMOT, A. M. et al. **Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite (SAPHO).** Revue Rhumatisme, v. 54, n. 1, p. 187-196, 1987.
- COELHO, F. G. M. et al. **Desempenho cognitivo em diferentes níveis de escolaridade de adultos e idosos ativos.** Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 15, n. 1, p. 7-15, 2012.
- DEAN, C. M.; RICHARDS, C. L.; MALOUIN, F. **Task-related circuit training improves performance of locomotor tasks in chronic stroke: a randomized, controlled pilot trial.** Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, v. 81, n. 4, p. 409-417, 2000.
- FIRINU, D. et al. **SAPHO syndrome: current developments and approaches to clinical treatment.** Current Rheumatology Reports, v. 18, n. 35, p. 1-20, 2016.
- FLECK, S. J.; KRAEMER, W. J. **Fundamentos do treinamento de força muscular.** 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- KELLEY G.A. et al. **Effects of community deliverable exercise on pain and physical function in**

adults with arthritis and other rheumatic diseases: a meta-analysis. Arthritis Care & Research, v. 63, n. 1, p. 79-93, 2011.

KELLEY G.A.; KELLEY K. S.; HOOTMAN J. M. **Effects of exercise on depression in adults with arthritis: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials.** Arthritis Research e Therapy, v. 3, n.1 p. 17-21, 2015.

LONG A. R.; ROUSTER-STEVENSON K. A. **The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis.** Current Opinion in Rheumatology, v. 22, n. 2, p. 213-7, 2010.

MCPHILLIPS, A.; WOLFORD, L. M.; RODRIGUES, D. B. **SAPHO syndrome with tmj involvement: review of the literature and case presentation.** International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, v. 39, n. 12, p. 1160–1167, 2010.

NGUYEN, M. T. et al. **The SAPHO syndrome.** Seminars in Arthritis and Rheumatism, v. 42, n. 3, p. 254-265, 2012.

POTTER, P. A.; PERRY, A. G. **Fundamentos de enfermagem.** 8. ed. Elsevier, 2013.

PRESTES, J. et al. **Prescrição e periodização do treinamento de força em academias.** 2. ed. São Paulo: Manole, 2016.

PRESTES, J. et al. **Understanding the individual responsiveness to resistance training periodization.** American Aging Association, v. 37, n. 3, p. 1-13, 2015.

ROCHA, S. et al. **Fatores associados à atividade física insuficiente no lazer entre idosos.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 19, n. 3, p. 191-195, 2013.

RODRIGUES, D. A. et al. **Medida computadorizada da força, torque e ângulo para aplicação biomecânica.** Suplemento Fisioterapia Brasil – CONCIFI, São Paulo, Atlântica Editora, v. 11, n. 1, p. 20-20, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **7ª diretriz brasileira de hipertensão arterial.** Arquivos Brasileiros Cardiologia, v. 107, n. 3, p. 1-83, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **Oximetria de pulso.** Disponível em: <<https://sbpt.org.br/portal/espaco-saude-respiratoria-oximetria-de-pulso/>>. Acesso em: 16 out. 2018.

THOMAS, J. R.; NELSON, J. K.; SILVERMAN, S. J. **Métodos de pesquisa em atividade física.** 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.

TOGRAL, A. et al. **Can isotretinoin induce articular symptoms in SAPHO syndrome?.** The West Indian Medical Journal, v. 64, n. 2, p. 167-168, 2015.

VALADARES, J. V. et al. **Efeitos teratogênicos da isotretinoína. (monografia de bacharelado em farmácia generalista).** Faculdade de Ciências Humanas, Econômicas e da Saúde de Araguaína, p. 51f. 2012.

YANG, Q. et al. **Case report: successful treatment of refractory SAPHO syndrome with the JAK inhibitor tofacitinib.** Medicine, v. 97, n. 25, p. 1-4, 2018.

YILMAZ, T. et al. **Isotretinoin-induced arthritis mimicking both rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis.** International Journal of Rheumatic Diseases, v. 18, n. 4, p. 466-469, 2015.

ZIMMERMANN, P.; CURTIS, N. **Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome - a challenging diagnosis not to be missed.** Journal of Infection, v. 72, n. 1, p. 106-114, 2016.

TRATAMENTO HOMEOPÁTICO DA DENGUE

Hezraitia Vieira Cruz dos Santos

Universidade Paulista (UNIP)

Goiânia - Goiás

Murilo Ferreira de Carvalho

Universidade Paulista (UNIP)

Goiânia - Goiás

Sandra Ribeiro de Moraes

Universidade Paulista (UNIP)

Goiânia – Goiás

RESUMO: A dengue é uma doença causada por um vírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* do qual são conhecidos quatro sorotipos diferentes (sorotipos 1, 2, 3 e 4). O Brasil é o país das Américas mais acometido de casos de dengue, sendo responsável por cerca de 70% dos casos. Não há tratamento alopático específico para dengue. Recomenda-se que o paciente fique em repouso e faça ingestão de líquidos. Em busca de um tratamento com menos complicações, Samuel Hahnemann, criador do modelo homeopático, preparou uma prática médica que tem por objetivo exortar as forças curativas do organismo sem os efeitos desfavoráveis. Os princípios fundamentais são: similitude, experimentação no homem em doses mínimas e medicamento único. O medicamento escolhido pela caracterização de sintomas predominantes na maioria dos casos

de dengue condiz a três remédios: *Eupatorium perfoliatum*, *Phosphorus* e *Crotalus horridus*, todas na diluição homeopática 30CH, o que corresponde à segurança garantida da diluição conforme estudos realizados em São José do Rio Preto - SP e Macaé - RJ. Considerando a importância do tema proposto, esta pesquisa tem como objetivo geral discutir o tratamento homeopático da dengue e citar a eficácia desta terapêutica na prevenção da doença, explorando a história da homeopatia, discutindo sobre a eficácia do tratamento e mencionando suas vantagens. Conclui-se que a homeopatia pode ser um aliado importante no tratamento e prevenção da dengue, inclusive em casos de surtos epidêmicos, pois, corresponde a um recurso de baixo custo, enquanto a sua eficácia é vista por evidências práticas.

PALAVRAS-CHAVE: Homeopatia, Dengue, Tratamento.

ABSTRACT: Dengue is a disease caused by a virus of the genus *Flavivirus*, family *Flaviviridae* of which four different serotypes are known (serotypes 1, 2, 3 and 4). Brazil is the country most affected by dengue cases in the Americas, accounting for about 70% of the cases. There's no specific allopathic treatment for dengue. It is recommended that the patient stay of rest and do ingestion of liquids. In search of less complicated treatment, Samuel Hahnemann,

creator of the homeopathic model, prepared a medical practice that aims to exhort the healing forces of the body without the unfavorable effects. The basic principles are: similitude, experimentation in man in minimum doses and unique medicine. The drug chosen for the characterization of predominant symptoms in most cases of dengue, corresponds to three remedies: *Eupatorium perfoliatum*, *Phosphorus* and *Crotalus horridus*, all three in the homeopathic dilution 30CH, which corresponds to the guaranteed safety of the dilution according to studies carried out in São José do Rio Preto - SP and Macaé - RJ. Considering the importance of the proposed theme, this research has as general objective to discuss the homeopathic treatment of dengue and to cite the efficacy of this therapy in the prevention of the disease, exploring the history of homeopathy, discussing the efficacy of the treatment and mentioning its advantages. It is concluded that the homeopathy can be an important ally in the treatment and prevention of dengue, even in cases of outbreak of epidemics, since it corresponds to a resource of low cost, while its effectiveness is seen by practical evidences.

KEYWORDS: Homeopathy, Dengue, Treatment.

1 | INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa transmitida ao homem através do vetor *Aedes aegyti*. Classificada como uma arbovirose se tornou uma séria questão de saúde pública no Brasil e em várias regiões tropicais do mundo. (COSTA; NATAL, 1998)

Segundo Maciel, Siqueira-Júnior e Martelli (2008), a dengue é denominada aguda, sistêmica, de etiologia viral e é conduzida por quatro espécies: dengue 1, 2, 3 e 4, as quais, possuem quatro sorotipos referentes e distintos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4.

Após testes sorológicos, pesquisas apontam que ocorreu aumento de indivíduos infectados pela dengue em curto intervalo de tempo e compreende-se um acréscimo em nível global na prevalência da doença. O Brasil descreve como atributos da dengue um padrão sazonal, com maior decorrência em épocas mais quentes e úmidas, o que correspondem aos primeiros cinco meses do ano, de janeiro a maio (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

Por ser uma enfermidade febril indiferenciada com duração de dois a sete dias, o tratamento alopático da dengue é feito com analgésicos. O paciente deve ter estímulo de ingestão de líquidos, e monitoramento de possíveis manifestações clínicas como: aumento de hematócrito e plaquetopenia. Deve ser evitado o uso de anti-inflamatórios não-esteroides e salicilatos, pois, o uso destes pode acarretar sangramento das mucosas do indivíduo (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

Samuel Hahnemann, criador do modelo homeopático, adota teorias baseadas em quatro pilares: Lei do semelhante, experimentação no indivíduo sadio, doses mínimas e medicamento único. Hahnemann apresenta, então, um conhecimento médico que tem por objetivo ativar as forças curativas do organismo sem os efeitos prejudiciais

das altas doses dos medicamentos alopáticos (TEIXEIRA, 2007, ANDRADE; NUNES; AGUIAR, 2012).

Conforme Martinez e Nunes (2014), pessoas que praticam a medicina hahnemanniana, apontam que formulações homeopáticas aplicadas em epidemias, quando selecionados de acordo com o conjunto de sintomas peculiares, são eficazes como medidas profiláticas, curativas, preventivas e terapêuticas.

A homeopatia tem uma longa história no tratamento de doenças epidêmicas e foi usada para tratar dengue em vários países como Paquistão, Honduras, Cuba e Brasil. Baseado em relatórios, recomenda-se tal método como uma terapêutica eficaz na profilaxia da doença que apresenta diversas vantagens (SALLES et al., 2014, SAEED-UL-HASSAN et al., 2013, MARTINEZ; NUNES, 2014).

Considerando a importância do tema proposto, esta pesquisa bibliográfica implicou no levantamento de dados de variadas fontes seguindo método rigoroso a partir da leitura atenta e interpretativa a fim de levantar o maior número de dados atualizados e fidedignos levantados. Teve como objetivo discutir sobre o tratamento homeopático da dengue e citar a eficácia desta terapêutica na prevenção da doença, descrevendo-a e relatando acerca da prevalência da epidemia, conhecendo o tratamento alopático e a vacina, explorando a história da homeopatia, discutindo sobre a importância do tratamento e, sobretudo mencionando suas vantagens.

2 | REVISÃO DE LITERATURA

Dengue

Teixeira, Barreto e Guerra (1999) verificaram que o agente etiológico da dengue foi um dos primeiros microrganismos a ser chamado de vírus filtrável e submicroscópico, o qual, em 1906, Bancroft sugeriu que o mosquito *Aedes aegypti* fosse seu vetor da infecção, o que foi confirmado por Agramonte tempos depois. Após 36 anos, com o avanço dos estudos e da tecnologia foi possível demonstrar etapas da transmissão desde o mosquito infectado que atinge o homem susceptível até o homem infectado que repassa a doença através de outros mosquitos.

A dengue é uma doença infecciosa causada por um vírus de genoma RNA, do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae* do qual são conhecidos a existência de 4 sorotipos diferentes (sorotipos 1, 2, 3 e 4) ou DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Esses, como denotam baixa imunidade cruzada, decorrem as chamadas “infecções secundárias” após a primeira infecção por algum sorotipo, o qual a mesma pessoa pode adquirir a doença até quatro vezes ao longo da vida. Podem haver sorotipos diferentes na mesma área, o que aumenta a chance de dengue hemorrágica (MACIEL; SIQUEIRA-JÚNIOR; MARTELLI, 2008, TEIXEIRA; BARRETO; GUERRA, 1999, YANG, 2003, DIAS et al., 2010).

A proliferação do mosquito é feita quando a fêmea deposita ovos em porções

de água parada onde em alguns minutos depois eles eclodem formando as larvas. O tempo entre a eclosão do ovo e o mosquito adulto é cerca de 10 dias, tendo influência de fatores como a temperatura, que acelera esse procedimento. O ovo sobrevive por até um ano fora da água à espera de condições ambientais promissoras para o desenvolvimento (DIAS et al., 2010).

O mosquito contrai o vírus ao se alimentar do sangue da pessoa infectada. O vírus fica localizado nas glândulas salivares do mosquito, onde se prolifera e ali permanece deixando-o infectante durante todo o seu período de vida. Uma vez contagiado, o mosquito inocula o vírus juntamente com a sua saliva ao picar a pessoa sadia. Depois de inoculado no hospedeiro humano, entra em contato com as células, faz replicação e reprodução de progenitores virais, e assim, dá-se início a fase de viremia e logo após ocorre a distribuição do vírus para todo o corpo (DIAS et al., 2010).

O Brasil é o país das Américas mais acometido em número de casos de dengue, sendo responsável por cerca de 70% dos casos informados. O padrão epidemiológico tem se diversificado ao longo dos anos. A princípio, casos de dengue clássica ocorriam, principalmente, em adultos jovens. Entretanto, entre 2007 e 2009, percebeu-se aumento das formas graves atingindo crianças. O giro simultâneo dos três sorotipos (DENV-1, DENV-2 e DENV-3) na maioria dos estados tem elevado o número de casos graves e a taxa de hospitalização (MACIEL; SIQUEIRA-JÚNIOR; MARTELLI, 2008).

A dengue manifesta um comportamento sazonal no país que ocorre no verão entre os meses de janeiro a maio. Dessa maneira, o monitoramento de indicadores epidemiológicos, entomológicos e operacionais pode notar antecipadamente a vulnerabilidade para ocorrência da doença em certo local. Assim, adverte-se que, a partir do mês de janeiro, esse monitoramento seja otimizado (MACIEL; SIQUEIRA-JÚNIOR; MARTELLI, 2008).

Singhi, Kissoon e Bansal (2007) afirmam que após a picada pelo mosquito infectado, o período de incubação é de 4 a 7 dias, com variação de 3 a 14 dias. Durante esse período, o paciente pode ou não ter manifestações clínicas, o que depende da cepa do vírus, idade, estado imunológico e outros fatores continuados de viremia, agregado ao surgimento repentino de febre e sintomas constitucionais que duram de 5 a 6 dias, com variação de 2 a 12 dias.

As principais formas clínicas da dengue são: a Dengue Clássica (DC), a Dengue com Complicações (DCC) e a Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), podendo evoluir para a forma mais grave que é a Síndrome do Choque da Dengue (SCD). A Dengue Clássica ou Febre da dengue é caracterizada com o primeiro sintoma de febre alta, de início súbito seguido das ocorrências mencionadas na Tabela I. (DIAS et al., 2010)

Dor abdominal intensa e contínua
Vômitos persistentes
Hipotensão postural
Hipotensão arterial
Pressão diferencial <20mmHg (PA convergente)
Hepatomegalia dolorosa
Hemorragias importantes (hematêmese e/ou melena)
Extremidades frias, cianose
Pulso rápido e fino
Agitação e/ou letargia
Diminuição da diurese
Diminuição repentina da temperatura corpórea ou hipotermia
Aumento repentino do hematócrito
Desconforto respiratório

Tabela I. Sinais de alarme na dengue

Fonte: Dias et al.(2010)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a FHD é classificada de acordo com a sua gravidade conforme a Tabela II. (DIAS et al., 2010).

Grau I: Febre acompanhada de sintomas inespecíficos, em que a única manifestação hemorrágica é a prova do laço positivo.

Grau II: Além das manifestações do grau I, ocorrem hemorragias espontâneas leves (sangramentos de pele, epistaxe, gengivorragia e outros).

Grau III: Colapso circulatório com pulso fraco e rápido, estreitamento da pressão arterial ou hipotensão, pele pegajosa e fria, e inquietação.

Grau IV ou Síndrome do Choque da Dengue: Choque profundo com ausência de pressão arterial e pressão de pulso imperceptível.

Tabela II. Classificação da Febre Hemorrágica da Dengue (FHD), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), de acordo com a gravidade

Fonte: Dias et al. (2010)

As técnicas laboratoriais disponíveis para confirmação de casos de suspeita de dengue são: Inibição da Hemaglutinação (IH), Fixação do Complemento (FC), Teste de Neutralização (TN) e Ensaio Imunoenzimático (ELISA) (DIAS et al.,2010).

Não há tratamento alopático específico para dengue clássica. Recomenda-se que o paciente fique em repouso e faça ingestão abundante de líquidos. O tratamento existente é voltado aos sintomas. Para que o paciente não sinta dores e febre deve-se evitar a ingestão de medicamentos compostos por ácido acetil salicílico (AAS), que têm ação anticoagulante (LENZI; COURA, 2004).

A OMS publicou documento com as diretrizes para tratamento da dengue. De acordo com Singhi, Kissoon e Bansal (2007), estas diretrizes são fáceis de aplicar, podendo ser utilizadas em qualquer hospital até que o paciente seja internado na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI):

- Suporte nutricional: Dieta leve, saudável e balanceada a base de sucos

e água. Evitar alimentos e bebidas que tenham a cor preta ou vermelha, pois, pode-se confundir com sangramentos.

- Outras terapias sintomáticas e de suporte: Domperidona; Bloqueadores H₂ (Cloridrato de ranitidina) – recomenda-se caso haja sangramento gastrointestinal; Antibiótico não é necessário, pois, podem haver complicações em seu uso; Esteróides são insuficientes na prevenção do choque da dengue hemorrágica e podem causar danos.

Enquanto anticorpos de neutralização do vírus, específicos do sorotipo e dirigidos ao *Virion* envelope, estão associados à proteção, os anticorpos não neutralizantes reativos cruzados parecem mediar infecção de monócitos e macrófagos, levando a maior viremia e doença mais grave, sublinhando a necessidade de uma vacina que protege contra os quatro sorotipos DENV (SIMMONS et al., 2010).

Houveram esforços para criar uma vacina contra o dengue vírus atenuados vivo (LAVs), a vacina foi desenvolvida, no entanto, a segurança e a eficácia do produto ainda não foram demonstradas, pois, existem interações imprevisíveis entre os quatro sorotipos de vírus em Vacina Tetravalente (TLAV). Historicamente, é difícil a obtenção de uma vacina que traz um funcionamento satisfatório e altamente imunogênico, mas novos estudos estão sendo desenvolvidos (SIMMONS et al., 2010).

Homeopatia

Em busca de um tratamento com menos complicações do que a medicina alopática de sua época, que se empenhava para eliminar a fantasiosa *materia peccans* através de sangrias, eméticos, laxantes, sudoríferos, diuréticos etc., tirando o organismo das forças e dos humores vitais fundamentais à manutenção da saúde, Samuel Hahnemann, criador do modelo homeopático, empregou certos princípios (“beneficência” e “não maleficência”) ao preparar uma prática médica que tem por objetivo exortar as forças curativas do organismo sem os efeitos desfavoráveis das grandes doses dos medicamentos alopáticos. Numa relação entre a ciência humana e a medicina, Hahnemann combinou aspectos antropológicos, filosóficos, sociológicos e psicológicos no entendimento do binômio saúde/doença, empregando conceitos do modelo médico vitalista, predominante em sua época (TEIXEIRA, 1999).

Corrigindo todo e qualquer argumento metafísico sobre o caráter desta “força vital”, distingue-se o processo de adoecer como uma debilitação dos mecanismos fisiológicos normais de adaptação e compensação, comparando esta assimetria orgânica às diversas manifestações clínicas do sujeito (pensamentos, sentimentos, sensações, desejos e aversões, predisposições climáticas, aspectos do sono etc., além dos aspectos clínicos habituais), aplicando esta “totalidade de sintomas” como referência para identificar o padecimento da força vital (predisposição individual, suscetibilidade mórbida ou desequilíbrio homeostático) e, segundo a lei da similitude, prescrever os medicamentos que ativavam um conjunto de sintomas equivalentes nas pessoas sadias (*similia similibus curantur*) (TEIXEIRA, 1999).

Conforme Dias (2001), tudo que se precisa fazer é seguir cada um dos princípios fundamentais tais como: entender a sua função, reconhecer a definição dinâmica da enfermidade, assimilar a matéria médica, cuidar através da lei dos semelhantes e apagar obstáculos que precede à cura:

- Similitude

Este é o principal fundamento da homeopatia. O conceito de tratar os semelhantes pelos semelhantes é arcaico na história médica. Hipócrates menciona que *simillia similibus curantur* é uma lei tão aprazível como o *contraria contrariis*. Os componentes da escola empírica destacavam a observação da natureza e rejeitavam as especulações teóricas. Xenócrates, por exemplo, indicava o sangue de cabritos jovens como o melhor tratamento para hemoptise. Celsus recomenda que o próprio escorpião seja um bom medicamento contra si mesmo.

- Experimentação no homem sadio

Hahnemann definiu os parâmetros para cooperação de uma doença, como experimentador: deve ter dignidade, ser saudável, e ter boas maneiras. Deve ser engenhoso, bom observador, honesto e verdadeiro. As mais perfeitas patogenesias são as que o cientista realiza nele mesmo. Os elementos geram manifestações de acordo com o grau de toxicidade, a dose administrada e a sensibilidade do corpo.

- Doses mínimas

No princípio de sua habilidade homeopática, Hahnemann manipulava doses materiais dos medicamentos. Foi reduzindo a dimensão das doses que empregava com o propósito de impedir as agravações, que ele conferiu no começo ao tamanho da dose administrada. No processo de diluição para reduzir as doses, Hahnemann usou o método de agitar fortemente, cada solução (sucussão), ativando assim, de maneira mais eficiente seu poder terapêutico. É o procedimento de dinamização ou potenciação dos medicamentos homeopáticos.

- Medicamento único

O fundamento do medicamento único sempre foi preservado por Hahnemann, reagindo aos projetos de seus seguidores que inúmeras vezes procuraram convencê-lo dos benefícios de se administrar mais de um medicamento.

Apesar das informações de que os medicamentos homeopáticos expressavam efeitos consideráveis, a homeopatia começou a ter sua eficácia indagada por não haver uma prática plausível, ocorrendo seu gradativo isolamento, que evidenciou o preconceito com este medicamento. Supostamente, esta foi a causa que mais colaborou para o declínio do uso da homeopatia com relação à alopatia e sua designação incorreta e inapropriada de “medicina alternativa” (CORRÊA; SIQUEIRA-BATISTA; QUINTAS, 1997).

Tratamento homeopático da dengue

A homeopatia tem uma longa história no manejo de doenças epidêmicas

infectocontagiosas em tempos que o domínio de ambiente sanitário, o contágio das doenças por vírus e bactérias, a relevância de restituição hidroeletrólítica ainda não eram bem considerados, sendo utilizado até mesmo antes dos antibióticos e da maioria das vacinas. O cuidado de doenças com homeopatia foi iniciado pelo doutor alemão Samuel Hahnemann, que se tornou, especialmente, popular nos Estados Unidos e na Europa no século XIX, pois, obteve resultado ao tratar epidemias daquele tempo, como: cólera, tifo, febre amarela e escarlatina (NUNES, 2016).

Da forma semelhante às doenças agudas e crônicas, Hahnemann denomina instruções e terapêuticas individuais na apresentação das doenças epidêmicas como: cada doente apresenta sinais e sintomas individuais que o diferencia das outras pessoas com a mesma doença aguda ou crônica. Cada patologia epidêmica é um fenômeno com seus próprios atributos, que deve ser separada dos episódios anteriores. Com essa observação, Hahnemann discorda do emprego do estudo, obtido em eventos antecedentes, em novos surgimentos de epidemias sem que seja efetuado um “exame meticuloso do quadro puro de cada doença atual” (TEIXEIRA, 2010).

Sobre gênero e o tratamento das epidemias de febre inconstante, Hahnemann afirma a necessidade de um medicamento homeopático único e “específico”, de acordo com o “conjunto característico dos sintomas comuns a todos os pacientes”. Mantendo sua lógica de pensar, realça o princípio epistemológico de aplicar substâncias simples e únicas, evitando os meios complexos, na individualização do medicamento homeopático (TEIXEIRA, 2010).

Em busca do *gênio epidêmico*, que concederá por semelhança discernir dentre as muitas substâncias experimentadas o remédio mais apropriado, o “quadro característico da epidemia” será formado pelo total de sinais e sintomas mais característicos, singulares e incomuns. Esse medicamento específico poderá ser administrado terapêuticamente em todos os indivíduos afetados por um mesmo surto da doença. Muitas iniciativas utilizando os medicamentos homeopáticos no trato e na prevenção das doenças epidêmicas foram feitas, maior parte, como informações de casos curados ou imunizados em que remédios do *gênio epidêmico* foram utilizados (TEIXEIRA, 2010).

Enquanto na tradição homeopática é indicado o uso de remédios únicos, pesquisadores expressivos notaram que o uso de complexos é, em especial, adequado em epidemias. Além do mais, quando as substâncias de um complexo são complementadas, suas atividades individuais não são apenas mantidas, mas até potenciadas (MARINO, 2008).

Marino (2008) relata um estudo sobre a profilaxia homeopática e o tratamento da febre da dengue, onde a Secretaria Municipal de Higiene e Saúde resolveu realizar práticas para o Sistema Único de Saúde, pois, em março do ano 2007 houve um agravamento na situação epidemiológica da dengue em São José do Rio Preto - SP e em municípios vizinhos. Neste contexto, um complexo homeopático composto por *Eupatorium perfoliatum*, *Phosphorus* e *Crotalus horridus* - todos em diluição 30CH,

numa dose única de 2 gotas - foi administrado para a prevenção e cura da dengue. Esperava-se que tal prevenção diminuísse a intensidade das manifestações da dengue e prevenisse complicações hemorrágicas. A escolha dos remédios foi baseada em informações homeopáticas patogênicas.

A opção de escolha por um conjunto de substâncias foi determinada pelo perfil epidemiológico da dengue em São José do Rio Preto. Inicialmente, inúmeros pacientes eram acometidos pelos sorotipos 1 e 2. Subsequentemente, uma grande quantidade de formas mais agudas da doença começou a aparecer relacionado ao sorotipo 3. Nessa condição, notou-se que o surto foi de fato um mosaico epidemiológico com sintomas correspondentes à matéria médica relacionada dos remédios homeopáticos *Eupatorium perfoliatum*, *Phosphorus* e *Crotalus horridus* (MARINO, 2008).

No experimento de São José do Rio Preto, a periodicidade relativa dos sintomas foi distinta tanto entre àqueles que tomaram o conjunto homeopático preventivo como curativo. Entre os indivíduos que tomaram o complexo homeopático como preventivo e tiveram dengue, a convalescência durou até 2 semanas, representando 81% dos pacientes. Entre os indivíduos que também tomaram o complexo homeopático como curativo, a convalescência durou até 2 semanas em 92% (MARINO, 2008).

Eupatorium perfoliatum simboliza o quadro clínico específico da dengue clássica, enquanto o *Phosphorus*, devido à sua *similitude* com o fígado, tem efeitos sobre a integridade operacional deste órgão e sobre a formação de fatores de coagulação. *Crotalus horridus* condiz bem ao quadro clínico da dengue hemorrágica febril. Vale destacar que, histopatologicamente, a dengue sempre contém algum nível de hepatite viral (MARINO, 2008).

Nunes (2008) relatou a realização de duas campanhas nos meses de abril e novembro, na cidade de Macaé. Após a revisão da literatura, um remédio homeopático foi escolhido para uso durante o surto de dengue complementando as práticas padrão de controle do vetor, Vigilância epidemiológica e formação de profissionais de saúde e da população em geral. O remédio escolhido foi baseado na aplicação do conceito de “*gênio epidêmico*”, pois, o núcleo sintomático característico predominante na maioria dos casos de dengue e dengue hemorrágica corresponde analogamente aos sintomas de três remédios: *Eupatorium perfoliatum*, *Phosphorus* e *Crotalus horridus*. Os três remédios foram utilizados na diluição homeopática 30CH, devido à segurança garantida por uma diluição que supera o número de Avogadro, tornando praticamente insignificante a possibilidade de efeitos colaterais. O remédio foi prescrito em doses únicas, 2 gotas via oral, para fins de prevenção e em casos sintomáticos sugerindo dengue, o paciente recebeu na Unidade Básica de Saúde (UBS) uma dose única de 5 ml.

Os participantes do estudo incluíram pessoas de ambos os sexos e de todas as idades, incluindo mulheres grávidas. Foi dada uma atenção especial no estudo às pessoas que tiveram contato antecedente com a doença e a aceitação da população foi espontânea ou voluntária. Foram compartilhadas 129 doses para fins

terapêuticos e 156.000 doses para profilaxia, sendo que a despesa administrativa dos medicamentos era de R\$ 0,01 para prevenção e R\$ 3,50 por frasco para o tratamento. O desenvolvimento mostrou alívio ou redução completa de sintomas em média de cinco dias aos indivíduos que usaram o remédio homeopático, enquanto os que não utilizaram o remédio demoraram de oito a nove dias para chegarem ao mesmo resultado. Nenhum paciente tratado com homeopatia evoluiu para dengue hemorrágica e o tratamento homeopático apresentou queda considerável no número de casos quando verificados os anos anteriores, o qual apresentou queda de 93%(NUNES, 2008).

Saeed-UI-Hassan et al.(2013)apresentaram um estudo de acordo com as diretrizes da OMS no Paquistão que descreveu 50 pacientes, homens e mulheres maiores de dezoito anos de idade com sintomas de dengue e selecionados para o experimento, foram informados verbalmente e por escrito sobre o estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo 1 recebeu remédio homeopático combinado com dez substâncias: *Gelsemium sempervirens*, *Crotalus horridus*, *Aconitum napellus*, *Bryonia alba*, *Citrullus colocynthis*, *China boliviana*, *Hamamelis*, *Rhus toxicodendron* e *Eupatorium perfoliatum*, enquanto o grupo 2 foi tratado com terapia de manutenção padrão de acordo com as diretrizes da OMS. O perfil de hematócrito de todos os pacientes foi obtido a cada 24 horas durante seis dias.

O resultado dos testes realizados no Paquistão demonstrou que não existiu diferença considerável nas plaquetas, enquanto uma diferença muito significativa foi encontrada em WBC e valores de hematócrito. Foram observadas diferenças consideráveis entre os dois grupos para todos os parâmetros no 6º dia de tratamento. De acordo como o Conselho Central de Pesquisa em Homeopatia da Índia, de 23.520 pessoas com caso de dengue hemorrágica, apenas cinco distenderam sintomas suaves, sendo que os outros não apresentaram sinais ou indícios da enfermidade depois do tratamento homeopático que teve duração de dez dias (SAEED-UL-HASSAN et al., 2013).

Matéria médica do tratamento homeopático da dengue (VANNIER, 1994)

- *Eupatorium perfoliatum*: Vegetal

Composição: San Cunegundo Piggy Bank, orégano do pântano.

Habitat: França. Lugares molhados e pantanosos.

Sensação de fragilidade e debilidade generalizada com dor nos ossos, como se fossem quebrados.

- Phosphorus:

Ação profunda sobre o sangue e o sistema nervoso. Prostração com irritabilidade.

- *Crotalus horridus*:

Prostração profunda com a desorganização de todos os tecidos. Estado tifoide. Hemorragia em todos os furos: sangue negro e sem grumos.

- *Aconitum napellus*

Acônito, Capacete de Júpiter, Carro de Vênus.

Habitat: Regiões montanhosas da França e da Europa Central, sul da Sibéria e Ásia.

Congestão violenta, ação aguda resultante de uma tensão psíquica nervosa e vascular, acompanhada de ansiedade agitação física e mental.

- *Gelsemium sempervirens*

Habitat: regiões temperadas.

Fraqueza física e mental com o tremor, paresia e paralisia.

- *Rhustoxicodendron*

Habitat: América do Norte.

Fadiga geral com rigidez. Dor, particularmente, reumatismal ou infecciosa ou consecutiva ao exercício violento. É acompanhada por intensa agitação tanto de origem física e mental.

Medicamento homeopático industrializado

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o primeiro remédio homeopático para o combate a dengue, industrializado. O *Proden*[®], do laboratório homeopático Almeida Prado. É composto pelas substâncias: *Eupatorium perfoliatum*, *Phosphorus* e *Crotalus horridus*. Em caixas de 30 comprimidos, diminui a intensidade dos sintomas e previne o quadro hemorrágico, com prescrição de três comprimidos, por dia durante dez dias após orientação médica (PRODEN[®], 2017).

3 | DISCUSSÃO

A partir das informações obtidas neste estudo, verificam-se várias vantagens e eficácias no tratamento homeopático da dengue (MARTINEZ; NUNES, 2014).

Em São José do Rio Preto – SP foi realizado um estudo por Marino (2008) o qual foi utilizado *Eupatorium perfoliatum*, *Phosphorus* e *Crotalus horridus* em diluição 30CH numa dose única de duas gotas. O medicamento foi administrado para prevenção e cura da dengue, e como resultado da pesquisa concluiu-se que a frequência dos

sintomas diferiu tanto para quem tomou o medicamento curativo quanto para quem tomou o preventivo. A covalência durou menos de uma semana em quase 40% dos indivíduos que tomaram o medicamento preventivo, enquanto dos que tomaram o remédio curativo mais de 90% dos indivíduos teve covalência de duas semanas (MARINO, 2008).

Duas campanhas realizadas em Macaé também utilizaram o medicamento homeopático com as substâncias *Eupatorium perfoliatum*, *Phosphorus* e *Crotalus horridus* em diluição 30CH. Nestas campanhas, os pacientes receberam para prevenção uma dose única de duas gotas, enquanto para sintomas, os pacientes receberam uma dose única de 5mL. Em relação aos que não usavam o medicamento homeopático e demoravam cerca de oito dias para ter alívio dos sintomas, os que usavam apresentaram alívio ou remissão completa de sintomas - em média de cinco dias - e nenhum evoluiu para dengue hemorrágica febril. Houve queda de 93% dos casos de dengue em relação aos anos anteriores (NUNES, 2008).

Outra pesquisa feita e relatada no presente estudo foi a do Paquistão, a qual, Saeed-UI-Hassan et al.(2013) dividiram cinquenta pacientes em dois grupos. O primeiro grupo recebeu medicamento homeopático contendo dez substâncias, já o segundo, recebeu a terapia padrão com remédio alopático. Segundo os pesquisadores, os pacientes não apresentaram diferença significativa em plaquetas e hematócrito, somente após o sexto dia de tratamento. Após o estudo, houve um relato que, de todos os pacientes que tomaram o medicamento homeopático durante dez dias, somente cinco apresentaram sintomas leves após o tratamento.

Ao observar os estudos feitos por Marino (2008) e Nunes (2008), o medicamento homeopático contendo as substâncias *Eupatorium perfoliatum*, *Phosphorus* e *Crotalus horridus* em diluição 30CH é mais eficaz em relação ao de Saeed-UI-Hassan et al.(2013) que contém dez substâncias diferentes, pois tantas substâncias são desnecessárias quando só três componentes são eficazes para o bom resultado do tratamento homeopático, devido as mesmas abrangerem todos os sintomas, ressaltando o primeiro pilar da homeopatia .

4 | CONCLUSÃO

A utilização da homeopatia pode ser um aliado importante no tratamento e prevenção da dengue, inclusive em casos de surtos epidêmicos, apontando indícios de que pode colaborar significativamente para a saúde pública. Corresponde um recurso de baixo custo, enquanto sua eficácia se dá por evidências práticas. Além disso, pode ser produzido rapidamente, uma vez que apenas um pequeno período de tempo é necessário desde o início de um surto epidêmico até à distinção do remédio correspondente ao *gênio epidêmico*.

A aplicação da homeopatia no controle de surtos complementou práticas de saúde pública e ao que tudo indica coopera significativamente para o manejo da extinção dos

sintomas da dengue. Medicamentos homeopáticos podem ajudar a diminuir a graduação e a intensidade da doença e precaver doenças endêmicas e epidêmicas. Pode-se destacar que, o domínio da dengue requer uma conciliação de procedimentos, onde a homeopatia tem seu lugar em destaque.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, A.; NUNES, A.; AGUIAR, R. A influência das diluições homeopáticas nas reações ag/ac do sistema sanguíneo. **Revista Científica do ITPAC**, v. 6, n. 3, p. 1-16.2012.

CORRÊA, A.D.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; QUINTAS, L. E. M. Similia Similibus Curentur: notação histórica da medicina homeopática. **Rev. Ass. Med. Brasil.**, v. 43, n. 4, p. 347-351.1997

COSTA, A. I. P.; NATAL, D. Distribuição espacial da dengue e determinantes socioeconômicos em localidade urbana no Sudeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 32, n. 3, p. 232-236.1998.

DIAS, A. F. **Fundamentos da homeopatia: princípios da prática homeopática: *curriculum minimum***. 2ª ed. Rio de Janeiro: Mandarin; 2001.

DIAS, L. B. A.; ALMEIDA, S. C. L.; HAES, T. M.; MOTA, L. M.; RORIZ-FILHO, J. S. Dengue: Transmissão, aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. **Medicina**, v. 43, n. 2, p. 143-152.2010.

LENZI, M. F.; COURA, L. C. Prevenção da dengue: A informação em foco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 4, p. 343-350.2004.

MACIEL, I. J.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. B.; MARTELLI, C. M. T. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. **Rev. Patologia Tropical**, v. 37, n. 2, p. 111-130.2008.

MARINO, R. Homeopathy and collective Health: The case of Dengue Epidemics. **Int. J. Higt. Dilution. Res.**, v. 7, n. 25, p. 179-185.2008.

MARTINEZ, E. Z.; NUNES A. A. A homeopatia na prevenção e tratamento da dengue: uma revisão. **Cad. Saúde Colet**, v. 22, n. 4, p. 321-328.2014.

NUNES, L. A. S. Contribution of homeopathy to the control of an outbreak of dengue in Macaé, Rio de Janeiro. **International Journal of High Dilution Research**, v. 7, n. 25, p. 186-192.2008.

PRODEN®. Responsável Técnico Dr^a Zuleika Carvalho. São Paulo: Almeida Prado LTDA, 2017. Bula de remédio.

SAEED-UL-HASSAN, S.; TARIQ, I.; KHALID, A., KARIM, S. Comparative Clinical Study on the Effectiveness of Homeopathic Combination Remedy with Standard Maintenance Therapy for Dengue Fever. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 5, p. 767-770.2013.

SALLES, S. A. C.; NOVAES, A.R. V., PERISSE, A., PASS-SANTOS, C.; NUNES, L.; WAISSE, S., *et al.* Protocol for prevention and treatment of dengue fever and its complications. **Escola Nacional de Saúde Pública**, v. 5, n. 3, p. 77.2014.

SIMMONS, M.; BURGESS, T.; LYNCH, J; PUTNAK, R. Protection against dengue virus by non-replicating and live attenuated vaccines used together in a prime boost vaccination strategy. **Virology**, v. 396, n. 2, p. 280-288.2010.

SINGHI, S.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues

in an intensive care unit. **J.Pediatr.**, v. 83, n. 2, p. S22-S35.2007.

TEIXEIRA, M. Z. Homeopatia: prática médica humanística. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.53, n. 6, p. 547-549.2007.

TEIXEIRA, M. Z. Homeopatia nas doenças epidêmicas: conceitos, evidências e propostas. **Revista de Homeopatia**, v. 73, n. 1/2, p. 36-56.2010.

TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. L.; GUERRA, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção do dengue. **Informe Epidemiológico do SUS**, v. 8, n. 4, p. 5-33.1999.

VANNIER, L. **Matéria Médica Homeopática**. 12ª ed. Mexico: Andrei; 1994.

YANG, H. M. Epidemiologia da transmissão da dengue. **Trends in Applied and Computational Mathematics**, v. 3, p. 387-396.2003.

USE OF PATCH TEST TO DETERMINE THE PREVALENCE OF NICKEL ALLERGY IN CHILDREN AGED 5–12 YEARS

Paula Guerino

Universidade Federal de Santa Maria,
Departamento de Estomatologia
Santa Maria – Rio Grande do Sul

Bruna Torrel

Universidade Federal de Santa Maria,
Departamento de Estomatologia
Santa Maria – Rio Grande do Sul

Leandro Berni Osório

Universidade Federal de Santa Maria,
Departamento de Estomatologia
Santa Maria – Rio Grande do Sul

Kivia Linhares Ferrazzo

Universidade Federal de Santa Maria,
Departamento de Patologia
Santa Maria – Rio Grande do Sul

Renésio Armino Grehs

Universidade Federal de Santa Maria,
Departamento de Estomatologia
Santa Maria – Rio Grande do Sul

Vilmar Antônio Ferrazzo

Universidade Federal de Santa Maria,
Departamento de Estomatologia
Santa Maria – Rio Grande do Sul

ABSTRACT: Nickel causes contact allergies in a large segment of the population, and several studies have investigated etiological factors in the development of nickel sensitivity. This sensitivity has important implications for

dentistry, as several dental materials contain nickel. The aim of our study was to use patch test to determine the prevalence of nickel allergy in children aged 5–12 years. The sample comprised 87 individuals who were screened for dental care at the Dentistry Clinics I and II of the Dentistry Course of the Federal University of Santa Maria. The study showed that 41.4% of participants reacted positively on the nickel sensitivity patch test, of those exhibiting positive responses, 27.8% were males and 72.2% were females. The prevalence of nickel allergy was evaluated only in children aged 5–12 years. There was a high prevalence (41.4%) of cutaneous sensitivity to nickel among children aged 5–12 years; the prevalence is higher among females.

KEYWORDS: Contact dermatitis. Nickel. Pediatric dentistry. Prevalence.

INTRODUCTION

Nickel is one of the main causes of allergic contact dermatitis in the general population because it is widespread in the environment and is used in a wide variety of products^{1,2}. Nickel is present in garments, footwear, costume jewelry, watches, piercings, and orthodontic appliances; in addition, air pollutants in certain geographical areas contain nickel³.

Contact with nickel by sensitized people induces an immune response that results in a skin condition called allergic contact dermatitis; this condition ranges from mild to more serious symptoms such as erythema, exudation, papules, peeling and bubbles⁴. According to Rietschel and Fowler (2000), clinical findings or the evolution of the allergic reaction are often not sufficient to obtain a conclusive diagnosis⁵. Nevertheless, the patch test remains an efficient method for diagnosing nickel allergy. The use of metal orthodontic appliances is associated with some hypersensitivity reactions caused by ionic releases⁶.

The frequency of nickel allergy increases concomitantly to the addition of perforations for inserts of props and exposures to the metal. Thus, the frequency of contact dermatitis by nickel is more in females. The difference is explained by the higher occurrence of perforated ears, piercings and greater exposure to jewelry, when compared to male subjects⁷.

There has been a substantial increase in the prevalence of contact allergies among children. It is believed that this increased frequency is influenced by current lifestyles (including fashion and clothing) that are increasing exposure to allergens at younger ages. After sensitization, it is advisable to avoid contact; however, many children report difficulties in following this directive^{7, 8}.

The results of this study may contribute to discussions on the behavioral and treatment strategies that may be adopted when nickel allergy is observed in patients who require dental or orthodontic treatment. The main objective of this study is to identify the prevalence of nickel allergy.

SUBJECTS AND METHODS

Study design

A longitudinal observational study was conducted at the Pediatric Dentistry Clinic of the Federal University of Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil, from March to September 2017. All patients underwent anamnesis and assessment of both the Visible Plaque Index (VPI) and the Gingival Bleeding Index (GBI). The protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of UFSM (registration number CAAE: 58487116.5.0000.5346). All patients and their caregivers were provided various written materials detailing the nature of the study: the terms of free and informed consent, free and informed consent forms, and confidentiality forms. Confidentiality of the interviewees was maintained during analysis and dissemination of the results.

Study population

The study included 87 children aged 5–12 years who presented for dental consultation at the Pediatric Dentistry Clinic of the UFSM and whose parents consented to their participation in the study. Children who had used or were using any active or

passive orthodontic appliances and those who had used steroidal anti-inflammatory drugs within 30 days prior to the test were excluded.

Sample calculation

The present study aimed to test the null hypothesis that the correlation in the population is 0.00. Significance was set at 0.05, and two-sided tests were conducted. Based on the sample size of 87 participants, the study had a power of 80%, assuming a population correlation of 0.29—the smallest correlation that could be detected.

Patch tests

Patch tests are used to identify the etiologic agent(s) in allergic contact dermatitis. This is a scientific method of investigation with well-defined and established rules that are constantly reviewed and updated⁴.

Patients included in the study were tested for sensitization to 5% nickel sulfate (IMUNO CENTER, Rio de Janeiro, Brazil) and solid petroleum jelly. The substances were applied to each patient's dorsal region at two points 10 cm apart and were secured with adhesive tape (Finn Chambers® AQUA, Phoenix, AZ, USA). The test was left in place for 48 hours, with patients instructed not to make sudden movements or to rub the region of the test adhesive. In the event of allergic reaction beyond the expected level, patients were instructed to remove the test and call for the responsible investigator.

Immediately after removal of the test, a circular depression in the skin confirmed the occlusion and validity of the test. Evaluation of the reaction to the contact test was conducted 48 hours after the test with a reading rule, waiting at least 20 min after removal of the tape. Subsequent readings occurred at 72 h and 7 d after test contact. The protocol used in the placement, removal and reading of patch tests were described by Lazarini *et al.*⁴. The results of the test were evaluated using the International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) criteria: - = negative reaction (without skin changes); + = weak reaction (erythema and infiltration, non-vesicular); ++ = strong (vesicular) reaction; +++ = extreme reaction (bullous or ulcerated); ?+ = doubtful reaction (erythema without infiltration); IR = irritative reaction^{9, 10}. Tests areas of each patient were photographed at application, 48 h, 72 h and 7 d using a Canon EOS Digital Rebel® camera.

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS 20.0 software. Participants comprised 87 individuals aged 5–12 years.

An exploratory analysis of the data was performed, and normality was verified using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Spearman's correlation was used because the data were non-normal.

RESULTS

Eighty-seven individuals were tested, all of whom completed the study. Two participants missed the one-sided test and were followed to the end of the study, but refused to repeat the test. Of the 87 participants, 38 (43.7%) were male and 49 (56.3%) were female; the mean age was 8.56 ± 1.99 years. The mean VPI score was 20.77 ± 17.92 (range: 0–71), and the mean GBI was 8.80 ± 12.18 (range: 0–57). Thirty-six of the subjects (41.4%) reacted positively to nickel (including doubtful reactions). Of these, 10 (27.8%) were male and 26 (72.2%) were female. Among female subjects who presented with allergy, 12 girls used earrings and jewelry; only one male participant used these items. The frequencies of nickel allergy at 48 h, 72 h and 7 d are presented in Tables 1, 2 and 3, respectively.

48 h		
Score	Frequency	Percentage
-	51	58.6
+	8	9.2
++	8	9.2
+++	0	0
?+	20	23.0
IR	0	0
Total	87	100.0

Table 1. Frequency and percentage of nickel allergy at 48 h
Note: (-) negative reaction; (+) weak reaction; (++) strong reaction; (+++)
extreme reaction; (?+) doubtful reaction; (IR) irritative reaction

72 h		
Reaction score	Frequency	Percentage
-	69	79.3
+	5	5.7
++	10	11.5
+++	0	0
?+	3	3.4
IR	0	0
Total	87	100.0

Table 2. Frequency and percentage of nickel allergy at 72 h
Note: (-) negative reaction; (+) weak reaction; (++) strong reaction; (+++)
extreme reaction; (?+) doubtful reaction; (IR) irritative reaction

7 d		
Reaction score	Frequency	Percentage
-	75	86.2
+	9	10.3
++	2	2.3
+++	0	0
?+	1	1.1
IR	0	0
Total	87	100.0

Table 3. Frequency and percentage of nickel allergy at 7 d

Note: (-) negative reaction; (+) weak reaction; (++) strong reaction;

(+++) extreme reaction; (?+) doubtful reaction; (IR) irritative reaction

In evaluating the dichotomous correlations of sex, age, 48 h, 72 h, 7 d, previous contact, allergy, medication and surgery, there was a statistically significant correlation (-0.235) the presence of allergy in girls at 72 h, independent of the severity of the reaction. There were also statistically significant correlations between girls and other types of allergy (-0.471), between day 2 and day 3 (0.550) and between day 2 and day 7 (0.408).

DISCUSSION

VPI and GBI indexes are parameters used to determine the hygiene and oral health conditions of a population. The positive correlation between these two indices is widely recognized and was also statistically significant in our study (0.598). This positive correlation can be interpreted as an indication of poor oral hygiene in the children evaluated. Despite this finding, it was not possible to correlate these indices (VPI and GBI) with the allergic reactions seen at the periods evaluated.

In our study, 41.4% of children ($n = 87$) aged 5–12 years exhibited an allergy to 5% nickel sulfate. In 1963, Marcussen in Denmark performed the first contact test in a group of children. A total of 191 children aged 0–10 years were evaluated, with 29% exhibiting positive responses to 5% nickel sulfate at 48 h¹¹.

In 1991, Barros *et al.* performed a contact test in 562 children aged 5–14 years from four Portuguese schools; the 48-h reading revealed five (0.98%) reactions to nickel, three (0.53%) to cobalt and one (0.18%) to chromium, a lower result than was found in our study¹². In 1996, Stables *et al.* evaluated 92 children aged 3–14 years and observed 10 (10.9%) positive reactions to nickel at 48 and 96 h¹³. In 2010, Brandão *et al.* evaluated 144 children aged 0–12 years; 20.1% of those presented a reaction to 5% nickel sulfate, 4.9% to 0.5% potassium dichromate and 9.7% to 1% cobalt chloride at 48 and 96 h⁸. Belloni Fortina *et al.* (2015) demonstrated that 16.87% of the children tested were allergic to 1% nickel sulfate in a population of 6708 children aged 1–16 years at the 48- and 96-h readings¹⁴. In 2017, Zafrir *et al.* evaluated 343 Israelis aged

1–18 years who had clinically suspected allergy¹⁵. At the 48- and 72-h readings, 12.5% reacted positively to nickel sulfate, 5.2% to potassium dichromate and 5.2% to cobalt chloride.

Zafir *et al.* found that 20.8% of the individuals with nickel allergy were females and 1.4% were males¹⁵. Brandão *et al.* showed that 69% of children with nickel allergy were females with pierced ears⁸. In the present study, the majority of individuals—67.6% (25/37)—who exhibited a reaction to nickel were females, and 12 of those used earrings. These results indicate a weak correlation between female sex and allergic reaction at 72 h after sensitization. Some researchers have shown that nickel sensitization is associated with increased frequency of perforated ears and increased jewelry exposure, and the frequency of nickel allergy increases concurrently with increasing numbers of metal exposures⁷. According to Brandão *et al.*, the only factor associated with the nickel reaction in his investigation was the presence of a pierced ear⁸. After sensitization, it is advisable to avoid contact with the allergen, but children and adolescents report difficulty in following this guideline^{7, 8}.

The images obtained from 20 subjects (23% of the sample) at 48 h showed allergic reactions that were classified as doubtful due to the absence of characteristics for groups 0, 1, 2 and 3. However, these observed allergic reactions may have been triggered by products used in this study, including nickel sulfate, vaseline and adhesive.

It has been shown that 5% nickel sulfate can produce irritating reactions in children. However, Brandão *et al.* observed only three of these reactions (2.1% of children tested)⁸. This finding is similar to those reported by several authors and our own study in which irritant reactions to nickel were not observed at this concentration in children^{13, 16}. No serious side effects were detected, and the contact test was safe in the study population.

In 2004, Menezes *et al.* evaluated the hypersensitivity of nickel sulfate used in orthodontic practice and showed statistically significant positive reactions in 21.1% of the 38 patients; there were no differences between reactions before and after orthodontic appliance placement¹⁷. Studies have shown that the use of metal orthodontic appliances may be associated with some hypersensitivity reactions due to ionic release. There may be a risk of sensitizing patients to nickel through long-term exposure to devices containing nickel, as occurs in routine orthodontic therapy⁶. Although levels of metal ions have been detected in some studies after orthodontic appliance placement, they are not sufficient to cause alarm; however, more studies are needed to clarify these issues¹⁸.

Assessment of patch test results is the most difficult aspect of the procedure, as it depends on the researcher's skill, experience and curiosity. Limitations of this study include assessment of the results and the size of the sample used. There are currently a limited number of studies on this subject. The results of this study may contribute to new lines of research, using larger sample sizes and different evaluation time points.

The issue of allergic contact dermatitis caused by nickel is relevant today because

children are using earrings, costume jewelry, clothing accessories, orthodontic appliances, cell phones, tablets and video games that contain nickel metal alloys, which may be the possible etiological agent for these allergies.

The prevalence of contact sensitivity to nickel in this study population was 41.4%, with 72.2% of females and 27.8% of males demonstrating sensitivity. There is a high prevalence of cutaneous sensitivity to nickel among children aged 5–12 years, and this sensitivity is more prevalent in females.

REFERENCES

CHEONG, S.H., CHOI, Y.W., CHOY, H.Y., BYUN, J.Y. **Nickel and cobalt release from jewellery and metal clothing items in Korea.** *Contact Dermatitis*, v.70, p.11–18, 2014.

TORRES, F., DAS GRAÇAS, M., MELO, M., TOSTI, A. **Management of contact dermatitis due to nickel allergy: an update.** *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v.2, p.39–48, 2009.

MORTZ, C.G., BINDSLEV-JENSEN, C., ANDERSEN, K.E. **Nickel allergy from adolescence to adulthood in the TOACS cohort.** *Contact Dermatitis*, v.68, p.348–356, 2013.

LAZZARINI, R., DUARTE, I., FERREIRA, A.L. **Patch tests.** *Anais brasileiros de dermatologia*, v.88, p.879–888, 2013.

RIETSCHER, R.L., FOWLER J.F. **Fisher's Contact Dermatitis**, 5th Edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2000.

BASS, J.K., FINE, H., CISNEROS, G.J. **Nickel hypersensitivity in the orthodontic patient.** *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, v.103, p.280–285, 1993.

THYSSEN, J.P., LINNEBERG, A., MENNÉ, T., JOHANSEN, J.D. **The epidemiology of contact allergy in the general population - prevalence and main findings.** *Contact Dermatitis*, v.57, p.287–299, 2007.

BRANDÃO, M.H.T., GONTIJO, B., GIRUNDI, M.A., CASTRO, M.C.M. **Ear piercing as a risk factor for contact allergy to nickel.** *Jornal de Pediatria*, v.86, p.149–154, 2010.

FREGERT, S. **Chapter 10: Patch Testing.** In **Manual of Contact Dermatitis**. 2nd Edition. Munksgaard, Copenhagen, Denmark, p.71–81, 1981.

WILKINSON, D.S. et al. **Terminology of contact dermatitis.** *Acta Dermato-Venereologica*, v.50, p.287–292, 1970.

MARCUSSEN, P. **Primary irritant patch-test reactions in children.** *Archives of Dermatology*, v.87, p.146–150, 1963.

BARROS, M.A., BAPTISTA, A., CORREIA, T.M.Z., AZEVEDO, F. **Patch testing in children: a study of 526 schoolchildren.** *Contact Dermatitis*, v.25, p.156–159, 1991.

STABLES, G.I., FORSYTH, A., LEVER, R.S. **Patch testing in children.** *Contact Dermatitis*, v.34, p.341–344, 1996.

BELLONI FORTINA, A., COOPER, S.M., SPIEWAK, R., FONTANA, E., SCHNUCH, A., UTER, W.

Patch test results in children and adolescents across Europe. Analysis of the ESSCA Network 2002–2010. *Pediatric Allergy and Immunology*, v.26, p.446–455, 2015.

ZAFRIR, Y. **Patch testing in Israeli children with suspected allergic contact dermatitis: A retrospective study and literature review.** *Pediatric Dermatology*, p.1–11, 2017.

MANZINI, B.M., FERDANI, G., SIMONETTI, V., DONINI, M., SEIDENARI, S. **Contact sensitization in children.** *Pediatric Dermatology*, v.15, p.12–17, 1998.

MENEZES, L.M., CAMPOS, L.C., QUINTÃO, C.C., BOLOGNESE, A.M. **Hypersensitivity to metals is orthodontics.** *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, v.126, p.58–64, 2004.

MENEZES, L.M., QUINTÃO, C.C.A. **The Release of Ions from Metallic Orthodontic Appliances.** *Seminars in Orthodontics*, v.16, p.282–292, 2010.

USO DE FÁRMACOS PROMOVE AUMENTO NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO

Miyoko Massago

Universidade Estadual de Maringá
Maringá – Paraná

Maria Lúcia Dantas

Universidade Estadual de Maringá
Maringá - Paraná

Idalina Diair Regla Carolino

Universidade Estadual de Maringá
Maringá - Paraná

Celso Ivam Conegero

Universidade Estadual de Maringá
Maringá - Paraná

aos dependentes da nicotina, localizado na cidade de Maringá, norte do Paraná, entre os anos de 2009 e 2017. Observou-se que 66,32% dos indivíduos submetidos ao tratamento farmacológico deixaram de fumar, enquanto, que apenas 34,60% dos que não receberam fármacos conseguiram atingir o êxito. Portanto, a farmacoterapia contribuiu para promover o aumento de 31,72% na cessação do tabagismo, ressaltando a importância desta terapia nesta população.

PALAVRAS-CHAVE: terapia medicamentosa, cessação do vício, fumantes

RESUMO: A cessação do tabagismo promove uma melhoria na qualidade de vida dos indivíduos e previne de inúmeras patologias, assim, muitos fumantes almejam o abandono do vício. Entretanto, sem a ajuda de um profissional de saúde apenas 2 a 3% conseguem o êxito todos os anos. Além disso, o Ministério da Saúde recomenda o uso de fármacos para todos os pacientes com níveis de dependência à nicotina igual ou superior à cinco devido à maior gravidade dos sinais e sintomas de abstinência. Diante do exposto, o presente estudo objetivou-se em avaliar se o uso de fármacos aumenta o êxito no abandono do tabaco. Para isso, foram avaliados todos os prontuários dos pacientes atendidos pelo centro de tratamento

1 | INTRODUÇÃO

O consumo de produtos contendo o tabaco na sua composição desencadeia inúmeras patologias relacionadas principalmente aos sistemas cardiovasculares e respiratórios, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, cânceres, acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, entre outros (BRASIL, 2007, PINTO; RICHON-RIVIERE; BARDACH, 2015, MASSAGO, DWORAK, 2018), além de levar a dependência química, psicológica e comportamental (ROSEMBERG; ROSEMBERG; MORAES, 2003, ARAÚJO et al., 2004, BRASIL, 2016).

Este vício também leva a elevadas perdas

econômicas devido à morte prematura, podendo matar aproximadamente 12,25% dos fumantes com idades entre 25 e 29 anos, ocasionar desvio da renda familiar destinada à obtenção de produtos de primeira necessidade, tais como alimentos, vestimentas e medicamentos, e invalidez (HODGSON; MEINERS, 1982, OMS, 2013). No campo da saúde pública, ele aumenta o número de internações por doenças crônicas não transmissíveis e gera altos gastos para o tratamento dos dependentes da nicotina (MATHERS; LONCAR, 2006, MENDES et al., 2015, OMS, 2018).

Na tentativa de conter esta pandemia silenciosa, que, só no Brasil atinge mais de 20 milhões de indivíduos acima dos 18 anos (BRASIL, 2017), ocasionando aproximadamente 150 mil mortes/ano (PINTO, PICHON-RIVIERE; BARDACH, 2015), o governo nacional implantou diversos programas preventivas e curativas, entre eles, o Programa Nacional do Controle do Tabagismo (PNCT) (BRASIL, 2003).

Por meio deste programa, os centros de saúde vinculados ao Sistema Único de Saúde oferecem, gratuitamente, o tratamento cognitivo-comportamental, associado ou não da terapia medicamentosa (BRASIL, 2003, SANTOS et al., 2012), o qual tem apresentado resultados satisfatórios em diversas cidades brasileiras (ROSSANEIS; MACHADO, 2011, FRANÇA et al., 2015, BAIOTTO et al., 2016, KOCK et al. 2017), pois ele diminui os sintomas gerados pela falta da nicotina no organismo, permite a troca de experiências e identificação dos fatores que estão impedindo-os de deixar o tabaco (KAREN et al., 2012, SANTOS et al., 2012).

No entanto, o percentual de êxito varia de acordo com a região geográfica e/ou outros fatores como o estado civil, a presença de doenças psicológicas ou psiquiátricas ou grau de nicotino-dependência (MALBERGIER; OLIVEIRA Jr., 2005, CARAM et al., 2009, MEIER; VANNUCHI; SECCO, 2011, BRASIL, 2016). Assim, o Ministério da Saúde recomenda a farmacoterapia em todos os pacientes com níveis de dependência igual ou superior à cinco, para diminuir os efeitos da abstinência à nicotina (BRASIL, 2016).

Diante do exposto, o presente estudo objetivou-se em avaliar a influência da farmacoterapia no êxito do abandono do vício pelos pacientes atendidos por um centro de tratamento aos dependentes da nicotina, localizado na cidade de Maringá, norte do Paraná.

2 | METODOLOGIA

A presente pesquisa é caracterizada como um estudo epidemiológico transversal descritivo realizado, entre os meses de junho e setembro de 2018, em pacientes atendidos pelo um centro de tratamento aos dependentes de nicotina.

O centro de saúde denominado “Projeto Tabagismo: Tratamento e Acompanhamento de Usuários de Tabaco de Maringá e Região” está localizado no Museu Dinâmico Interdisciplinar da Universidade Estadual de Maringá (UEM) em parceria com o Ambulatório Médico e de Enfermagem desta instituição de ensino,

e segue a metodologia descrita pelo Instituto Nacional do Câncer (BRASIL, 2003, SANTOS et al., 2012).

Desta forma, após a triagem inicial para a estruturação de prontuários contendo os dados pessoais, perfil do tabagismo, presenças de doenças associadas usam de fármacos, entre outros, os pacientes são divididos em grupos de 15 indivíduos para a realização da terapia cognitivo-comportamental, composta por quatro sessões estruturadas conforme o INCA, duas de manutenção e uma com a nutricionista. Podendo este estar associado ou não da farmacoterapia.

Neste contexto, no presente estudo foram avaliados todos os prontuários dos pacientes que participaram de pelo menos um dos encontros coletivos oferecidos pelo centro, entre os anos de 2009 e 2017, para a obtenção dos dados referentes à cessação ou não do tabagismo, o grau de dependência à nicotina, obtido pelo Teste de Fagerstrom (CARMO; PUEYO, 2002) e o uso de fármacos antitabagismo. Caso o paciente tivesse participado de mais de um grupo foi considerado apenas o último.

Os dados obtidos foram compilados em planilhas do *Microsoft Excel 2010* e os resultados analisados pela estatística descritiva (média e proporção) utilizando o programa *Bioestat 5.0* (Belém, Pará, Brasil) e apresentados na forma de figuras e tabelas.

É importante salientar, também, que este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo os Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá (parecer nº 856.316/14) e seguem todas as regulamentações descritas na resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento cognitivo-comportamental oferecido pelos centros de saúde vinculados ao Programa Nacional de Controle do Tabagismo, associado ou não ao uso de fármacos, promove um aumento no êxito de se abandonar o tabaco (ROSSANEIS; MACHADO, 2011, FRANÇA et al., 2015, BAIOTTO et al., 2016, KOCK et al., 2017), portanto, estratégias visando o aumento da demanda e da manutenção dos pacientes nos grupos de terapia coletiva devem ser pesquisadas para auxiliar no abandono do vício.

Os resultados obtidos no presente trabalho demonstraram que 717 pacientes passaram pela triagem, mas apenas 599 participaram do tratamento cognitivo-comportamental, destes 329 (54,92%) pararam de fumar. Este percentual é superior à média nacional que foi de aproximadamente 44,83% entre os anos de 2005 e 2013 (PORTES et al., 2018), indicando a importância da participação de diversos profissionais da saúde nestes grupos, pois o mesmo é composto por psicóloga, médicos, anatomistas, farmacêuticos e nutricionista.

Observou-se, também, que 48,24% dos pacientes apresentavam níveis de dependência à nicotina igual ou superior à seis (elevado ou muito elevado) (Figura 01).

Este percentual é superior àquele obtido em Londrina/PR (ROSSANEIS; MACHADO, 2011).

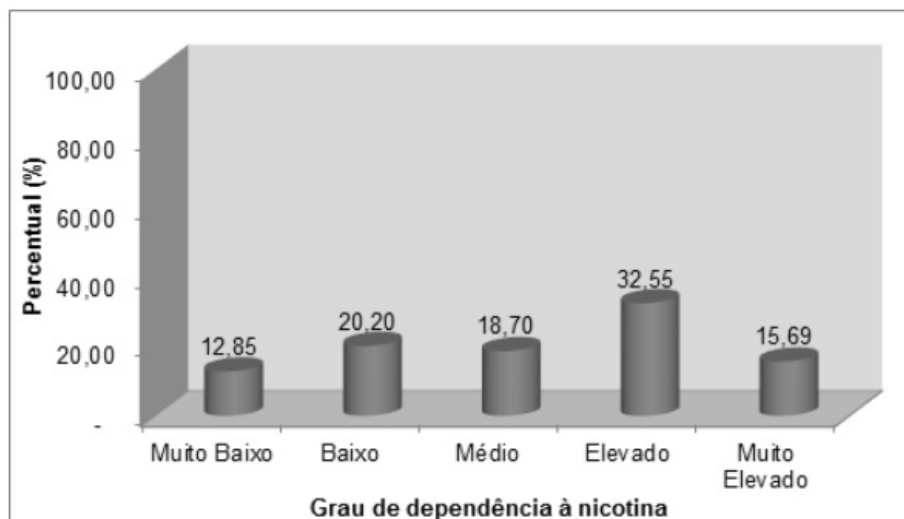


Figura 01: Grau de dependência à nicotina apresentado pelos pacientes atendidos por um centro de tratamento aos tabagistas, entre os anos de 2009 e 2017.

A avaliação do nível de nicotino-dependência é importante para se averiguar a possibilidade da ocorrência e/ou gravidade dos sinais e sintomas de abstinência e a necessidade da administração de fármacos (MALBERGIER; OLIVEIRA, 2005, BRASIL, 2016).

Com relação à terapia medicamentosa verificou-se que 388 (64,77%) deles fizeram uso de algum fármaco antitabagismo, sendo a Cloridrato de Bupropiona e o Adesivo de Nicotina os mais utilizados (Figura 02).

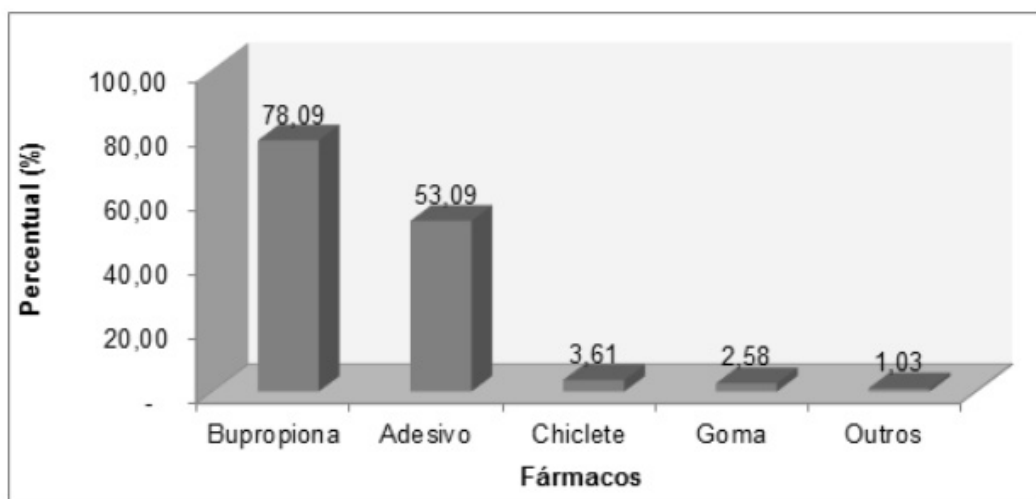


Figura 02: Tipos de fármacos antitabagismo utilizados pelos pacientes atendidos por um centro de tratamento aos tabagistas, entre os anos de 2009 e 2017.

O uso de ansiolítico Cloridrato de Bupropiona é recomendado para pacientes que consomem pelo menos 15 cigarros/dia ou que apresentem depressão (WOERPEL et al., 2006), enquanto que os repositores nicotínicos servem para a reposição desta substância no organismo, devendo ser administrado naqueles que são dependentes

químicos da nicotina para diminuir as fissuras desencadeadas pela falta do mesmo (DIEHL; CORDEIRO; LARANJEIRA, 2011; SILVA; CARMO; CASTRO, 2016).

Analisando-se apenas os indivíduos que pararam de fumar, verificou-se que 2 em cada 3 pacientes que receberam o tratamento farmacológico atingiram êxito (Tabela 01).

Variáveis	n*	Parou de fumar			
		Sim		Não	
Grau de dependência	n*	%	n	%	
Muito baixo	25	69,44	11	30,56	
Baixo	54	70,13	23	29,87	
Médio	51	66,23	26	33,77	
Elevado	87	68,50	40	31,50	
Muito Elevado	39	56,52	30	43,48	
Total	256	66,32	130	33,68	

Tabela 01: Relação entre o grau de dependência e a cessação do vício em pacientes atendidos por um centro de tratamento aos tabagistas, entre os anos de 2009 e 2017 e que fizeram uso de fármacos antitabagismo

* Número de pacientes

Por outro lado, verificamos que o percentual de sucesso nos indivíduos que não utilizaram fármacos apenas 1 em cada 3 atingiram o objetivo (Tabela 02), com destaque para os pacientes com elevado grau de dependência da nicotina que aproximadamente 1 a cada 8 deixaram de fumar.

Variáveis	n*	Parou de fumar			
		Sim		Não	
Grau de dependência	n*	%	n	%	
Muito baixo	13	33,33	26	66,67	
Baixo	20	45,45	24	54,55	
Médio	15	40,54	22	59,46	
Elevado	22	33,33	44	66,67	
Muito Elevado	03	12,00	22	88,00	
Total	73	34,60	138	65,40	

Tabela 02: Relação entre o grau de dependência e a cessação do vício em pacientes atendidos por um centro de tratamento aos tabagistas, entre os anos de 2009 e 2017 e que não fizeram uso de fármacos antitabagismo.

* Número de pacientes

A recomendação do Ministério da Saúde é que a farmacoterapia deve ser utilizada em pacientes com níveis de dependência igual ou superior à cinco (BRASIL, 2016), o que é obtido por meio do Teste de Fagerstrom, porém os resultados obtidos no presente estudo demonstraram que a terapia medicamentosa contribuiu para auxiliar na cessação do tabagismo em todos níveis, o que nos permite inferir que outros fatores podem estar associados ao comportamento de fumar e não só a dependência da

nicotina, portanto, outros parâmetros, tais como a quantidade de cigarro consumidos por dia, tempo que se demora para acender o primeiro cigarro ao acordar pela manhã, participação em grupos anteriores, comorbidades, dentre outros, também devem ser avaliados.

4 | CONCLUSÃO

A farmacoterapia contribuiu para promover um aumento de 31,72% na cessação do tabagismo, ressaltando a importância da terapia medicamentosa nesta população.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, A. C. Cessação do tabagismo. **J. Bras. Pneumol.**, v. 30, suppl. 2, p. 1-76, 2004.

BAIOTTO, C. S. et al. Avaliação da efetividade do Programa Nacional de Controle do Tabagismo no centro municipal de saúde de Pejuçara (RS). **Biomotriz**, v. 10, n. 2, p. 35-50, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. **Programa Nacional de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco de Câncer: Modelo Logístico e Avaliação**. Rio de Janeiro: INCA. 2003. 46 p.

BRASIL. Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer. **Tabagismo: um grave problema de saúde pública**. Rio de Janeiro: INCA. 2007. 26 p.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigete! Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre a frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016**. Rio de Janeiro: Secretaria de Vigilância em Saúde. 2017. 160 p.

BRASIL. Portaria nº 761, de 21 de junho de 2016. Valida as orientações técnicas do tratamento do tabagismo constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Dependência à nicotina. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 22 de jun. 2016.

CARAM, L. M. O. et al. Perfil de fumantes atendidos em serviço público para o tratamento do tabagismo. **J. Bras. Pneumol.**, v. 35, n. 10, p. 980-985, 2009.

CARMO, J. T.; PUEYO, A. A. A adaptação ao português do Fagerstrom test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. **Rev. Bras. Med.**, v. 59, p. 73-80, 2002.

DIEHL, A.; CORDEIRO, D. C.; LARANJEIRA, R. **Dependência química: prevenção, tratamento e políticas públicas**. Porto Alegre: Artmed, 2011. 303 p.

FRANÇA, S. A. S. Fatores associados à cessação do tabagismo **Rev. Saúde Públ.**, v. 49, n. 10, p. 1-8, 2015.

HODGSON, T. A.; MEINERS, M. Cost-of-illness methodology: a guide of current practices and procedures. **Milbank Mem. Fund. Q.**, v. 60, n. 3, p. 429-462, 1982.

KAREN, S. Características clínicas de fumantes atendidos em um centro de referência na cessação

do tabagismo. **Medic. Ribeirão Preto**, v. 45, n. 3, p. 337-342, 2012.

KOCK, K.S. et al. Efetividade do programa de controle ao tabagismo em uma cidade do sul do Brasil. **Rev Bras Med Fam Comun.**, v. 12, n. 39, p. 1-10, 2017.

MALBERGIER, A.; OLIVEIRA Jr, H. P. Dependência de tabaco e comorbidades psiquiátricas **Rev. Psiq, Clín.**, p. 32, n. 5, p. 276-282, 2005.

MASSAGO, M.; DWORAK, E. S. Efeitos transgeracionais do tabagismo materno durante a gestação e amamentação. **Infarma**, v. 30, n. 1, p. 44-49, 2018.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Med.**, v. 11, p. e442, 2006.

MEIER, D. A. P.; VANNUCHI, M. T. O.; SECCO, I. A. O. Abandono do tratamento do tabagismo em programa de município do norte do Paraná. **Rev. Espaço Saúde**, v. 13, n. 1, p. 35-44, 2011.

MENDES, A. C. R. Custos do programa de tratamento do tabagismo no Brasil. **Cad. Saúde Públ.**, v. 350, p. 1-12, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Tobacco**. Fact Sheet, 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>>. Acesso em: 08 out. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **WHO report on the global tobacco epidemic**. 2013. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en>. Acesso em 08 out. 2018

PINTO, M. T.; PICHON-RIVIERE, A.; BARDACH, A. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. **Cad. Saúde Públ.**, v. 31, n. 6, p. 1283-1297, 2015.

PORTES, L. H. A política de controle do tabaco no Brasil: um balanço de 30 anos. **Ciênc. Saúde Colet.**, v. 23, n. 6, p. 1837-1848, 2018.

ROSEMBERG, J.; ROSEMBERG, A. M. A.; MORAES, M. A. **Nicotina: droga universal**. São Paulo: Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, 2003. 174 p.

ROSSANEIS, M. A.; MACHADO, R. Cessação do tabagismo em pacientes assistidos em um ambulatório de tratamento de dependência do tabaco. **Ciênc. Cuid. Saúde**, v. 10, n. 2, p. 306-313, 2011.

SANTOS, J. P. D. et al. Indicadores de efetividade do Programa de Tratamento do Tabagismo no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil, 2008. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 21, n. 4, p. 579-588, 2012.

SILVA, C. A.; CARMO, B. B.; CASTRO, G. F. P. Uso de fármacos no tratamento contra o tabagismo. **Rev. Transform.**, v. 10, p. 101-113, 2016.

WOERPEL et al. Smoking cessation: pharmacological treatments. **Behav. Med.**, v. 32, n. 2, p. 47-56, 2006.

USO DO FITOTERÁPICO *Phyllanthus niruri* L. (QUEBRA-PEDRA) COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA DA LITÍASE RENAL

Osmaysa Feitoza da Silva

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Picos, PI.

Diêla dos Santos Cunha

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Picos, PI.

Jose Augusto Nascimento da Silva

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Picos, PI.

Karoline da Silva Torres

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Picos, PI.

Liriane Andressa Alves da Silva

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Picos, PI.

Lucas Barbosa de Araujo Leal

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Picos, PI.

Maiana Marques Rocha

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Picos, PI.

Maria de Fatima Sousa Barros Vilarinho

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Picos, PI.

Tamires da Cunha Soares

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Picos, PI.

Ticianne da Cunha Soares

Universidade Federal do Piauí - UFPI, Picos, PI.

RESUMO: Define-se como planta medicinal os vegetais que possuem princípios bioativos com propriedades profiláticas ou terapêuticas. A *Phyllanthus niruri* L., popularmente conhecida como quebra-pedra, é uma espécie com várias propriedades medicinais, sendo aplicada no tratamento de diversas patologias. Esse trabalho visa analisar o que consta na literatura a respeito das propriedades medicinais do

Phyllanthus niruri L. e sua utilização no cuidado da litíase renal. Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, onde realizou-se uma consulta de artigos científicos disponíveis gratuitamente, selecionados por meio da busca nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (*SciELO*), Literatura Latino-Americana e do Caribe (*Lilacs*) e *Pub Med*. Foram encontrados 12 (doze) artigos e após analisados, resultaram em 08 (oito) artigos para confecção do presente trabalho. Mais de 50 (cinquenta) compostos foram observados no *Phyllanthus niruri* L, incluindo flavonóides, triterpenos, lignanas e alcalóides. Os triterpenos promovem a inibição da citotoxicidade induzida pelo oxalato de cálcio (CaOx), reduzindo também a deposição de cristais renais. Assim, o comumente chamado Quebra-pedra reduz a agregação dos cristais, modificando a composição e morfologia dos mesmos, atuando nos diversos estágios da formação do cálculo renal. A escassez de estudo sobre o *Phyllanthus niruri* L é notória, o que evidencia a necessidade de se pesquisar e buscar mais informações a respeito dessa temática.

PALAVRAS- CHAVE: *Phyllanthus*. Nefrolitíase. Plantas medicinais.

ABSTRACT: It is defined as a medicinal plant the plants that have bioactive principles with prophylactic or therapeutic properties.

Phyllanthus niruri L., popularly known as stone-breaker, is a species with several medicinal properties, being applied in the treatment of several pathogens. This work aims to analyze what is reported in the literature regarding the medicinal properties of *Phyllanthus niruri* L. and its use in the care of renal lithiasis. This is a literature review of the narrative type, where a consultation of freely available scientific articles was carried out, selected through the search in the databases Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature (Lilacs) and Pub Med. Twelve (12) articles were found and, after being analyzed, resulted in 08 (eight) articles for the preparation of the present study. More than 50 (fifty) compounds were observed in *Phyllanthus niruri* L, including flavonoids, triterpenes, lignans and alkaloids. Triterpenes promote the inhibition of calcium oxalate (CaOx) -induced cytotoxicity, also reducing the deposition of renal crystals. Thus, the commonly called Stone Break reduces the aggregation of crystals, modifying their composition and amorphology, acting in the various stages of renal calculus formation. The scarcity of study on *Phyllanthus niruri* L is notorious, which evidences the need to research and seek more information about this subject.

KEYWORDS: *Phyllanthus*. Nephrolithiasis. Medicinal plants.

1 | INTRODUÇÃO

Por um longo do tempo, considerou-se os produtos de origem vegetal a base para o tratamento de várias enfermidades, seja por meio da forma tradicional, devido ao conhecimento das propriedades das plantas ou através da utilização de vegetais como fonte de moléculas ativas (CARVALHO; SILVEIRA, 2010).

Define-se como planta medicinal, vegetais que possuem princípios bioativos com propriedades profiláticas ou terapêuticas. A regulamentação do uso dessas plantas é realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, órgão do Ministério da Saúde, para o devido controle, a mesma publica resoluções que determinam quais, quando, e como as “drogas vegetais” devem ser usadas. Regulamentando principalmente o uso de partes das plantas medicinais, como: cascas, raízes, folhas e flores (BRASIL, 2006).

O uso de plantas medicinais e da fitoterapia fazem parte da medicina popular, formando um conjunto conhecimentos que se internalizam nos inúmeros usuários e praticantes, esses saberes são repassados sobretudo pela tradição oral. Essa prática apresentou uma diminuição significativa com o processo de industrialização, que ocorreu no país por volta de 1940 e 1950. Estima-se que, 80% da população mundial dependem das práticas tradicionais no que tange a atenção primária à saúde. No Brasil, atualmente cerca de 90% da população já utilizou alguma planta medicinal nos últimos anos (BRASIL, 2006; ETHUR et al., 2011).

O uso dos fitoterápicos apresenta um crescimento na população brasileira. Os motivos para o avanços podem ser atribuídos primeiramente aos progressos na área

científica, que possibilitou o desenvolvimento de fitoterápicos comprovadamente eficazes e seguros. E em seguida ao aumento da tendência popular em buscar alternativas terapêuticas menos agressivas destinadas à atenção primária à saúde (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA, 2012).

Dentre estas alternativas terapêuticas, destaca-se a *Phyllanthus niruri* L, popularmente conhecida como quebra-pedra, é uma espécie pertencente à família Euphorbiaceae, com várias propriedades medicinais, sendo aplicada no tratamento de diversas patologias. Sua ação mais eficaz está relacionada ao aparelho renal, onde atua na diurese, na litíase e na eliminação do ácido úrico. Trata-se de uma espécie vegetal encontrada amplamente nas regiões tropicais, desenvolvendo-se em diferentes tipos de solo e encontrada em todas as regiões brasileiras (AITA, 2009; DOMINGUES et al., 2015).

A litíase renal é uma patologia do aparelho urinário bastante comum, atingindo cerca de 10% da população de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, com taxa de recorrência, de aproximadamente 50% após 10 anos. A formação do cálculo urinário sofre influencia de vários fatores como: sexo, idade, ocupação, condições climáticas, atividade física, dietéticas, étnicas e geográficas. Percebe-se uma frequência elevada da urolitíase em países industrializados devido a mudanças no estilo de vida, principalmente no que se refere aos hábitos alimentares (MARQUES, 2010; RAMOS; VITELLO; PIMENTEL, 2012).

Entre as várias alternativas para o tratamento desta condição inclui modificações na dieta, tratamento farmacológico e cirurgia. A quebra-pedra apresenta-se então, como uma opção terapêutica, atuando nos diversos estágios da formação do cálculo renal (CRUCES, 2013).

Partindo desse pressuposto o desenvolvimento deste trabalho visa analisar o que consta na literatura a respeito das propriedades medicinais da *Phyllanthus niruri* L. e sua utilização no cuidado da litíase renal.

2 | METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa, onde realizou-se uma consulta de artigos científicos disponíveis gratuitamente, selecionados por meio da busca nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (*Scielo*), Literatura Latino- Americana e do Caribe (*Lilacs*) e *Pub Med*, a seleção dos artigos foi realizada no mês de abril de 2018.

Para a pesquisa nos bancos de dados utilizou-se como descritores: *Phyllanthus*; nefrolitíase; plantas medicinais, essas terminologias estão indexadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) elaborados pela biblioteca virtual em saúde, desenvolvido a partir do Medical SubjectHeadings da U.S. National Library of Medicine.

Os critérios de inclusão estabelecidos para os estudos encontrados foram: artigos indexados publicados em português ou inglês nos últimos 10 (dez) anos, cuja temática

de investigação estivesse de acordo com o objetivo proposto para o presente estudo.

Foram encontrados 12 (doze) artigos e após analisados segundo os critérios pré-estabelecidos resultaram em 08 (oito) artigos para a confecção do presente trabalho. Logo em seguida, buscou-se analisar as metodologias utilizadas em cada artigo selecionado, assim como compreender as propriedades benéficas da *Phyllanthus niruri* L e a sua utilização como terapêutica eficaz na litíase renal.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os pacientes acometidos pela litíase renal relatam sintomas que na maioria das vezes se apresentam sob forma de dor abdominal ou no flanco. Outras manifestações clínicas observadas foram: disúria, hematúria maciça, náusea, vômitos e eliminação espontânea. Mesmo havendo terapia farmacológica muitos ainda buscam terapias alternativas, principalmente sob forma de plantas medicinais com propriedades fitoterápicas, existindo assim diversas maneiras de utilização dessas plantas. Entre as formas caseiras comumente utilizadas destaca-se os chás, cujo os procedimentos normalmente usados são por infusão, cocção ou maceração (LOPES *et al*, 2015; PACHALY; BAENA; CARVALHO, 2016).

Dentre tantas plantas com propriedades fitoterápicas a quebra-pedra destaca-se devido os efeitos benéficos observados no tratamento de várias patologias, principalmente no que se refere ao aparelho renal, onde apresenta atividades em cólicas renais, diurética, litolítica, retenção urinária, doenças da bexiga e auxiliando na eliminação do ácido úrico, que o torna amplamente utilizado pela população (AITA *et al*, 2009).

Na urolitíase, os cálculos renais dependendo do seu tamanho, podem bloquear o fluxo da urinário, levando a obstrução e a estagnação da urina, propiciando um meio para a infecção urinária. Neste sentido, a *Phyllanthus niruri* L. pode ser benéfico, visto que estudos demonstram atividades relacionadas a ação antibacteriana, anti-inflamatória, analgésica e antioxidante. Podendo também atuar como: hepatoprotetora, hipotensiva, antilítogênica e hipoglicêmica (CRUCES *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2014).

Mais de 50 (cinquenta) compostos foram observados na quebra-pedra incluindo flavonóides, triterpenos, lignanas e alcalóides. Extratos obtidos de raízes, caules e folhas apresentam atividade antiespasmódica e miorelaxante, devido a ação do alcalóide phyllantimida que esta presente na erva, propondo assim que essa ação poderia auxiliar na eliminação dos cálculos urinários sem dor e sangramento (AITA, 2009; MARQUES, 2010).

Os triterpenos promovem a inibição da citotoxicidade induzida pelo oxalato de cálcio (CaOx), reduzindo também a deposição de cristais renais. Além disso, possuem propriedades anti-inflamatórias, sendo mencionado na literatura o uso da *Phyllanthus niruri* L. para esta ação. O processo inflamatório frequentemente é acompanhado de

estresse oxidativo, levando a mutações e conseqüentemente ao desenvolvimento de tumores. As enzimas iNOS e COX-2 que são responsáveis pela inflamação fazem a resposta dos tecidos ao dano e agentes infecciosos (BOIM et al., 2010).

A atividade dos triperpenos na inflamação, está na diminuição dessas enzimas que estão relacionadas ao fator de transcrição de NFKb. Dessa forma os triperpenos reduz a ativação destes fatores de transcrição propiciando uma ação anti-inflamatória (VECHIA et al., 2009).

A utilização da *Phyllanthus niruri* L., em estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram ação em diversos estágios da formação do cálculo urinário, que ocorre inicialmente com a nucleação, que se dá pelo aumento da formação de microcristais em superfícies de células epiteliais ou hemácias. Os cristais ancoram nas células epiteliais, devido à supersaturação na urina ou pela agregação de novas partículas levando a formação do cálculo urinário (BOIM et al., 2010; RAMOS; VITELLO; PIMENTEL, 2012).

Dessa forma a quebra-pedra atua reduzindo a agregação dos cristais, modificando a composição e a morfologia dos cristais de oxalato de cálcio, favorecendo a formação de cristais de oxalato diidratado (COD) que é menos provável de se ligar a células renais. Efeitos adversos renais, neurológicos cardiovasculares, ou efeitos tóxicos não foram relatados (MARQUES, 2010).

No entanto apesar da maioria dos estudos na literatura referentes a *Phyllanthus niruri* L. demonstrarem efeitos benéficos. Scardelato et al. (2013), trouxeram um alerta para a utilização de plantas das espécies como *Phyllanthus tenellus* e *Phyllanthus niruri* L., utilizadas no tratamento de litíase renal, que contenham grande quantidade de cristais de oxalato de cálcio na morfologia da planta, podendo acarretar problemas, principalmente em indivíduos que possuam uma predisposição à cálculos renais.

O uso da fitoterapia torna-se uma possibilidade terapêutica complementar nos tratamentos alopáticos, desde que se considerem as complicações possíveis. Os resultados promissores observados e a existência de controvérsias na literatura é considerado positivo, pois evidencia a necessidade de pesquisas e estudos posteriores referentes a utilização da quebra-pedra na tratamento da litíase renal e outras patologias, uma vez que sua utilização é amplamente conhecida na cultura popular.

4 | CONCLUSÃO

A medicina popular recorre a diferentes plantas com o objetivo de curar ou amenizar os sintomas das enfermidades. A quebra-pedra trata-se de uma dessas vegetais, que diante das informações apresentadas nota-se que a erva possui vários compostos entre eles: alcalóides e triterpenos, que exercem atividades benéficas no cuidado da litíase renal, atuando nos diversos estágios da formação do cálculo renal. A escassez de estudo sobre a *Phyllanthus niruri* L. é notória, o que evidencia a necessidade de se pesquisar e buscar mais informações a respeito dessa temática.

REFERENCIAS

- AITA, A.M. **Espécies medicinais comercializadas como “quebra-pedras” em Porto Alegre**, Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v.19, n.2, p.471-477, 2009.
- BOIM, M.A.; HEILBERG, I.P.; SCHOR, N. **Phyllanthus niruri as a promising alternative treatment for nephrolithiasis**. *International Brazilian Journal of Urology*, Rio de Janeiro, v.36, n.6, p.657-664, 2010.
- BRASIL, Presidência da República. **Decreto 5813 de 22 de junho de 2006** – Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Brasil, 2006. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5813.htm>. acesso em: 02 abr. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Brasília, 2006. Disponível em:http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf. Acesso em: 02 abr. 2018.
- BRUNING, M.C.R.; MOSEGUI, G.B.G.; VIANNA C.M.M. **A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde**. *Ciências e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v.17, n.10, p. 2675-2685, 2012.
- CARVALHO, A. C. B.; SILVEIRA, D. **Drogas vegetais: uma antiga nova forma de utilização de plantas medicinais**. *Brasília Médica*, Brasília – DF, v.48, n.2, p.219-237, 2010.
- CRUCES, I.L. PATELLI, T.H.C.; TASHIMA, C.M.; MELLO-PEIXOTO, E.C.T. **Plantas medicinais no controle de urolitíase**. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, Campinas, v.15, n.4, p.780-788, 2013.
- DOMINGUES, K.; GONÇALVES, A.; OLIVEIRA, C.P.; PERIM, C.M.; GONÇALVES, F.B. **Avaliação de extratos de quebra- pedra (Phyllanthus sp) frente à patógenos causadores de infecções no trato urinário**. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, Campinas, v.17, n.3, p.427-435, 2015.
- ETHUR, L. Z. JOBIM, J.C.; RITTER, J.G.; OLIVEIRA, G.; TRINDADE, B.S **Comércio formal e perfil de consumidores de plantas medicinais e fitoterápicos no município de itaquí - RS**. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, Botucatu, v. 13, n. 2, p. 121–128, 2011.
- LOPES, M.A.; NOGUEIRA, I.S.; OBICI, S.; ALBIERO, A.L.M. **Estudo das plantas medicinais, utilizadas pelos pacientes atendidos no programa “Estratégia saúde da família” em Maringá/ PR/Brasil**. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, Campinas, v.17, n.4, p.702-706, 2015.
- MARQUES, L.C. **Phyllanthus niruri (Quebra-Pedra) no Tratamento de Urolitíase: Proposta de Documentação para Registro Simplificado como Fitoterápico**. *Revista Fitos*, Rio de Janeiro, v.5 n.3, 2010.
- PACHALY, M.A.; BAENA, C.P.; CARVALHO, M. **Tratamento da nefrolitíase: onde está a evidência dos ensaios clínicos?**. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.38, n.1, p.99-106, 2016.
- RAMOS, A.P.; VITELLO, R.L.L.; PIMENTEL, L.C. **Prevenção de litíase renal através de mudanças de hábitos de vida e dietéticos**. *Brazilian Journal of Health*, São Paulo, v.3, n.2, p. 22-31, 2012.
- SCARDELATO, J.A.; LEGRAMANDI, V.H.P.; SACRAMENTO, L.V.S. **Ocorrência de cristais em plantas medicinais utilizadas no tratamento da nefrolitíase: paradoxo?**, *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, São Paulo, v.34,n.2, p. 161-168, 2013.
- SOUZA, A.D.Z.; MENDIETA, M.C.; CEOLIN, T.; HECK, R.M. **As plantas medicinais como**

possibilidade de cuidado para distúrbios urinários. Revista de Enfermagem UFSM, Santa Maria, v.4,n.2, p.342-349,2014.

VECHIA, L.D.; GNOATTO S.C.B.; GOSMANN, G. **Derivados oleananos e ursanos e sua importância na descoberta de novos fármacos com atividade antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante.** Química Nova, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 1245-1252, 2009.

ESTUDO DA EFICIÊNCIA DA SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA EM EXTRATO DE BETA VULGARIS PARA APLICAÇÃO EM TÊXTEIS COM ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Otávio Augusto Leitão dos Santos

Universidade Federal do ABC

Santo André, São Paulo

Bianca Pizzorno Backx

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Duque de Caxias, Rio de Janeiro

RESUMO: O uso de nanopartículas de prata vem ganhando cada vez mais aplicações em diversas áreas da ciência principalmente pelo seu potencial antimicrobiano. Entretanto, o uso de compostos tóxicos em sua síntese limita o uso delas. Buscando uma alternativa eficiente e de baixo custo para esse processo, neste trabalho, nanopartículas de prata (AgNPs) foram sintetizadas em extratos de beterraba (*Beta Vulgaris*) como meio dispersivo. A satisfatória metodologia de síntese, morfologia funcional e repetibilidade são também os principais objetivos deste estudo em nanotecnologia. O uso de várias espécies de plantas para esta síntese de nanopartículas é considerado uma tecnologia verde, ou seja, ecologicamente correta, uma vez que não envolve quaisquer substâncias químicas nocivas que afetam o meio ambiente. A caracterização das AgNPs foi realizada através de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia Uv-visível (Uv-vis) e espectroscopia de energia dispersiva (EDS). Além disso, a eficiência antimicrobiana

foi avaliada pela técnica de disco-difusão, sendo possível observar a atividade microbicida contra microrganismos isolados da pele humana. As AgNPs formadas apresentaram atividade contra todos os fungos e bactérias que foram isolados da microbiota, apresentando resultados diferentes com a variação da via de síntese. A atividade antimicrobiana e a impregnação das fibras dos tecidos demonstram seu potencial uso em ambiente hospitalar, evitando a disseminação de patógenos e o progresso das infecções.

PALAVRAS-CHAVE: Nanopartículas de prata, síntese verde, atividade antimicrobiana, têxteis, ambiente hospitalar.

ABSTRACT: The use of silver nanoparticles has been gaining more and more applications in several areas of science mainly due to its antimicrobial potential. However, the use of toxic compounds in their synthesis limits their use. Looking for an efficient and low cost alternative to this process, silver nanoparticles (AgNPs) were synthesized in beet extracts (*Beta Vulgaris*) as dispersive medium. The satisfactory methodology of synthesis, functional morphology and repeatability are also the main objectives of this study in nanotechnology. The use of various species of plants for this synthesis of nanoparticles is considered a green technology, that is, ecologically correct, since it does not

involve any harmful chemicals that affect the environment. The characterization of the AgNPs was performed by scanning electron microscopy (SEM), Uv-vis spectroscopy (Uv-vis) and dispersive energy spectroscopy (EDS). In addition, the antimicrobial efficiency was evaluated by the disc-diffusion technique, being possible to observe the microbicidal activity against microorganisms isolated from the human skin. The formed AgNPs showed activity against all fungi and bacteria that were isolated from the microbiota, presenting different results with the variation of the synthesis pathway. The antimicrobial activity and impregnation of the fibers of the tissues demonstrate their potential use in a hospital environment, avoiding the spread of pathogens and the progress of infections.

KEYWORDS: Silver Nanoparticles, green synthesis, microbicidal activity, textiles, hospital environment.

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Nanopartículas

A nanotecnologia vem ganhando destaque ao longo dos anos, e as nanopartículas têm surgido com grande potencial de aplicação em diversas áreas da ciência, como agricultura, medicina, biotecnologia, indústria alimentícia e eletrônica (NOGUEIRA, PAINO, ZUCOLOTTI. 2013). As nanopartículas, normalmente são classificadas como tal quando possuem tamanho de 1 até 100 nanômetros (CHALOUPEK *et al.* 2010). Devido ao seu tamanho em nanoescala, a razão entre a área de superfície e o volume das nanopartículas aumenta, fazendo com que elas se tornem mais reativas. Com isto, surge novas propriedades e comportamentos eletrônicos e ópticos diferenciados, baseando-se nas características específicas, tais como tamanho, morfologia, distribuição, revestimento e estado de agregação. A geração de nanopartículas metálicas se resume em: primeiramente meio reacional atua reduzindo os íons metálicos, formando átomos neutros, que colidem e formam um núcleo estável, em um processo chamado de nucleação (Figura 1). Posteriormente, outros átomos colidem com este núcleo, formando partículas maiores, em um processo chamado de crescimento. Por fim, ocorre a estabilização da partícula, seja pelo esgotamento dos íons metálicos precursores ou pelo revestimento das partículas por moléculas presentes no meio reacional que impeça a aglomeração.

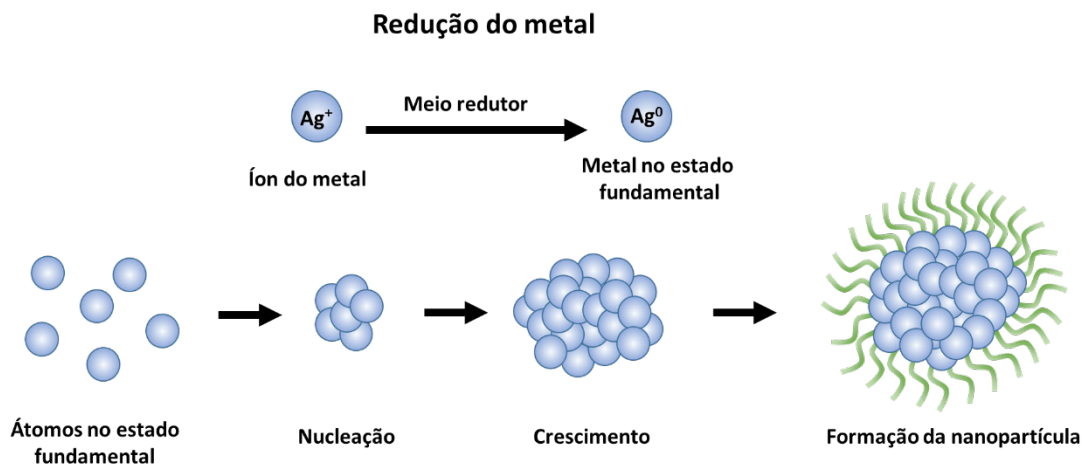


Figura 1: Processo de redução, nucleação, crescimento e estabilização do metal como nanopartícula.

1.2 Métodos de síntese de nanopartículas

Sínteses químicas são os métodos mais comuns para a produção de nanopartículas e consistem em um processo que necessita de três componentes: um ou mais precursores metálicos, agentes redutores, que atuam reduzindo os metais precursores, e agentes estabilizadores que estabilizam e evitam que as nanopartículas continuem crescendo, formando aglomerados (CHALOUPEK *et al.* 2010). Dessa forma, modificando o agente estabilizador, é possível obter partículas de diversos formatos e tamanhos, que, conseqüentemente, poderá resultar em diferentes propriedades, permitindo, assim, a diversificação do emprego das nanopartículas (GARCIA, 2011). Os métodos de síntese química, geralmente, utilizam compostos tóxicos (ALI, MOHAMMAD *et al.* 2016), que trazem danos ao meio ambiente e a saúde humana. Eles acabam inviabilizando o uso de nanopartículas em áreas como na medicina, pois eles podem ser adsorvidos nas superfícies das nanopartículas sintetizadas. Mas ainda, pode ocorrer a geração de subprodutos perigosos demandando um tratamento especial, portanto, aumento nos custos da produção (H. PENG *et al.* 2013; O.S. OLUWAFEMI *et al.* 2013).

Métodos alternativos as sínteses tradicionais vêm sendo desenvolvidos, como a síntese utilizando extratos vegetais e microrganismo (SINGH *et al.* 2015) conhecidas como síntese verde, buscando procedimentos que sejam menos agressivos ao meio ambiente e a saúde humana, porém com alto rendimentos e baixo custo. Essas rotas de síntese tendem a utilizar solventes de baixa ou nenhuma toxicidade, os quais levam a um impacto ambiental baixo e reduzem os possíveis riscos à saúde humana.

A biossíntese de nanopartículas através de fungos e bactérias, podem ser realizadas intracelularmente por meio de moléculas ou enzimas, ou extracelularmente, no qual, moléculas secretadas podem atuar reduzindo os metais precursores (SINGH *et al.* 2015). Diversos microrganismos já foram utilizados, como o fungo filamentoso *Fusarium oxysporum*, leveduras, bactérias como *Bacillus megaterium*, *B. subtilis*, *Morganella spp.* e *Catharanthus roseus* (GAIKWAD *et al.* 2013; SINGH *et al.* 2015;

KEAT *et al.* 2015). Contudo, a necessidade de cultivar os microrganismos, de assepsia e o fato de muitos não crescerem na presença de altas concentrações de prata são desvantagens dessa rota de síntese. (P.P.N. VIJAY KUMAR *et al.* 2014; KEAT *et al.* 2015).

O uso de extrato de plantas pode ser vantajoso comparado a outros métodos, uma vez que a velocidade da reação para a síntese é muito alta, permite uma fácil produção em larga escala e não utiliza microrganismos, que demandam assepsia e custos com a manutenção desse crescimento (KEAT *et al.* 2015). Sabe-se que os vegetais produzem diversas moléculas antioxidantes, que poderiam atuar na produção de nanopartículas (Figura 2). Biomoléculas como aminoácidos, proteínas, polissacarídeos, além de metabólitos secundários como flavonoides, ácido tânico e terpenóides, podem atuar tanto reduzindo o precursor metálico, bem como, estabilizando as nanopartículas, impedindo sua aglomeração. Assim como no método químico, a geração de AgNPs em extrato vegetais se resume em primeiramente, moléculas bioativas presente no extrato reduzem o precursor metálico formando átomos neutros, seguidos do processo de nucleação e crescimento que se finaliza pelo esgotamento dos íons metálicos disponíveis para a redução ou pelo revestimento das partículas por compostos presentes no extrato que impeça a aglomeração (M. VIJAYAKUMAR *et al.* 2013).

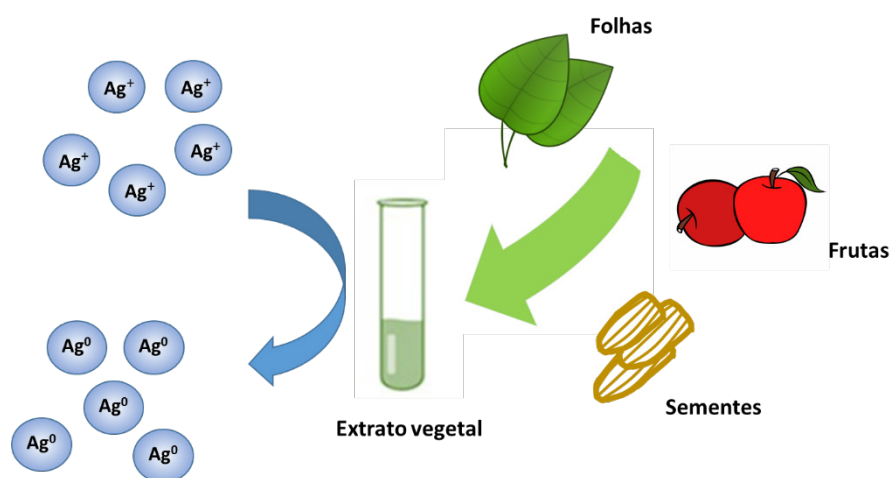


Figura 2: Processo de síntese de AgNPs em extratos vegetais.

No entanto, esse mecanismo de síntese não é totalmente elucidado, visto que os extratos vegetais são complexos por apresentarem diversos compostos e o sinergismo entre eles podem ser fundamentais. Outro fator é que os componentes presentes nos extratos podem variar muito, até mesmo dentro da mesma espécie, por conta de fatores bióticos, abióticos e o estágio de desenvolvimento da planta. Estes fatores podem influenciar diretamente a fisiologia do vegetal e todo seu crescimento. Também já foi visto que a condição do material utilizado e o procedimento de extração também influenciam no processo (FAROOQUI *et al.* 2010).

Neste trabalho, foi escolhido a beterraba (*Beta Vulgaris*) para a preparo dos

extratos. A beterraba (*Beta Vulgaris*) é uma hortaliça com raízes tuberosas, que serve como um órgão para armazenar açúcares como reservas. Nativa do Mediterrâneo, ela é amplamente cultivada ao redor do mundo, principalmente na América, Europa e Índia (JAIN & SINGHAI. 2012). Comercialmente, a raiz da beterraba é explorada como alimento, corante em muitos produtos como doces e sorvetes; mas também, como aditivos em cosméticos (KUJALA *et al.* 2011). Ela possui os pigmentos chamados de betalainas, que são compostos nitrogenados proveniente do metabolismo secundário e podem ser classificados em betacianinas e betaxantinas que conferem a cor vermelho-violeta e amarelo-laranja, respectivamente (KUJALA *et al.* 2002; JAIN & SINGHAI. 2012; GONÇALVES, L. C. P. *et al.* 2015). Na beterraba, as betalainas são encontrados principalmente na raiz (KUJALA *et al.* 2002). Como o extrato de beterraba é rico em compostos antioxidantes e açúcares que poderiam atuar como agentes redutores, torna-se interessante para a produção de AgNPs. Além disso, como a beterraba é amplamente distribuída e bastante acessível economicamente, os preparos dos extratos são relativamente simples e não apresentam toxicidade ao ser humano, tornando-se um potencial meio para a síntese das nanopartículas.

1.3 Mecanismos antimicrobianos e aplicações das nanopartículas de prata

As nanopartículas de prata ganharam bastante notoriedade por seu potencial antimicrobiano, além de apresentarem estabilidade e baixa toxicidade, diferentemente dos sais e íons de prata que são amplamente conhecidos por sua capacidade microbicida, porém apresentam uso limitado devido sua alta toxicidade e baixa estabilidade (S. MOHANTY *et al.* 2012). A atividade antimicrobiana das nanopartículas de prata ainda não é totalmente compreendida, entretanto, é visto que as AgNPs interagem com uma gama de processos moleculares que podem levar a morte celular (LARA *et al.* 2011). Acredita-se que nanopartículas de prata interajam diretamente com elementos parede e da membrana celular causando danos estruturais que alteram sua permeabilidade levando a liberação do conteúdo intracelular e forçando a dissipação de prótons que afeta o gradiente eletroquímico, importante para a respiração celular. Estes eventos acabam ocasionando a morte celular (LARA *et al.* 2011; S. LOKINA. *et al.* 2014).

Outro mecanismo proposto é que AgNPs e seus íons de prata (Ag^+) liberados possam atuar nos grupamentos fosfato das moléculas do DNA, resultando em danos e em sua condensação, inibindo o processo de replicação (MORONES *et al.* 2005; V.K. SHARMA *et al.* 2009; S. MOHANTY *et al.* 2012; SINGH *et al.* 2015). Além disso, as AgNPs e íons de prata (Ag^+) formariam complexos com os grupos tiois (-SH) de resíduos de cisteínas em proteínas inibindo funções enzimáticas importantes, como as respiratórias e de tradução de proteínas, levando a morte celular (V.K. SHARMA *et al.* 2009; S. MOHANTY *et al.* 2012; S. LOKINA. *et al.* 2014). Também poderiam atuar como catalisadores da produção de espécies reativas de oxigênio, como ânions superóxido e peróxido de hidrogênio, gerando um estresse oxidativo levando a ruptura

da membrana celular (LARA *et al.* 2011; S. MOHANTY *et al.* 2012). É provável que haja uma ação sinérgica de diferentes mecanismos, o que torna o surgimento de resistência mais difícil. Além disso, o efeito antimicrobiano é dependente da forma, tamanho, revestimento e concentração das nanopartículas (S. LOKINA. *et al.* 2014).

A propriedade antimicrobiana das nanopartículas prata (AgNPs) torna essas nanoestruturas aplicáveis em diferentes áreas onde é preciso combater a proliferação desordenada de microrganismos. Já foi demonstrado o efeito antimicrobiano contra patógenos de relevância médica para humanos, como *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e *C. albicans*. (S. LOKINA *et al.* 2014). Além disso, com o surgimento de microrganismos resistentes a fármacos utilizados hoje no mercado, as AgNPs têm surgido como uma alternativa para o tratamento de doenças causadas por esses patógenos. Dessa forma, com seu potencial microbicida, elas podem ser utilizadas no revestimento de cateteres, próteses e curativos, diminuindo o risco de infecção (KEAT *et al.* 2015).

No setor alimentício, uma das principais potenciais de aplicações das AgNPs é a criação de embalagens de alimentos com propriedades antimicrobianas, preservando o alimento durante tempos mais longos (CHAUDHRY *et al.* 2010). Outra aplicação das AgNPs é na indústria têxtil. Os materiais têxteis podem proporcionar um ambiente favorável ao crescimento de bactérias e fungos, pois são capazes de reter umidade. O crescimento deles pode gerar danos aos tecidos, como descoloração e redução da resistência. Além disso, também causar odores e irritações de pele. Em hospitais, pacientes, principalmente aqueles com baixa imunidade, podem desenvolver infecções causadas por microrganismo presentes em lençóis e travesseiros.

Com a eficácia antimicrobiana das AgNPs relatada na literatura, elas vêm sendo estudadas para sua implementação em têxteis inteligentes. Um “tecido inteligente” é aquele composto por fibras que pode reagir ante a variação de um estímulo, luz, calor, suor, crescimento microbiano, no lugar onde se produz a variação do estímulo, mas que se comporta como uma fibra normal no local onde este não se produz. Por exemplo, uma fibra inteligente, mediante a variação da intensidade de luz, altera sua cor (CEGARRA, 2006). Dessa forma, tem-se desenvolvido pesquisas baseadas no desenvolvimento tecidos que contenham agentes antibacterianos como as AgNPs. (GARCIA, 2011). A síntese de AgNPs em meios que apresentem baixa ou nenhuma toxicidade, mas que ainda apresente alta eficiência, pode tornar viável a aplicação delas em têxteis hospitalares. Portanto, o objetivo deste trabalho é gerar novas rotas de síntese de nanopartículas de prata utilizando extratos vegetais de *Beta Vulgaris* para a criação de têxteis hospitalares com potencial antimicrobiano

2 | METODOLOGIA

2.1 Preparo dos extratos de beterraba (*Beta Vulgaris*)

A beterraba utilizada foi comprada em um mercado local, apresentando-se sem danos aparentes. Ela foi lavada com água comum para retirar as impurezas aparentes, descascada e cortada em pedaços de 2-3 centímetros de comprimento. A partir deste material os extratos foram preparados por diferentes metodologias. Para o preparo do extrato por infusão, 50 ml água destilada foi aquecida até o ponto de ebulição e adicionado em um béquer com 20 gramas (g) de beterraba cortada, onde permaneceu fechado por 30 minutos armazenado em temperatura ambiente. Para o preparo do extrato por decocção, 20 g de beterraba foi adicionado em um béquer tampado com 50 ml de água destilada, e aquecida em chapa de aquecimento até o ponto de fervura, o qual permaneceu fervendo por 5 minutos, seguindo de 20 minutos em repouso ao abrigo da luz. E para preparar os extratos por maceração, 20 g de beterraba foram trituradas e maceradas com 50 ml de água destilada até adquirir consistência como a de uma pasta, que permaneceu em repouso por 24 horas ao abrigo da luz. Todos os extratos foram filtrados com uma peneira e gaze para retirar o material sólido presente e armazenadas em um frasco âmbar na geladeira a 4 °C.

2.2 Análise Fitoquímica dos extratos de beterraba

Para realizar uma triagem de quais compostos podem estar presentes nos extratos realizamos testes fitoquímicos para diversos grupos de metabolitos. Para alcaloides, foi adicionado 1 ml do extrato e 1 ml de ácido clorídrico (HCl) 0,1 M em três tubo de ensaio. No 1º tubo, foi adicionado 0,25 mL (5 gotas) do reagente Bouchardt; no 2º foi adicionado 0,25 mL (5 gotas) de reativo de Dragendorff e no 3º foi adicionado 0,25 mL (5 gotas) de Reagente de Mayer. A presença de alcaloides é confirmada com a formação de precipitados insolúveis.

Para verificar a presença de taninos e fenóis foi adicionado 0,25 mL (5 gotas) de solução alcoólica de FeCl₃ a 3% em 1ml do extrato e agitado fortemente. A formação de precipitados de cor azul ou verde indica a presença de taninos. O surgimento de coloração entre o violeta e o vermelho, é indicativo da presença de outros fenóis, que não os taninos.

Para verificar a presença de flavonóides, foi adicionado 2mL de metanol 50% a quente a 1 ml dos extratos, e adicionadas limalhas de magnésio e 0,5 ml de ácido clorídrico (HCl) concentrado. Após um repouso de 15 minutos é observado o aparecimento da coloração entre vermelho, laranja ou parda. Para verificar a presença de saponinas, os extratos foram agitados por três minutos e foi observada a presença espuma persistente por mais de 15 minutos. E para polissacarídeos, foi adicionado à 1 ml do extrato e 0,50 mL (10 gotas) de Lugol. O aparecimento de coloração azul indica resultado positivo.

2.3 Biossíntese das nanopartículas de prata

A biossíntese das nanopartículas de prata foi realizada inicialmente nos quatro extratos, no qual, 100 μ l de AgNO_3 0,1 M foi adicionado em 5 ml dos extratos e posto em ebulição por 5 minutos. Posteriormente, foram armazenadas ao abrigo da luz em temperatura ambiente.

2.4 Caracterização das AgNPs por Espectrofotometria UV-Vis

As amostras foram centrifugadas duas vezes por 10 minutos, à 10.000xg e 22 °C. Os *pellets* formados foram ressuspensos em água destilada, mesmo volume inicial das amostras centrifugadas. A formação e estabilidade das nanopartículas nos extratos foram avaliadas através do Espectrofotômetro UV-Vis. As amostras resultantes foram diluídas na proporção de 1:20 e foram analisadas por UV-Vis de 190 a 700 nm utilizando água destilada como branco.

2.5 Caracterização das AgNPs no tecido por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia de raios X por energia dispersiva (EDS)

Para analisar a dispersão e o comportamento da AgNPs nas fibras do tecido, as amostras de AgNPs sintetizadas nos extratos foram adicionadas em uma amostra de tecido hospitalar 100% algodão fixado a uma fita do carbono, secas em uma estufa. Além disso, para maior aproximação e resolução das imagens, as amostras também foram adicionadas em duas camadas de gaze de algodão, por possuir menos fibras de tecido, e fixadas em uma fita de carbono. O controle usado foi o tecido 100% algodão sem tratamento com AgNPs. A análise de espectroscopia de raio X por energia dispersiva (EDS ou EDX) foi realizada utilizando o detector específico no microscópio eletrônico de varredura.

2.6 Isolamento de microrganismos

O isolamento de microrganismo foi realizado por meio do plaqueamento a partir de pele humana com placa de Petri (90 mm X 15 mm) contendo meios Ágar Manitol Salgado e Ágar Sabouraud, e colocadas na estufa a 37 °C. Após 3 dias, as colônias que cresceram foram selecionadas e transferidas para um tubo contendo soro fisiológico, e através de um *swab*, inoculadas em uma nova placa de Petri com os respectivos meios de cultura para o crescimento. O processo foi repetido até a obtenção de uma cultura pura. As placas com os microrganismos foram armazenadas em geladeira a 4° C, transferindo para uma nova placa a cada um mês e meio.

2.7 Teste antimicrobiano (disco-difusão)

O teste antimicrobiano foi realizado através da metodologia disco-difusão, no qual, os microrganismos foram previamente preparados em placas com os meios

Ágar Manitol Salgado para as bactérias e Ágar Sabouraud para os fungos. Colônias formadas na placa foram transferidas para um tubo com 3 ml de soro fisiológico, comparando com um padrão de 0,5 na escala de McFarland, que indica que contêm aproximadamente $1,5 \times 10^8$ unidades formadoras de colônias (UFC)/mL. Então foi semeado com a ajuda de um swab em uma placa de Petri com os meios Ágar Manitol para as bactérias e Ágar Sabouraud para os fungos. A semeadura foi feita de maneira homogênea para que ocorresse crescimento em toda a placa, e então colocado os discos brancos e estéreis, onde cada disco foi colocado 10 µl da solução a ser testada, posto 37°C por 24 horas. O branco negativo usado foi o soro fisiológico e o branco positivo nitrato de prata (AgNO_3).

Foram testadas as amostras de AgNPs sintetizadas nos três extratos (infusão, decocção e macerado) e os microrganismos utilizados foram os selecionados a partir do plaqueamento.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a metodologia de extração foi possível verificar que as colorações dos extratos variaram entre vermelho vivo e violeta, no qual, o extrato por decocção apresentou cor violeta, o extrato infusão apresentou cor vermelho-vivo e o macerado, vermelho. Este resultado torna evidente que a variação no preparo dos extratos levou a diferenças em seus teores extrativos.

A análise fitoquímica não apresentou variação nos resultados entre os extratos, os quais, as reações mostraram a presença de saponinas e flavonoides. A espuma confirmando a presença de saponinas demonstrou-se estável por horas, confirmando a presença destes. A confirmação da presença de flavonoides foi obtida pela formação de coloração parda-amarelada. Entretanto, os resultados foram negativos para alcaloides nos três reagentes (Dragendorff, Bouchardt e Mayer), para taninos, fenóis e polissacarídeos. A presença de flavonoides e saponinas, podem ajudar nas sínteses das AgNPs, uma vez que poderiam atuar tanto que agentes redutores quanto estabilizadores. Durante a biossíntese de AgNPs nos extratos vegetais de *Beta Vulgaris* foi possível verificar a mudança cor para coloração marrom (Figura 3) que pode ser um indicativo de formação de nanopartículas (R. PARAMESHWARAN *et al.* 2013).

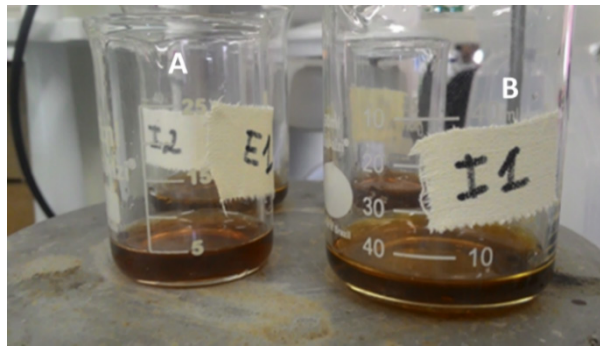


Figura 3: Coloração dos extratos preparados por decocção (A) e infusão (B) após a biossíntese de AgNPs.

A caracterização inicial das nanopartículas sintetizadas utilizando-se extratos obtidos por decocção, infusão e macerado também foi realizada por Espectrofotometria UV-Vis. A presença de nanopartículas de prata pode ser identificada pela presença de banda plasmônica na faixa de aproximadamente 380-480 no comprimento de onda, por conta do fenômeno de Ressonância Plasmônica de Superfície (SRIDHARA *et al.* 2013, M. VIJAYAKUMAR *et al.* 2013). Esse fenômeno é resultante da oscilação coletivas de elétrons na superfície de metais, causada pela irradiação da luz visível. Este efeito é fortemente influenciado pela forma, tamanho e estado de agregação das partículas (SRIDHARA *et al.* 2013). Nanopartículas de prata com 5 a 10 nm de diâmetros, normalmente, apresentando bandas plasmônicas em comprimentos de onda na faixa de 380-390 nm, e à medida que crescem, as bandas plasmônica também aumentam (SRIDHARA *et al.* 2013). Todos os extratos apresentaram bandas características de AgNPs, com o pico da banda plasmônica em 405, 431 e 436 nm para os extratos de infusão, decocção e macerado, respectivamente (Figura 4). Estes resultados indicam que houve a formação de AgNPs bem como sua estabilização. O espectro do extrato realizado por maceração apresentou um descolamento para a direita, o que pode ser resultante da formação de agregados.

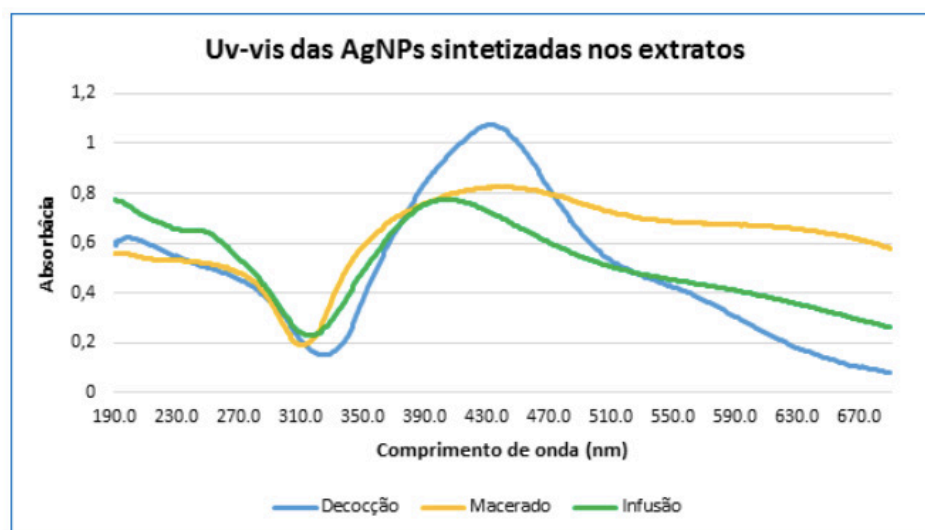


Figura 4: Espectro de absorção obtido por UV-Vis da síntese de AgNPs nos extratos de beterraba (*Beta Vulgaris*).

Amicroscopia eletrônica de varredura permitiu ratificar dos resultados apresentados pelo UV-Vis, bem como avaliar a dispersão das AgNPs nas fibras do tecido. Na figura 5, é possível observar, as AgNPs sintetizadas no extrato preparado por maceração, caracterizadas por serem luminosas por conta dos elétrons secundários emitidos, dispersas nas fibras do tecido hospitalar e na gaze (Figura 5-A e B, respectivamente). O uso da gaze com apenas duas camadas permitiu imagens como maior aproximação, uma vez que, o tecido é um mau condutor elétrico, portanto, causavam limitações na técnica de microscopia que utiliza como princípio, a emissão de feixe de elétrons para a obtenção da imagem.

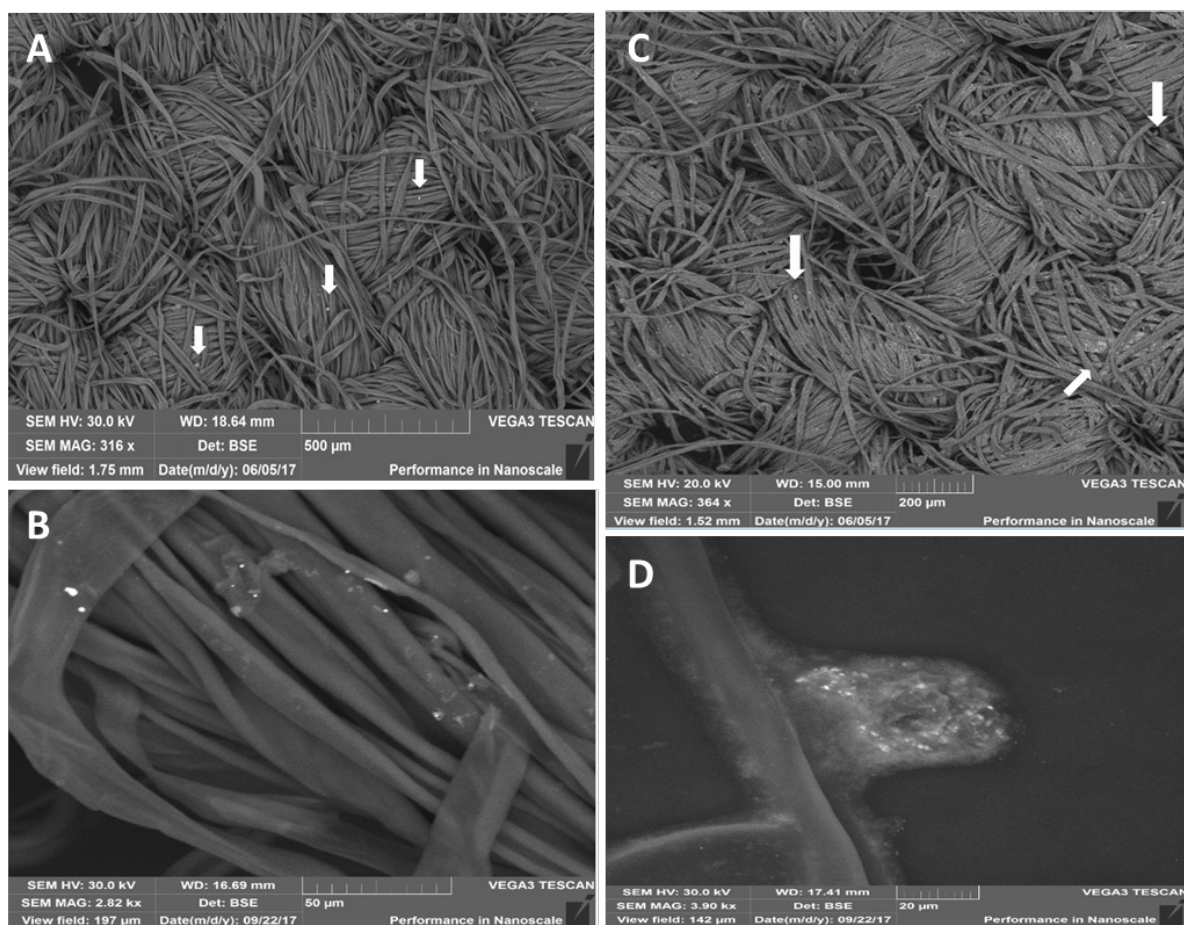


Figura 5: Observação das AgNPs produzidas no extrato por maceração dispersas nas fibras do tecido no hospitalar (A) e em gaze (B); e das AgNPs produzidas no extrato por decocção no tecido hospitalar (C) e a impregnação das AgNPs na fibra da gaze (D). As setas marcam algumas AgNPs encontradas

Nas imagens obtidas da AgNPs sintetizadas no extrato por decocção (Figura 5-C e D), há visualmente uma quantidade maior de AgNPs comparada com o extrato aquoso, e elas se encontram bem dispersas e impregnadas ao longo do tecido confirmando o resultado obtido pelo Uv-vis. Da mesma forma, foi observado para as AgNPs sintetizadas a partir dos extratos por infusão (Figura 6-A e B). Conforme esperado, a análise por EDS confirmou que as partículas observadas eram compostas de prata (Figura 7).

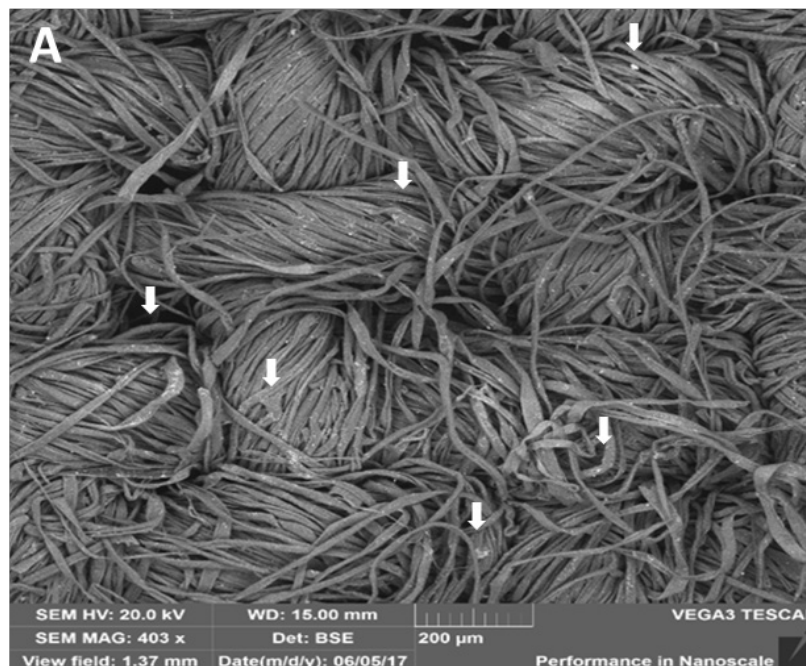


Figura 6: Observação das AgNPs produzidas no extrato infusão dispersas em tecido hospitalar (As setas marcam algumas AgNPS encontradas).

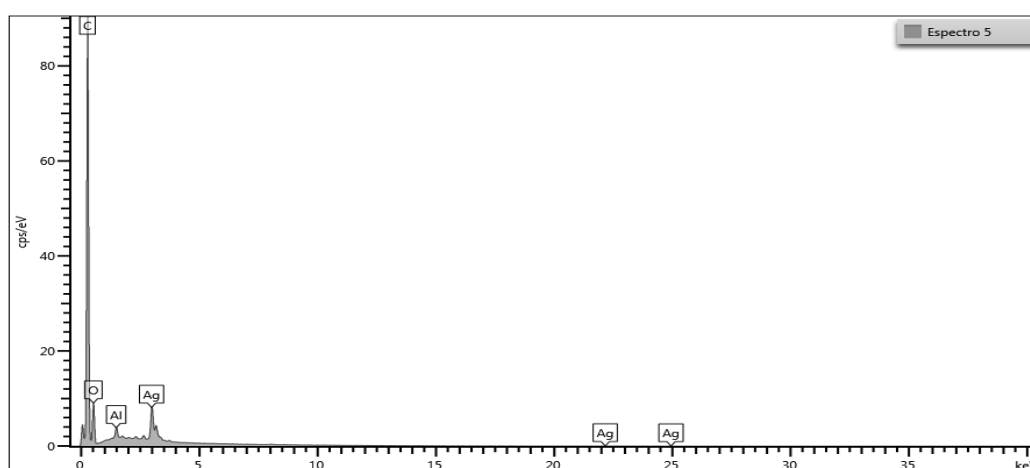


Figura 7: Espectro de raios X (EDS) obtido das AgNPs sintetizadas no extrato aquoso. Observa-se a presença de prata (Ag) na amostra testada.

Buscando avaliar a atividade antimicrobiana, isolamos microrganismos a partir da pele com meios seletivo para leveduras chamado Ágar Sabouraud, e o meio seletivo para bactérias gram-positivas chamado Ágar Manitol Salgado. Este último é usado frequentemente no isolamento de *Staphylococcus aureus*. Diversos microrganismos cresceram nas placas e foram isolados. Eles foram nomeados utilizando ordem de isolamento, tipo de microrganismo (levedura, fungos filamentosos ou bactérias) e coloração. Entretanto, ainda não foi possível realizar a sua identificação. Os microrganismos utilizados foram os fungos, FT04BL e FT05BL, e as bactérias T03AA, T01AR e T01AA.

No teste antimicrobiano, os extratos puros não apresentaram atividade inibidora contra nenhum dos microrganismos testados, bem como, o controle negativo utilizado constituído de solução fisiológica (0,9 % NaCl). Conforme, o esperando o controle

positivo, o nitrato de prata (AgNO_3) apresentou atividade inibidora contra todos os microrganismos testados (Figura 8).

Dos extratos testados contendo AgNPs, o extrato obtido através de decocção apresentou melhores atividades inibidoras, enquanto que o extrato aquoso, apresentou atividades inibidoras menores. Este resultado provavelmente se deve ao fato de que, o extrato aquoso foi menos eficiente na síntese de AgNPs. Além disso, seus espectros obtidos no espectrofotômetro indicam a formação de agregados, e como relatado na literatura, quanto maiores as nanopartículas menores atividades antimicrobianas elas possuem. Além disso, observa-se que a atividade antimicrobiana contra o fungo FT04BL foi maior para as AgNPs nos extratos, do que para o nitrato de prata (AgNO_3).

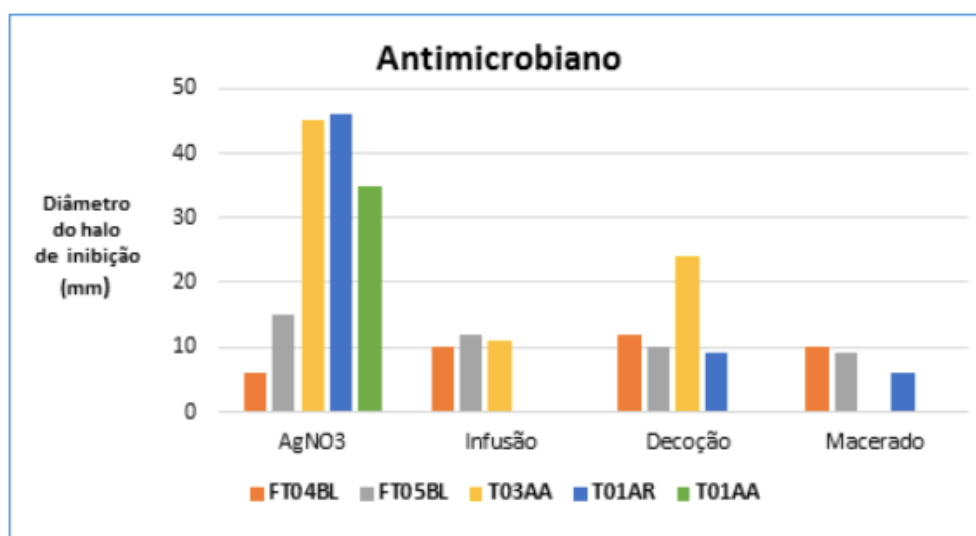


Figura 8: Gráfico dos diâmetros dos halos de inibição formados pelas amostras de AgNPs sintetizadas nos extratos e do controle positivo.

Entretanto, esta é uma técnica qualitativa que pode fornecer falsos positivos e negativos, portanto, é necessário realizar testes mais precisos como o de concentração inibitória mínima (CIM) para resultados quantitativos, bem como, utilizar cepas padrão como a ATCC, buscando gerar uniformidade entre os microrganismos utilizados e aqueles já estudados na literatura. Vale ressaltar que mesmo que os resultados das atividades antimicrobiana tenham sido, no geral, inferiores à do AgNO_3 puro, parte do volume das amostras testadas são constituídas de água destilada ou pelo extrato, e conseqüentemente, temos uma concentração de prata menor. Isto é economicamente importante, visto que, a prata tem um custo consideravelmente maior do que o extrato utilizado na síntese verde das nanopartículas, já foi visto que as AgNPs apresentam atividade antimicrobiana de maneira persistente, enquanto que a prata nas suas formas iônicas perde atividade rapidamente e em grandes concentrações apresentam alta toxicidade. Dessa forma, obter AgNPs apresentem atividade antimicrobiana, porém com baixa custo e toxicidade pode ser uma alternativa promissora.

4 | CONCLUSÃO

É possível concluir os extratos de beterraba (*Beta Vulgaris*) podem ser utilizados como um meio redutor e estabilizador para a síntese verde de nanopartículas de prata com metodologia simples, sem a formação de subprodutos tóxicos ao meio ambiente ou a saúde humana e com repetibilidade.

Através da caracterização por Espectroscopia UV-vísivel, microscopia eletrônica de varredura e EDS foi confirmado a formação de AgNPs, sua dispersão e impregnação nas fibras dos tecidos. Os resultados obtidos com os testes antimicrobianos demonstrando a atividade contra microrganismo isolados a partir da pele, principalmente das AgNPs sintetizadas no extrato por decocção. Este resultado demonstra o potencial das AgNPs como agentes antimicrobianos, uma vez que elas se apresentaram eficientemente dispersas e impregnadas nos tecidos, desta forma seu uso em tecidos hospitalares e em materiais para curativos como gazes e ataduras pode ser uma medida preventiva contra a disseminação de infecção hospitalar, que é uma causa comum de morte dentro dos hospitais, e possui potencial ação contra contaminação de feridas, impedindo a progressão de doenças ou surgimento delas.

REFERÊNCIAS

- ALI, MOHAMMAD *et al.* Green synthesis and characterization of silver nanoparticles using Artemisia absinthium aqueous extract—a comprehensive study. **Materials Science and Engineering: C**, v. 58, p. 359-365, 2016.
- CEGARRA. Têxteis inteligentes. **Química Têxtil**, n° 82/mar, 2006.
- CHALOUPEKA *et al.* Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications. **Trends in biotechnology**, v. 28, n. 11, p. 580-588, 2010.
- FAROOQUI *et al.* Extraction of silver nanoparticles from the leaf extracts of Clerodendrum inerme. **Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures**, v. 5, n. 1, p. 43-49, 2010.
- GAIKWAD *et al.* Screening of different Fusarium species to select potential species for the synthesis of silver nanoparticles. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 12, p. 1974-1982, 2013
- GARCIA, MARCUS. **Síntese, caracterização e estabilização de nanopartículas de prata para aplicações bactericidas em têxteis**. Dissertação, (Mestrado em Engenharia Química), Universidade estadual de campinas, 2011.
- GONÇALVES *et al.* Betaláínas: das cores das beterrabas à fluorescência das flores. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 1, p. 292-309, 2014.
- H. PENG *et al.* Green, microwave-assisted synthesis of silver nanoparticles using bamboo hemicelluloses and glucose in an aqueous medium. **Carbohydrate polymers**, v. 91, n. 1, p. 348-355, 2013.
- JAIN, Nilesh K.; SINGHAI, ABHAY K. Protective role of Beta vulgaris L. leaves extract and fractions on ethanol-mediated hepatic toxicity. **Acta Pol Pharm**, v. 69, n. 5, p. 945-50, 2012.

- KEAT *et al.* Biosynthesis of nanoparticles and silver nanoparticles. **Bioresources and Bioprocessing**, v.2, n. 1, p. 47, 2015.
- KUJALA *et al.* Betalains and phenolics in red beetroot (*Beta vulgaris*) peel extracts: extraction and characterisation. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 56, n. 5-6, p. 343-348, 2001.
- LARA *et al.* Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds. **Journal of nanobiotechnology**, v. 9, n. 1, p. 30, 2011.
- MORONES *et al.* The bactericidal effect of silver nanoparticles. **Nanotechnology**, v. 16, n. 10, p. 2346, 2005.
- M. VIJAYAKUMAR *et al.* Biosynthesis, characterisation and anti-bacterial effect of plant-mediated silver nanoparticles using *Artemisia nilagirica*. **Industrial Crops and Products**, v. 41, p. 235-240, 2013.
- NOGUEIRA, P. F., PAINO, I. M. M., & ZUCOLOTTO, V. Nanosilver: Propriedades, aplicações e impactos na saúde pública e meio ambiente. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 1, n. 4, p. 59-71, 2013.
- O.S. OLUWAFEMI *et al.* Green controlled synthesis of monodispersed, stable and smaller sized starch-capped silver nanoparticles. **Materials Letters**, v. 106, p. 332-336, 2013.
- P.P.N. VIJAY KUMAR *et al.* Green synthesis and characterization of silver nanoparticles using *Boerhaavia diffusa* plant extract and their antibacterial activity. **Industrial Crops and Products**, v. 52, p. 562-566, 2014.
- R. PARAMESHWARAN *et al.* Green synthesis of silver nanoparticles using *Beta vulgaris*: role of process conditions on size distribution and surface structure. **Materials Chemistry and Physics**, v. 140, n. 1, p. 135-147, 2013.
- SINGH *et al.* Bacteriogenic silver nanoparticles: synthesis, mechanism, and applications. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 99, n. 11, p. 4579-4593, 2015.
- S. MOHANTY *et al.* An investigation on the antibacterial, cytotoxic, and antibiofilm efficacy of starch-stabilized silver nanoparticles. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 8, n. 6, p. 916-924, 2012
- SRIDHARA *et al.* Vegetable assisted synthesis of silver nanoparticles and its antibacterial activity against two human pathogens. **Asian J. Pharm. Clin. Res**, v. 6, p. 53-57, 2013.
- S. LOKINA. *et al.* Cytotoxicity and antimicrobial activities of green synthesized silver nanoparticles. **European journal of medicinal chemistry**, v. 76, p. 256-263, 2014.
- V.K. Sharma *et al.* Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities. *Advances in colloid and interface science*, v. 145, n. 1-2, p. 83-96, 2009.

HEMO MATCH: UM APLICATIVO PARA LOCALIZAÇÃO DE FENÓTIPOS COMPATÍVEIS

Ana Luiza Costa

UNIVALE – Universidade Vale do Rio Doce –
Governador Valadares - Mg

Bianca Costa de Lima

UNIVALE – Universidade Vale do Rio Doce –
Governador Valadares - Mg

Daniele Freires de Oliveira

Universidade Vale do Rio Doce – Governador
Valadares - Mg

Verônica Magna de Lima

Universidade Vale do Rio Doce – Governador
Valadares - Mg

Wesley Fernandes de Carvalho

Universidade Vale do Rio Doce – Governador
Valadares - Mg

RESUMO: Atualmente as transfusões de hemocomponentes têm sido de grande importância em vários tratamentos, como transplantes, quimioterapias, cirurgias de alta complexidade e patologias hematológicas. Entretanto, o risco de aloimunização ocorre entre indivíduos que apresentam antígenos eritrocitários divergentes. O desenvolvimento de estudos moleculares permitiu a identificação de mais de 250 antígenos, que estão organizados em 29 sistemas de grupos sanguíneos reconhecidos pela Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (ISBT). Essas moléculas são capazes de estimular

uma resposta pelo sistema imune, produzindo anticorpos que induzem hemólise. Afim de evitar a aloimunização as unidades de hemoterapia necessitam realizar uma pesquisa minuciosa em seu banco de dados para encontrar indivíduos com fenótipos sanguíneos compatíveis. O estudo teve como objetivo desenvolver aplicativo para rápida e fácil localização de fenótipos sanguíneos compatíveis aos pacientes em risco de aloimunização. Foi realizado um levantamento de dados publicados sobre a frequência dos diversos tipos de antígenos eritrocitários. Em seguida foi construído um banco de dados para simular uma população com 3.000 indivíduos fenotipados, utilizando o programa R. O aplicativo *Hemo Match* foi programado com auxílio do *App Inventor 2*. A partir dos dados levantados, considerando a compatibilidade entre fenótipos eritrocitários, localização e número de doações foi construído o aplicativo *Hemo Match* que permite a busca mais eficiente de indivíduos com fenótipos sanguíneos compatíveis. O aplicativo *Hemo Match* garante maior agilidade para busca de indivíduos com fenótipos sanguíneos compatíveis, contribuindo com a dinâmica das unidades de hemoterapia para evitar eventos de aloimunização.

PALAVRAS-CHAVE: Antígenos eritrocitários, aloimunização, aloanticorpos, aplicativo.

ABSTRACT: Currently, blood products transfusions have been of great importance in various treatments such as transplants, chemotherapy, high complexity surgeries and hematologic diseases. However, the risk of alloimmunization occurs among individuals who have different blood group antigens. The development of molecular studies have allowed the identification of more than 250 antigens, which are organized into 29 blood group systems recognized by the International Society of Blood Transfusion (ISBT). These molecules are able to stimulate a response by the immune system, producing antibodies, which induce hemolysis. To prevent alloimmunization the transfusion units must undergo a thorough search in their database to find people with compatible blood phenotypes. The study was to develop application objective for quick and easy location of blood phenotypes compatible to patients at risk for alloimmunization. a data survey was conducted published on the frequency of different types of red cell antigens. Then we built a database to simulate a population of 3,000 individuals phenotyped using the program R. The Hemo Match application was programmed with the help of App Inventor 2. From the data collected, considering the compatibility between erythrocyte phenotypes, location and number of donations was built Hemo Match application that allows more efficient search of individuals with compatible blood phenotypes. The Hemo Match application ensures greater agility to search individuals with compatible blood phenotypes, contributing to the dynamics of transfusion units to avoid alloimmunization events.

KEYWORDS: erythrocyte antigens, alloimmunization, alloantibodies, application.

1 | INTRODUÇÃO

Atualmente as transfusões de hemocomponentes têm sido de grande importância em vários tratamentos, como transplantes, quimioterapias, cirurgias de alta complexidade e patologias hematológicas. Entretanto, o risco de aloimunização ocorre entre indivíduos que apresentam antígenos eritrocitários divergentes, sendo necessários conhecimentos científicos de toda a equipe de saúde para diminuir as reações e complicações¹.

Os antígenos relacionados a aloimunização estão localizados na superfície extracelular da membrana dos eritrócitos e sua estrutura química pode ser carboidrato, proteína ou glicoproteína. O desenvolvimento de estudos moleculares permitiu a identificação de mais de 250 antígenos, que estão organizados em 29 sistemas de grupos sanguíneos reconhecidos pela Sociedade Internacional de Transfusão Sanguínea (ISBT). Essas moléculas são capazes de estimular uma resposta pelo sistema imune, produzindo anticorpos que induzem hemólise²⁻³.

Os antígenos de maior importância clínica são os do grupo ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd e MNS, que apresentam alta capacidade imunogênica. Dentre estes, o Sistema Rh se destaca por apresentar mais de 45 antígenos, sendo cinco de maior imunogenicidade (C, c, D, E, e)⁴. A exposição de um indivíduo a antígenos eritrocitários

não próprios, como ocorre, por exemplo, na transfusão de sangue não compatível e na gestação onde os fetos expressam em seus eritrócitos antígenos de origem paterna, provocam o fenômeno de aloimunização⁵. Na transfusão sanguínea, o risco da aloimunização é maior em pacientes que possuem hemoglobinopatias ou doenças crônico-degenerativas e que precisam ser politransfundidos⁵⁻⁶. Desta forma, para a rotina hemoterápica, conforme Portaria Ministerial 1376⁷ é obrigatória a compatibilização para os antígenos A, B, O e Rh (D) em toda transfusão de concentrado de hemácias. Recentemente a Portaria MS n.º 2712 no artigo 176 diz: “ recomenda-se a realização da fenotipagem para os antígenos eritrocitários no sangue do receptor, dos sistemas Rh (C, c, E, e), Kell (K), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb) e MNS (S, s)⁸.

Pinto e colaboradores⁹ avaliaram fatores de risco para a aloimunização em pacientes com anemia falciforme e observaram que os pacientes submetidos a mais de dez transfusões de concentrado de hemácias apresentaram um risco dezesseis vezes maior que os pacientes com menos transfusões.

Desta forma, afim de diminuir os riscos de aloimunização, tem sido recomendado a fenotipagem do paciente e doador para os antígenos mais imunogênicos (D, K, E, c, Fy^a, JK^a, S e s). Entretanto, esses procedimentos são complexos e de custo elevado, além da dificuldade de aquisição de antissoros para identificação de antígenos raros. Outra alternativa é a genotipagem, que permite diferenciar hemácias do paciente de hemácias do doador - recebidas na última transfusão sanguínea - que por ventura ainda estejam circulantes. Sendo, portanto, considerada uma ferramenta útil e eficiente para evitar a aloimunização¹⁰.

As doações de sangue nos tempos atuais ainda tem sido um problema de interesse mundial, pois os hemocentros possuem uma enorme dificuldade em manter os bancos de sangue e assim atender todas as necessidades existentes, com isso coloca-se em risco tanto a saúde quanto a vida do paciente¹¹.

Tendo em vista a grande dificuldade que a saúde pública tem enfrentado, principalmente para a localização de doadores, aumenta-se também a necessidade e a importância do uso da tecnologia nos serviços de saúde como por exemplo o uso de dispositivos móveis, softwares e aplicativos, otimizando não apenas o lado econômico, mas também dos profissionais, oferecendo mais rapidez e agilidade nos atendimentos e problemas apresentados¹².

Dessa forma o presente trabalho tem como objetivo a criação de um aplicativo, que permita a busca por doadores compatíveis, de modo rápido, fácil e seguro que agiliza o atendimento ao paciente, visando a saúde do mesmo e diminuindo os riscos da aloimunização.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O conceito de compatibilidade de antígenos eritrocitários e aloimunização, foram utilizados como base para definição do perfil antigênico compatível nos sistemas de

grupos sanguíneo, ABO (A,B,AB,O); RH (C,D,E,c,d,e,Cw); MNS (M,N,S,s); KIDD (Jka,Jkb) LEWIS (Lea,Leb); KELL (K,k,Kpa,Kpb), LUTERAN (Lua,Lub), DUFFY (Fya,Fyb).

Em seguida, foram utilizados dados secundários descritos por Novaretti¹³, que estudou 2462 doadores voluntários de sangue na cidade de São Paulo no período de 1991 e 1994, conforme suas características antropológicas e determinou a frequência de fenótipos sanguíneos nos grupos raciais estudados. Os candidatos a participantes da pesquisa de Novaretti¹³ foram classificados em caucasóides e negróides de acordo com as suas características antropológicas (pigmentação da pele, tipo de cabelo, lábio e nariz) e pela informação a respeito dos ancestrais (pai, mãe, avós paternos e maternos) quanto à procedência e às características antropológicas dos mesmos.

O grupo negróide foi subdividido em mulatos e negros. Foi classificado como caucasóide aquele que apresentava todas as características antropológicas observadas e todos os ancestrais estudados caucasóides. Foi classificado como negro aquele que apresentava todas as características negróides e todos os ancestrais negros. Foi classificado como mulato aquele que apresentava pelo menos uma característica antropológica negróide, mas não todas, e/ou pelo menos um de seus ancestrais estudados era negro, mas não todos.

Todos os participantes desta casuística foram entrevistados pelo mesmo observador. As frequências fenotípicas para os sistemas ABO, MNS, P, Lutheran, Kell, Lewis, Duffy e Kidd, MNS e Rh respectivamente em doadores de sangue caucasóides, mulatos e negros (Tabela 1, 2 e 3).

A partir destes dados, foi criada uma população fictícia, com um total de 3000 indivíduos, para utilização como banco de dados do aplicativo, denominado Hemo Match. A distribuição percentual de fenótipos de grupos sanguíneos foi aleatória e os indivíduos desta população receberam nome completo, endereço, telefone e e-mail hipotéticos.

O *Hemo Match* foi desenvolvido na plataforma *App Inventor* originalmente criado no *Google Labs*, mas que atualmente pertence ao *MIT Labs*, do Massachusetts Institute of Technology, USA. O *App Inventor* é uma plataforma online de código aberto para criação e programação de aplicativos de software para o sistema operacional android, que usa uma interface gráfica baseada em construção de blocos visuais do tipo arrastar e soltar.

Através do *Blocks editor*, uma ferramenta do *App Inventor*, foi desenvolvido toda forma operacional do aplicativo, e com o *Component designer* criou-se as telas e botões do Hemo Match. Através do *Blocks editor* foi desenvolvido toda forma operacional do aplicativo, e com o *Component designer* criou-se as telas do *Hemo Match*.

Após a construção do aplicativo Hemo Match ele foi testado em vários modelos de celulares/ smartphones distintos dos autores, sendo compatível para o sistema android. A eficácia do aplicativo foi avaliada com 8 fenótipos da população fictícia, selecionados de modo que todas as possibilidades entre sistema ABO e Rh estivessem

presentes. A partir desta seleção, um *QR code* foi criado com base no fenótipo de cada indivíduo (Tabela 4).

3 | RESULTADOS

O aplicativo *Hemo Match*, desenvolvido neste estudo, apresenta uma tela inicial com login e senha para segurança do usuário (Figura 1a). Em seguida uma nova tela com os botões “Scan” (Figura 1b), Tela de digitalização de *QR code* (Figura 1c), “Fenótipo do Paciente” (Figura 1d), “Doadores” (Figura 1e), Mapa de doadores (Figura 1f), Dados pessoais do doador selecionado (Figura 1g), Fenótipo do doador (Figura 1h), Créditos (Figura 1i), (Figura 1).

O botão “Scan” permite a leitura do *QR Code* e o aplicativo cruza os dados do paciente com possíveis doadores. O botão “Fenótipo do Paciente” apresenta todos os antígenos eritrocitários do paciente registrado no banco de dados. Ao clicar em “Doadores” o aplicativo indica quais os doadores compatíveis com o paciente.

O operador do aplicativo terá mais informações sobre os doadores ao selecionar um indivíduo dentre os listados como compatíveis. Os dados pessoais como: Nome, endereço, telefone e e-mail são apresentados e é possível entrar em contato com o doador diretamente pelo aplicativo, clicando nos botões relacionados (Figura 1g). Além disso, em Mapa de doadores (figura 1f) é possível verificar a localidade e distância entre doadores e pacientes.

Os nomes dos autores do aplicativo é apresentado pelo botão “Créditos”. A opção “Sair” fecha o aplicativo.

4 | DISCUSSÃO

Devido à dificuldade de encontrar doadores e pacientes com fenótipos compatíveis, portadores de hemoglobinopatias ou doenças crônico-degenerativa e que necessitam de transfusão sanguínea periodicamente, podem sofrer atraso em seu atendimento ou até mesmo receber transfusões de sangue parcialmente incompatível, contribuindo com a aloimunização. Afim de evitar este processo, hemocentros regionais necessitam recorrer a outras unidades de hemoterapia para suprir a demanda de hemocomponentes e desta forma atender as necessidades transfusionais do paciente¹⁴. A partir da necessidade dos serviços de hemoterapia em buscar doadores específicos, *Hemo Match* foi idealizado. Trata-se de um aplicativo de celular, para agilizar a localização de doadores compatíveis com pacientes em risco de aloimunização. São considerados o fenótipo, número de doações, intervalo de doações e localidade. Através do mapa de doadores, o operador do aplicativos poderá visualizar a posição geográfica do doador e indicar aquele que reside mais próximo do paciente, evitando assim a sobrecarga nas unidades centrais dos serviços de hemoterapia.

Uma funcionalidade do *Hemo Match* é a opção de entrar em contato com o doador através de ligação telefônica, mensagem por SMS e envio de e-mails. Isto garante a incorporação de estratégias de manutenção de banco de sangue, através de fidelização de doadores, agendamento de doação e envio de lembretes ou confirmação. É importante destacar que o aplicativo foi desenvolvido para ser utilizado por unidades de atendimento de Hemoterapia e sua utilização não é possível a outro consumidor final, pois o *Hemo Match* apresenta senha de acesso que só será disponibilizada após autorização dos autores.

Por outro lado, o aplicativo *Hemo Match* pode ser utilizado de uma forma mais ampla pelas unidades de hemoterapia, a partir da unificação do banco de dados dos Hemocentros, conforme indicado por Schörner¹⁴, garantindo a localização de doadores em qualquer parte do país. Isto é mais uma garantia de manutenção de banco de sangue e agilidade no atendimento ao paciente.

O sucesso na implementação do *Hemo Match* nos serviços de hemoterapia é garantido por ser um aplicativo fácil e intuitivo, e que pode ser utilizado em qualquer *smartphone* com sistema Android. Segundo Garytti e Oliveira¹⁵⁻¹⁶, com o desenvolvimento da tecnologia e o uso expressivo dos smartphones, notou-se que a adesão a aplicativos, pelos profissionais da saúde tem sido bastante elevado, chegando a cerca de 85%. Vários estudos destacam que essas ferramentas têm alcançado popularidade na sociedade e tem apresentado melhorias nos processos de atenção à saúde.

5 | CONCLUSÃO

O *Hemo Match* é aplicativo de celular de fácil utilização e que garante maior agilidade e segurança para busca de doadores com fenótipos sanguíneos compatíveis, sobretudo aos pacientes em risco de aloimunização atendidos nas unidades de hemoterapia. Além disso, a praticidade, funcionalidade e a possibilidade de trabalhar com banco de dados unificado são características que reforçam a incorporação do *Hemo Match* no serviço de hemoterapia.

O *Hemo Match* está disponível em loja online de armazenamento de *softwares* móveis: Google Play (www.play.google.com).

6 | TABELAS

Sistema de Grupo Sanguíneo	População estudada						TOTAL		
	Caucasóide		Mulatos		Negros		n*	%	p*
	n*	%	n*	%	n*	%			
ABO									
O	388	(46,52)	440	(53,20)	384	(47,94)	1,212	(49,23)	p=0,016
A	329	(39,45)	245	(29,63)	256	(31,96)	830	(33,71)	p<0,001
B	96	(11,51)	114	(13,78)	133	(16,60)	343	(13,93)	p=0,012
AB	21	(2,52)	28	(3,39)	28	(3,50)	77	(3,13)	p>0,05
P									
P1+	665	(79,74)	705	(85,25)	726	(90,64)	2,096	(85,13)	p<0,001
P1-	169	(20,26)	122	(14,75)	75	(9,36)	366	(14,87)	
Lutheran									
Lu(a+ b-)	2	(0,24)	1	(0,12)	1	(0,12)	4	(0,16)	p>0,05
Lu(a+ b+)	58	(6,95)	53	(6,41)	50	(6,24)	161	(6,54)	p>0,05
Lu(a- b+)	774	(92,81)	773	(93,47)	750	(93,63)	2,297	(93,30)	p>0,05
Lu(a- b-)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	p>0,05
Kell									
K+ k-	5	(0,60)	2	(0,24)	6	(0,75)	13	(0,53)	p>0,05
K+ k+	61	(7,31)	33	(3,99)	17	(1,21)	111	(1,21)	p<0,001
K- k+	768	(92,09)	792	(95,77)	778	(97,13)	2,338	(97,13)	p<0,001
Kp(a+ b-)	4	(0,48)	3	(0,36)	1	(0,12)	8	(0,33)	p>0,05
Kp(a+ b+)	18	(2,16)	3	(0,36)	3	(0,37)	24	(0,97)	p<0,001
Kp(a- b+)	812	(97,36)	821	(99,27)	797	(99,50)	2,430	(98,70)	p<0,001
Js(a+ b-)	1	(0,14)	4	(0,65)	0	(0,00)	5	(0,26)	p>0,05
Js(a+ b+)	3	(0,42)	18	(2,93)	50	(7,70)	71	(3,58)	p<0,001
Js(a- b+)	714	(99,44)	592	(96,42)	599	(92,30)	1,905	(96,16)	p<0,001
Lewis									
Le(a+ b-)	130	(15,50)	160	(19,35)	148	(18,48)	438	(17,79)	p>0,05
Le(a+ b+)	10	(1,20)	8	(0,97)	8	(1,00)	26	(1,05)	p>0,05
Le(a- b+)	629	(75,42)	504	(60,94)	449	(56,05)	1,582	(64,26)	p<0,001
Le(a- b-)	65	(7,79)	155	(18,74)	196	(24,47)	416	(16,89)	p<0,001
Duffy									
Fy(a+b-)	165	(19,78)	139	(16,81)	112	(13,98)	416	(16,90)	p>0,05
Fy(a+b+)	345	(41,37)	182	(22,00)	13	(1,62)	540	(21,93)	p<0,001
Fy(a-b+)	315	(37,77)	238	(28,78)	140	(17,48)	693	(28,15)	p<0,001
Fy(a-b-)	9	(1,08)	268	(32,41)	536	(66,92)	536	(33,02)	p<0,001
Kidd									
Jk(a+ b-)	222	(26,62)	373	(44,99)	398	(49,69)	992	(49,69)	p<0,001
Jk(a+ b+)	412	(49,40)	338	(40,87)	312	(38,95)	1,062	(43,13)	p<0,001
Jk(a- b+)	195	(23,38)	115	(13,90)	90	(11,24)	400	(11,24)	p<0,001
Jk(a- b-)	5	(0,50)	2	(0,24)	1	(0,12)	8	(0,33)	p>0,05

Tabela 1. Frequências fenotípicas dos sistemas de grupos sanguíneos ABO, P, Lewis, Kell, Kidd, Duffy, e Lutheran em doadores de sangue Caucasóides, Mulatos e Negros

*n= número de indivíduos estudados p= estimado pelo teste de Qui-quadrado de Pearson

Sistema de grupo sanguíneo MNS	População estudada						TOTAL		
	Caucasóide		Mulatos		Negros		n*	%	p*
	n	%	n	%	n	%			
M+ N- S+ s-	49	(5,88)	27	(3,26)	26	(3,25)	102	(4,14)	p<0,001
M+ N- S- s+	89	(10,67)	107	(12,94)	126	(15,73)	322	(15,73)	p<0,001
M+ N- S+ s+	104	(12,47)	99	(11,97)	93	(11,61)	296	(12,02)	p>0,05
M+ N+ S+ s-	36	(4,32)	36	(4,35)	32	(4,00)	104	(4,22)	p>0,05
M+ N+ S- s+	209	(25,06)	233	(28,17)	237	(29,59)	679	(27,58)	p>0,05
M+ N+ S+ s+	174	(20,86)	156	(18,86)	129	(16,10)	459	(18,65)	p<0,005
M- N+ S+ s-	10	(1,20)	9	(1,09)	9	(1,12)	28	(1,14)	p>0,05
M- N+ S- s+	112	(13,43)	113	(13,66)	111	(13,86)	336	(13,65)	p>0,05
M- N+ S+ s+	51	(6,12)	47	(5,68)	30	(3,75)	128	(5,20)	p>0,05
M+ N+ S- s- U-	0	(0,00)	0	(0,00)	7	(0,87)	7	(0,28)	p<0,001
M+ N+ S- s- U+	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(0,12)	1	(0,04)	p>0,05
TOTAL		100,0		100,0		100,0	2,462		p>0,05

Tabela 2. Frequências fenotípicas do sistema de grupo sanguíneo MNS em doadores de sangue Caucasóides, Mulatos e Negros

* n= número de indivíduos estudados p= estimado pelo teste de Qui-quadrado de Pearson

Fenótipo	População estudada								
	Caucasóide		Mulatos		Negros		n*	%	p*
	n	%	n	%	n	%			
ddccee	85	(10,19)	51	(6,17)	37	(4,62)	173	(1,50)	p<0,001
Dccee	69	(8,27)	183	(22,13)	293	(36,58)	545	(22,14)	p<0,001
ddccEe	0	(0,00)	4	(0,48)	1	(0,12)	5	(0,20)	p>0,05
DccEe	116	(13,91)	107	(12,94)	109	(13,61)	332	(13,08)	p>0,05
DccEE	20	(2,40)	21	(2,54)	13	(1,62)	54	(2,19)	p>0,05
ddCcee	4	(0,48)	9	(1,09)	7	(0,87)	20	(0,81)	p>0,05
DCcee	311	(37,29)	283	(34,22)	234	(29,21)	828	(33,63)	p<0,01
ddCcEe	1	(0,12)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(0,04)	p>0,05
DCcEe	87	(10,43)	90	(10,88)	60	(7,49)	237	(9,63)	p>0,05
DCcEE	2	(0,24)	1	(0,12)	2	(0,24)	5	(0,20)	p>0,05
DCCee	123	(14,75)	69	(9,34)	36	(4,49)	228	(9,26)	p<0,001
DCCeE	3	(0,36)	1	(0,12)	3	(0,37)	7	(0,28)	p>0,05
DCC ^w EE	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(0,12)	1	(0,04)	p>0,05
DCC ^w Ee	0	(0,00)	2	(0,24)	0	(0,00)	2	(0,08)	p>0,05
DCC ^w ee	10	(1,20)	6	(0,73)	5	(0,62)	21	(0,85)	p>0,05
DC ^w C ^w EE	2	(0,24)	0	(0,00)	0	(0,00)	2	(0,08)	p>0,05
DC ^w cEE	1	(0,12)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(0,04)	p>0,05

Tabela 3. Frequências fenotípicas do sistema de grupo sanguíneo Rh em doadores de sangue Caucasóides, Mulatos e Negros

*n= número de indivíduos estudados p= estimado pelo teste de Qui-quadrado de Pearson os fenótipos DCCEE, ddCcee, ddccEE não foram encontrados neste estudo

QR Code	Fenótipo
	A; Rh_D = P; Rh_C = N; Rh_c = P; Rh_E = N; Rh_e = N; Cw = N; K_KELL = N; K_CELL = P; Kpa = N; Kpb = P; Fya = N; Fyb = P; Jka = N; Jkb = N; Lea = N; Leb = P; M = P; N = P; S = N; s = P; Lua = N; Lub = P.
	A; Rh_D = N; Rh_C = P; Rh_c = N; Rh_E = N; Rh_e = P; Cw = N; K_KELL = N; K_CELL = P; Kpa = N; Kpb = P; Fya = N; Fyb = P; Jka = P; Jkb = N; Lea = P; Leb = P; M = P; N = P; S = N; s = P; Lua = N; Lub = P.
	AB; Rh_D = P; Rh_C = P; Rh_c = N; Rh_E = P; Rh_e = P; Cw = N; K_KELL = N; K_CELL = P; Kpa = N; Kpb = P; Fya = N; Fyb = N; Jka = P; Jkb = N; Lea = P; Leb = P; M = P; N = P; S = N; s = P; Lua = N; Lub = P.
	AB; Rh_D = N; Rh_C = N; Rh_c = N; Rh_E = P; Rh_e = P; Cw = N; K_KELL = N; K_CELL = P; Kpa = N; Kpb = P; Fya = P; Fyb = P; Jka = P; Jkb = P; Lea = N; Leb = P; M = P; N = P; S = P; s = P; Lua = N; Lub = P.
	B; Rh_D = P; Rh_C = N; Rh_c = N; Rh_E = P; Rh_e = P; Cw = N; K_KELL = N; K_CELL = P; Kpa = N; Kpb = P; Fya = N; Fyb = P; Jka = P; Jkb = P; Lea = P; Leb = N; M = P; N = P; S = P; s = P; Lua = N; Lub = P.
	B; Rh_D = N; Rh_C = N; Rh_c = N; Rh_E = N; Rh_e = P; Cw = N; K_KELL = N; K_CELL = P; Kpa = N; Kpb = P; Fya = P; Fyb = N; Jka = P; Jkb = P; Lea = P; Leb = N; M = N; N = P; S = P; s = P; Lua = N; Lub = P.
	O; Rh_D = P; Rh_C = N; Rh_c = N; Rh_E = N; Rh_e = N; Cw = N; K_KELL = N; K_CELL = P; Kpa = N; Kpb = P; Fya = N; Fyb = P; Jka = P; Jkb = P; Lea = N; Leb = N; M = P; N = P; S = N; s = N; Lua = N; Lub = N.



O; Rh_D = N; Rh_C = P; Rh_c = P; Rh_E = N; Rh_e = P; Cw = N; K_KELL = N; K_CELL = P; Kpa = N; Kpb = P; Fya = N; Fyb = N; Jka = N; Jkb = P; Lea = P; Leb = N; M = N; N = N; S = N; s = P; Lua = N; Lub = P.

Tabela 4. Fenótipos selecionados para avaliação da eficácia do Hemo Match.



Figura 1: Telas do Hemo Match

- a. Login e senha; b. “Scan”; c. Digitalização de QR code; d. “Fenótipo do Paciente”; e. “Doadores”; f. Mapa de doadores; g. Dados pessoais do doador; h. Fenótipo do doador ; i. Créditos.

REFERÊNCIAS

Ferreira, Oranice, et al. “Avaliação do conhecimento sobre hemoterapia e segurança transfusional de profissionais de enfermagem.” *Rev Bras Hematol Hemoter* 29.2 (2007): 160-7.

Bonifácio SL, Novaretti MCZ. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009;31(2):104-111.

Vaz, Adelaide J.; Takei, Kioko; Bueno, Ednéia Casagrande. Imunoensaios: fundamentos e

aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 372 p.

da Silva, Rodrigo Andrade, et al. "MAPEAMENTO DOS SISTEMAS DE GRUPOS SANGÜÍNEOS ABO E RH DOS DOADORES DE SANGUE EM PRIMAVERA DO LESTE-MT." *Biodiversidade* 9.1 (2011).

Bordin José Orlando. Aloimunização após transfusão de concentrado de hemácias em pacientes atendidos em um serviço de emergência. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007;**29**(4):339-343.

Castilho Lilian. O futuro da aloimunização eritrocitária. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;**30**(4): 259-265.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 1376, 19 de novembro de 1993. Normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e hemoderivados. Diário Oficial (República Federativa do Brasil), Brasília, 131(229):18405-15, seção 1,2 dez 1993.

Brasil. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Departamento de Gestão do Trabalho na Saúde. Técnico em hemoterapia: livro texto / Ministério da Saúde, Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde, Departamento de Gestão da Educação na Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 1ª Ed. 2013. 292 p. : il.

Pinto, Patrícia Costa Alves, Josefina Aparecida Pellegrini Braga, and Amélia Miyashiro Nunes dos Santos. "Fatores de risco para aloimunização em pacientes com anemia falciforme." *Revista da Associação Médica Brasileira* 57.6 (2011): 668-673.

Martins Marina L. Uso da genotipagem de grupos sanguíneos na elucidação de casos inconclusivos na fenotipagem eritrocitária de pacientes atendidos na Fundação Hemominas. *Rev Bras Hematol Hemoter* 31.4 (2009): 252-259.

Rodrigues, R.S.M.; Reibnitz, K.S. Estratégias de captação de doadores de sangue: uma revisão integrativa da literatura. *Texto & contexto enferm.* Florianópolis, v.20, n.2, p.384-391, jun. 2011.

FDA. (2013) Mobile Medical Applications Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.

Novaretti, Marcia CZ, Pedro E. Dorlhiac-Llacer, and Dalton AF Chamone. "Estudo de grupos sanguíneos em doadores de sangue caucasoides e negroides na cidade de São Paulo." *Rer Bras hematol Hemoter* 22.1 (2000): 23-32.

Schörner, Everaldo José. Guia Nacional para Implantação de Banco de Sangue com Fenótipos Raros: Uma Proposta para a Hemorrede **Pública Brasileira**. Diss. Universidade de São Paulo, 2015.

Garritty, Chantelle, and Khaled El Emam. "Who's using PDAs? Estimates of PDA use by health care providers: a systematic review of surveys." *J Med Internet Res* 8.2 (2006): e7.

de Oliveira, Thiago Robis, and Francielly Morais Rodrigues da Costa. "Desenvolvimento de aplicativo móvel de referência sobre vacinação no Brasil." *Journal of Health Informatics* 4.1 (2012).

SOBRE OS ORGANIZADORES

NAYARA ARAÚJO CARDOSO Graduada com titulação de Bacharel em Farmácia com formação generalista pelo Instituto Superior de Teologia Aplicada – INTA. Especialista em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos pela Escola Superior da Amazônia – ESAMAZ. Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral. Membro do Laboratório de Fisiologia e Neurociência, da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, no qual desenvolve pesquisas na área de neurofarmacologia, com ênfase em modelos animais de depressão, ansiedade e convulsão. Atualmente é Farmacêutica Assistente Técnica na empresa Farmácia São João, Sobral – Ceará e Farmacêutica Supervisora no Hospital Regional Norte, Sobral – Ceará.

RENAN RHONALTY ROCHA Graduado com titulação de Bacharel em Farmácia com formação generalista pelo Instituto Superior de Teologia Aplicada - INTA. Especialista em Gestão da Assistência Farmacêutica e Gestão de Farmácia Hospitalar pela Universidade Cândido Mendes. Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Faculdade Farias Brito. Especialista em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos pela Escola Superior da Amazônia - ESAMAZ. Especialista em Micropolítica da Gestão e Trabalho em Saúde do Sistema Único de Saúde pela Universidade Federal Fluminense. Farmacêutico da Farmácia Satélite da Emergência da Santa Casa de Sobral, possuindo experiência também em Farmácia Satélite do Centro Cirúrgico. Membro integrante da Comissão de Farmacovigilância da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. Farmacêutico proprietário da Farmácia Unifarma em Morrinhos. Foi coordenador da assistência farmacêutica de Morrinhos por dois anos. Mestrando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-126-8



9 788572 471268