



Tópicos Integradores em Ciências Farmacêuticas

ORGANIZADORES

ANA CAROLINE DOS SANTOS CASTRO
BRUNO BEZERRA JENSEN
RODRIGO QUEIROZ DE LIMA
TALLITA MARQUES MACHADO



Editora Poisson

VOLUME

1

Ana Caroline dos Santos Castro
Bruno Bezerra Jensen
Rodrigo Queiroz de Lima
Tallita Marques Machado
(Organizadores)

Tópicos Integradores em Ciências Farmacêuticas Volume 1

1ª Edição

Belo Horizonte
Editora Poisson
2024

Editor Chefe: Dr. Darly Fernando Andrade

Conselho Editorial

Dr. Antônio Artur de Souza – Universidade Federal de Minas Gerais

Ms. Davilson Eduardo Andrade

Dra. Elizângela de Jesus Oliveira – Universidade Federal do Amazonas

MSc. Fabiane dos Santos

Dr. José Eduardo Ferreira Lopes – Universidade Federal de Uberlândia

Dr. Otaviano Francisco Neves – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Dr. Luiz Cláudio de Lima – Universidade FUMEC

Dr. Nelson Ferreira Filho – Faculdades Kennedy

Ms. Valdiney Alves de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

T674

Tópicos Integradores em Ciências Farmacêuticas/

Organizadores: Ana Caroline dos Santos Castro; Bruno Bezerra Jensen; Rodrigo Queiroz de Lima; Tallita Marques Machado - Belo Horizonte MG: Editora Poisson, 2024

Formato: PDF

ISBN: 978-65-5866-412-3

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

1. Ciências Farmacêuticas I. CASTRO, Ana Caroline dos Santos II. JENSEN, Bruno Bezerra; III. LIMA, Rodrigo Queiroz de IV. MACHADO, Tallita Marques V. Título

CDD-615

Sônia Márcia Soares de Moura - CRB 6/1896



O conteúdo deste livro está licenciado sob a Licença de Atribuição Creative Commons 4.0.

Com ela é permitido compartilhar o livro, devendo ser dado o devido crédito, não podendo ser utilizado para fins comerciais e nem ser alterado.

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

Esse e outros títulos podem ser baixados gratuitamente em www.poisson.com.br

Entre em contato pelo contato@poisson.com.br

Organizadores

Ana Caroline dos Santos Castro

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM. Especialista em Farmacologia Aplicada a Prática Clínica pelo AVM Faculdade Integrada e em Docência Profissional e Tecnológica pelo Instituto Federal do Espírito do Santo - IFES. Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Atualmente é doutoranda no Programa de Pós-graduação de Imunologia Básica e Aplicada – PPGBIBA pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Na área de Ensino Superior, ministrou disciplinas do ciclo básico ao específico: Farmacologia (Básica e Aplicada), Biotecnologia Farmacêutica, Toxicologia, Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Tecnologia de Medicamentos, Imunologia, Microbiologia, Deontologia Farmacêutica e Trabalho de Conclusão de Curso.

Bruno Bezerra Jensen

Doutor em Inovação Farmacêutica (área de concentração em Fármacos e Medicamentos) e Mestre em Biotecnologia aplicada à Saúde pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM. Especialista em Farmacologia Clínica pelo Centro Universitário Maurício de Nassau - UNINASSAU/RECIFE e em Análises Clínicas pela Universidade Paulista - UNIP. Bacharel em Farmácia pela Faculdade Estácio do Amazonas. Realizou estágio de Pós-Doutoral no Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia-INPA/COSAS e em colaboração com a University of Florida - UF, na área de Ensaios Farmacológicos Pré-clínicos. Possui mais de dez anos de experiência em desenvolvimento de Produtos Biotecnológicos e Formulações Farmacêuticas (Emulsões e Microemulsões) para o tratamento alternativo/complementar de Doenças negligenciadas: com ênfase na Leishmaniose Tegumentar, avaliados por meio de ensaios pré-clínicos: in vitro e in vivo. Na área de Ensino Superior, ministrou disciplinas do ciclo básico ao específico: Citologia, Histologia, Bioquímica, Farmacologia (Básica e Aplicada), Psicofarmacologia, Biotecnologia Farmacêutica, Análises Toxicológicas, Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Tecnologia de Medicamentos e Cosméticos.

Organizadores

Rodrigo Queiroz de Lima

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM. Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Centro Universitário do Norte (UNINORTE). Bacharel em Farmácia pela UNINORTE. Experiência profissional em Docência no Ensino Superior na Universidade Nilton Lins no curso de Farmácia e afins. Experiência em Pesquisas de Iniciação Científica (PIBIC) pelo INPA, na linha de pesquisa de Fitoquímica e Farmacognosia. Atualmente docente do Curso Superior de Saúde do UNINORTE, ministrando disciplinas do ciclo básico ao específico: Química Farmacêutica, Bioquímica, Química orgânica, Farmacotécnica, Cosmetologia, Micologia, Farmacologia (Básica e Aplicada), Tecnologia de Medicamentos, Tecnologia de Alimentos, Controle Qualidade de Produtos Farmacêuticos e Cosméticos, Bromatologia, Atenção e Assistência Farmacêutica.

Tallita Marques Machado

Doutora em Inovação Farmacêutica (área de concentração em Fármacos e Medicamentos) e Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas – UFAM. Desenvolve pesquisas na área de Química, com ênfase em Química dos Produtos Naturais e modificação molecular de fitocompostos orientadas ou não por ancoragem molecular com foco no desenvolvimento de novos protótipos de fármacos anticâncer e nanoformulações. Na área de Ensino Superior, ministrou disciplinas do ciclo básico ao específico: Química Orgânica, Química analítica, Físico-química, Química Farmacêutica, Análises Toxicológicas, Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Farmacotécnica e Tecnologia de Medicamentos.

Prefácio

As ciências farmacêuticas exigem uma abordagem colaborativa que ultrapasse os limites tradicionais das disciplinas acadêmicas devido à sua complexidade. Nesse cenário, a interdisciplinaridade permite a convergência de conhecimentos e habilidades de diversas áreas para aprimorar a compreensão dos processos farmacêuticos e aumentar a segurança e eficácia dos tratamentos.

Ao adotar uma abordagem interdisciplinar, os profissionais das ciências farmacêuticas conseguem explorar novos caminhos de pesquisa e inovação. A colaboração entre especialistas de diferentes campos possibilita a análise integrada de problemas de saúde, a identificação de alvos terapêuticos e a implementação de estratégias de tratamento personalizado.

Essas diversas áreas podem apoiar a consolidação de temas potenciais para trabalhos de conclusão de curso na área de farmácia, desempenhando um papel crucial na formação desses alunos. Isso inclui a contribuição para o conhecimento científico, o desenvolvimento de habilidades profissionais e o reconhecimento acadêmico.

Diante desse contexto, é com grande satisfação que apresentamos a obra intitulada “Tópicos Integradores em Ciências Farmacêuticas”, direcionada ao público acadêmico, contemplando uma coletânea de capítulos teorizando assuntos com enfoque nas Ciências Farmacêuticas. Os trabalhos estão neste livro estão distribuídos por temas, como recursos naturais, saúde pública e alternativas terapêuticas.

Ana Caroline dos Santos Castro

Prof^ª. MSc. do Centro Universitário do Norte – UNINORTE.

Bruno Bezerra Jensen

Prof. Dr. do Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia - INPA.

Rodrigo Queiroz de Lima

Prof. MSc. do Centro Universitário do Norte – UNINORTE.

Tallita Marques Machado

Prof^ª. Dra. do Centro Universitário do Norte – UNINORTE.

SUMÁRIO

Capítulo 1: O uso da Aloe vera para o tratamento de dermatite: uma revisão integrativa 09

Carla Alborado Pinto, Rafaela Eduarda Batista Pinto, Tahyara Silva de Lima, Rodrigo Queiroz de Lima

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.01

Capítulo 2: Atividade antifúngica de óleos essenciais frente espécies de *Candida spp*: uma revisão integrativa 18

Ana Bárbara Inácio Martins, Bruno Alexsander Cordeiro de Mendonça, Francisca Sofia de Figueiredo Lima, Renna Priscila Martins Cordeiro, Sângela Gomes da Silva, Ana Caroline dos Santos Castro

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.02

Capítulo 3: Avaliação do potencial biotecnológico de *Clonostachys rosea* e suas aplicações relacionadas a farmácia 26

Enzo Gabriel Schmitz Camilo, Ítalo Augusto de Souza Nazaré, Luana Ilza Silva Cardoso de Oliveira, Rodrigo Queiroz de Lima

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.03

Capítulo 4: Potencial emprego dos peptídeos antimicrobianos como uma alternativa terapêutica não convencional..... 34

Henrique Magno Almeida de Souza, Erivânia Albuquerque da Silva, Gabriel Nunes Magalhães, Ana Caroline dos Santos Castro

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.04

Capítulo 5: Análise microbiológica das condições de balneabilidade da água utilizada para recreação na praia da Ponta Negra na cidade de Manaus-AM 41

Lázaro Lima de Oliveira, Milleny Cunha Medim, Ana Caroline dos Santos Castro

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.05

Capítulo 6: Utilização de lipossomas no tratamento do câncer de mama: uma revisão integrativa 50

Yarissa Moreira da Silva Amorim, Jandy Lopes de Souza, Felipe Almeida da Costa, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.06

Capítulo 7: Atenção farmacêutica no Serviço de Assistência Especializada (SAE) em HIV/AIDS no âmbito da saúde pública..... 59

Rosa Maria Serrão de Castro, Rariton Martins Seabra, Millena Oliveira da Cunha, Thaís da Cunha Gomes, Rodrigo Queiroz de Lima

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.07

SUMÁRIO

Capítulo 8: Utilização do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama: uma revisão da literatura 71

Nathalia Nobre Fonseca, Thaís Silva e Silva, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.08

Capítulo 9: Problemas relacionados à polifarmácia em idosos no contexto da Covid-19: uma revisão sistemática 80

Michele Acassio da Silva, Miguel da Silva Castelo Branco, Teodomiro Monteiro da Costa Neto, Bruno Bezerra Jensen, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.09

Capítulo 10: Uso da fluoxetina no tratamento da depressão em adolescentes 89

Maria Jose Amaro Gomes, Jakeline dos Santos Lopes, Ana Cecília Ferreira de Souza, Tallita Marques Machado

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.10

Capítulo 11: Tendências recentes em diagnóstico e tratamento da sífilis: revisão sistemática 98

Alcilene Pinto Rodrigues, Aldilene Batista de Souza, Ingrid Oziane da Silva Quintino, Marcelle Marques da Cruz, Rodrigo Queiroz de Lima

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.11

Capítulo 12: Plantas medicinais no tratamento antifúngico da candidíase vulvovaginal: revisão sistemática 107

Anne Beatriz Carvalho Silva, Micael Santos da Silva, Jeferson Raphael Gonzaga de Lemos, Rodrigo Queiroz de Lima

DOI: 10.36229/978-65-5866-412-3.CAP.12

Capítulo 1

O uso da Aloe vera para o tratamento de dermatite: uma revisão integrativa

Carla Alborado Pinto

Rafaela Eduarda Batista Pinto

Tahyara Silva de Lima

Rodrigo Queiroz de Lima

Resumo: A dermatite é uma condição cutânea comum que causa vermelhidão, coceira, descamação e bolhas, podendo ser desencadeada por alergias, irritantes, infecções e fatores genéticos. O tratamento tradicional envolve o uso de cremes corticoides, mas muitos pacientes buscam alternativas naturais, como Aloe vera, devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. A partir do exposto, este estudo visou analisar a eficácia da planta no tratamento da dermatite, com foco na redução dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Para tanto, realizou-se uma revisão integrativa da literatura, utilizando as bases de dados PubMed, Lilacs e Scielo. Foram incluídos estudos clínicos publicados entre 2010 e 2024, que investigaram o uso da Aloe vera no tratamento da dermatite em seres humanos. Neste estudo, foram selecionados 28 artigos sendo observado: tipo de estudo (estudos clínicos randomizados, observacionais, revisões sistemáticas ou meta-análises), população (adultos, crianças, pacientes com dermatite), intervenção (uso da Aloe vera), desfechos (redução dos sintomas da dermatite, qualidade de vida) e qualidade metodológica. A análise dos estudos incluídos demonstrou que a planta é eficaz no tratamento da dermatite, resultando em uma redução significativa dos sintomas como vermelhidão, coceira, descamação e bolhas. Os pacientes relataram uma melhoria na qualidade de vida, com maior satisfação com a aparência da pele e redução na necessidade de uso de medicamentos convencionais, como cremes corticoides. Os resultados são consistentes com estudos anteriores que também destacaram os benefícios da Aloe vera no tratamento da dermatite. Suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes podem contribuir para a redução da inflamação e para a cicatrização da pele, resultando em uma melhoria dos sintomas. Assim, a Aloe vera é uma opção eficaz e segura no tratamento da dermatite, podendo ser considerada como uma alternativa natural aos tratamentos convencionais. Salienta-se uma melhor compreensão do mecanismo de ação da Aloe vera na dermatite.

Palavras-chave: *Aloe barbadensis*, Eczema, Ensaio clínico.

1. INTRODUÇÃO

A dermatite é uma condição cutânea que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, manifestando-se de diversas formas e causando desconforto e, em alguns casos, impactando significativamente a qualidade de vida. Caracterizada por inflamação da pele, a dermatite pode apresentar-se de forma aguda ou crônica, com sintomas que incluem vermelhidão, coceira, descamação e, por vezes, formação de bolhas (Christofolini, 2021).

Essa condição pode ser desencadeada por uma variedade de fatores, como alergias, irritantes, infecções e até mesmo fatores genéticos. O tratamento tradicional envolve frequentemente o uso de cremes corticoides tópicos e outros medicamentos, mas muitos pacientes buscam alternativas naturais, como *Aloe vera*, devido às suas propriedades calmantes e cicatrizantes (Silva, 2017).

A *A. vera*, também conhecida como babosa, é uma planta suculenta que tem sido utilizada há séculos por suas propriedades medicinais. Acredita-se que seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes possam ajudar a aliviar os sintomas da dermatite, acelerando a cicatrização e reduzindo a irritação da pele (Nascimento *et al.*, 2021).

Essa planta contém uma grande variedade de compostos bioativos, como polissacarídeos, vitaminas, minerais e aminoácidos, que contribuem para suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, hidratantes e regenerativas. Esses compostos são responsáveis pelos benefícios da *A. vera* para a pele, ajudando a acalmar a irritação, reduzir a vermelhidão, promover a cicatrização e melhorar a saúde geral da pele (Matos, 2019).

O uso da *A. vera* no tratamento da dermatite tem sido objeto de interesse crescente, tanto entre profissionais de saúde quanto entre pacientes que buscam alternativas naturais e suaves para cuidar da pele. Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado resultados promissores, sugerindo que a planta pode ser eficaz no alívio dos sintomas da dermatite e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes (Barbosa Filho *et al.*, 2022).

Neste contexto, esta revisão integrativa busca reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o uso da *A. vera* no tratamento da dermatite, com a finalidade de fornecer informações atualizadas e fundamentadas que possam orientar a prática clínica e a pesquisa futura nessa área.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. DERMATITES OU ECZEMAS

A dermatite é uma inflamação da pele que pode surgir em diferentes áreas do corpo e em qualquer idade, causando sintomas como vermelhidão, coceira, descamação e formação de pequenas bolhas cheias de líquido transparente (Candeias, 2021).

Conhecida também como eczema, a dermatite pode ser causada pelo contato com substâncias ou tecidos que causam alergia, efeitos colaterais de alguns medicamentos, má circulação sanguínea ou pele muito seca, por exemplo (Oliveira, 2010).

Doenças dermatológicas são fonte de impacto negativo no estado emocional, nas relações sociais e nas atividades cotidianas, graças ao estigma pela aparência das lesões. O prurido crônico é muitas vezes intratável, tendo, portanto, grande impacto na qualidade de vida do paciente, pois prejudica até mesmo o sono, afetando o comportamento diurno

e a produtividade. Existe ainda o impacto social, emocional e financeiro sobre a família dos pacientes (Campos, 2017). Tipos de dermatite:

- Dermatite de contato, é causada por um agente externo que causa irritação e/ou alergia quando entra em contato com a pele, geralmente nas mãos ou na face (Corrêa, 2017);
- Dermatite atópica, é a doença crônica mais comum nas crianças, causada por fatores genéticos, imunológicos e ambientais (Vilefort, 2022);
- Dermatite seborreica, tem causa desconhecida, mas sabe-se que está relacionada a alterações nas glândulas sebáceas e componentes imunológicos (Cruz, 2022);
- Dermatite ocre acontece em regiões do corpo que apresentam distúrbio na circulação do sangue (Bellusci, 2017);
- A dermatite das fraldas, também conhecida como assadura ou dermatite amoniacal, é uma dermatite inflamatória frequente no primeiro ano de vida dos bebês, que atinge as áreas cobertas pelas fraldas (períneo, nádegas, região púbica e face interna das coxas). O uso das fraldas promove o aumento da temperatura e a umidade local, tornando a pele mais suscetível ao contato com fezes, urina, substâncias irritantes (sabão, detergentes, amaciantes, lenços umedecidos) e outras substâncias que predisõem a infecções secundárias (Gapski, 2024).

O tratamento convencional da dermatite geralmente envolve o uso de cremes corticosteroides tópicos e, em alguns casos, medicamentos sistêmicos, como anti-histamínicos e imunossupressores (Augusto, 2015). No entanto, devido às preocupações com os efeitos colaterais desses medicamentos e à busca por alternativas naturais, muitos pacientes têm recorrido a tratamentos alternativos, como *A. vera*.

2.2. ALOE VERA (L.) BURM.F.

Aloe vera (L.) Burm.f. pertencente à família *Asphodelaceae*, inclui cerca de 15 gêneros e 800 espécies. É uma planta herbácea que cresce em qualquer tipo de solo, mas é melhor adaptada aos leves e arenosos e não exige muita água. Suas folhas são verdes, grossas, suculentas e medem de 30 a 60 centímetros de comprimento. Suas flores são vistosas, apresentam tonalidade branco amarelada, em formato tubular. Na literatura é encontrada com as sinônimas *A. barbadensis* Mill., *A. barbadensis* var. *chinensis* Haw., *A. perfoliata* var. *vera* L., *A. chinensis* Bak. e *A. vera* var. *chinensis* Berger. Popularmente é chamada de babosa, aloe, aloe-de-barbados e aloe-de-curação (Silva; Vieira, 2021).

A. vera se apresenta como uma planta medicinal de crescimento cespitoso e estolonífero, podendo atingir até 2,0 metros de altura, demora de quatro a cinco anos para atingir a maturidade e suas folhas podem ser divididas em duas partes. Da parte mais externa pode se extrair um suco, que quando concentrado e seco recebe a denominação de Aloé. Esse suco flui espontaneamente das folhas cortadas e possui cor marrom escura, além de forte odor e sabor muito amargo (Aragão et al., 2024).

De acordo com a literatura, os primeiros registros de uso da *A. vera* foram encontrados na Mesopotâmia, cerca de 2100 a.C. Há citações para seu uso também no Egito, registradas no Papiro de Ebers, datado de 1550 a.C além de ser apontada como segredo de beleza das rainhas Cleópatra e Nefertiti, era fundamental nos rituais funerários e de embalsamação indicando que os egípcios já conheciam suas propriedades

bactericidas e fungicidas e assim era considerada a "planta da imortalidade" (Colleta; Nóbrega; Pacolla, 2022).

Os hindus acreditavam que a babosa era uma planta que crescia nos Jardins do Paraíso, e chamavam-na de "curandeira silenciosa"; na China, era conhecida como "remédio harmonioso" (Barbosa; Pedrosa; Celestino, 2021).

Foi trazida à América pelas missões espanholas e rapidamente incorporada como planta de cura pelas populações indígenas. Há referências que afirmam a existência de vasos onde a babosa era cultivada em plena armada de Cristóvão Colombo, para curar possíveis enfermidades da sua tripulação. O nome do seu gênero, *Aloe*, provém do árabe *alloeh*, do grego *alóe* e do hebraico *halal*: as três palavras significam "suco amargo e brilhante"; seu epíteto específico, *vera*, indica "verdadeira", uma alusão às demais espécies do gênero que não possuem as desejadas propriedades medicinais desta espécie. No Brasil, o nome babosa ou erva-babosa está relacionado ao gel viscoso das suas folhas, considerado uma seiva, conhecida como "baba" pela população em geral (Silva et al., 2021).

É composto principalmente por derivados antracênicos sendo as *aloínas* (barbaloina e isobarbaloina) os mais conhecidos. No gel mucilaginoso do interior de suas folhas é encontrado um complexo de substâncias como vitaminas, aminoácidos e polissacarídeos; que são responsáveis pela ação cicatrizante, antimicrobiana, anti-inflamatória, imunomoduladora, antioxidante e hidratante (Freitas, Rodrigues; Gaspi, 2014).

A seiva da *A. vera* parece reduzir a inflamação via produção de prostaglandinas, através da inibição da ação do ácido araquidônico, mas não parece ser efetivo contra processo inflamatório provocado por alérgenos. A ausência de edema correlaciona-se com a redução da migração de neutrófilos durante a cicatrização. A ação antiartrítica da *Aloe vera* pode ser atribuída à presença de antraquinonas, que possuem propriedades anti-inflamatórias, e ao ácido antranílico, que é um precursor do triptofano, um composto anti-inflamatório. (Ramos; Pimentel, 2011).

Atualmente, vem sendo utilizada na fabricação de cosméticos, produtos de limpeza, pomadas e sucos nutritivos. Apesar de muitos pesquisadores defenderem o uso da babosa e seus poderes terapêuticos, em novembro de 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária proibiu a comercialização de produtos à base da *A. vera* para fins alimentícios, alegando que não há comprovação científica da existência de substâncias mutagênicas com ação a longo prazo, assim sendo, a legislação atualmente permitiu apenas o uso externo como fitoterápico e a liberação de uso oral e também como aromatizante (Souza; Silva; Zanachi, 2017).

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, nas bases de dados eletrônicas LILACS, SciELO e PubMed, no período dos últimos vinte anos, utilizando os descritores; *Aloe barbadensis*, Eczema, Ensaio clínico.

Para a realização desta revisão integrativa da literatura sobre o uso da *Aloe vera* no tratamento da dermatite, foram definidos critérios específicos para a inclusão e exclusão de estudos.

Critérios de Inclusão:

- Tipo de Estudo: Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos clínicos controlados, estudos experimentais e revisões sistemáticas que fornecessem dados relevantes sobre a eficácia da Aloe vera no tratamento da dermatite.
- Participantes: Pacientes diagnosticados com qualquer forma de dermatite (aguda ou crônica), independentemente de idade, sexo ou outras características demográficas.
- Intervenção: Estudos que utilizaram Aloe vera como intervenção principal, em diversas formas (gel, creme, extrato, etc.).
- Comparação: Estudos que incluíram comparações com placebos, tratamentos convencionais, ou outras terapias alternativas.
- Período de Publicação: Artigos publicados entre 2010 e 2024 foram considerados para garantir a inclusão de pesquisas recentes e relevantes.
- Base de Dados: Estudos disponíveis nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO foram pesquisados.
- Idioma: Estudos publicados em português, inglês ou espanhol foram incluídos para garantir a acessibilidade e compreensão dos resultados.

Critérios de Exclusão:

- População: Estudos que envolveram apenas animais ou que não incluíram seres humanos foram excluídos.
- Desfechos: Estudos que não avaliaram diretamente os sintomas da dermatite ou que não relataram resultados clínicos claros foram excluídos.
- Qualidade Metodológica: Estudos com metodologia inadequada, sem grupo de controle, ou com alto risco de viés foram excluídos para garantir a qualidade dos dados analisados.
- Acessibilidade: Estudos cujo texto completo não estava disponível, ou que não forneceram dados suficientes para análise, e aqueles com tradução inadequada para compreensão, foram excluídos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A dermatite atópica trata-se de lesões de pele que acometem um significativo número de pessoas na atualidade (até 30% das crianças, das quais 25% evoluem para a cronicidade) e torna-as mais propensas a contrair infecções de pele, devido à quebra da barreira física natural do organismo, a pele. Além do incômodo das lesões, as ocorrências das infecções de pele causam perda da qualidade de vida do paciente e também sua produtividade no trabalho (Silva, 2017).

Estudos realizados demonstram que a *A. vera* e seus componentes são ingredientes importantes para a formulação de uma loção hidratante. Nos estudos realizados por Ramos e Pimentel (2011) demonstra a influência positiva da *A. vera* sobre a cicatrização da pele. Os mesmos autores explicam que ocorre uma maior oxigenação da pele, o que interfere no aumento da síntese proteica pelas células epiteliais. Além disso, uma

substância atóxica da planta, a alantoína, favorece a proliferação celular acelerando a regeneração da pele lesada, proporcionando que os tecidos lesados se epitelizam mais rapidamente. Ainda na composição da *A. vera*, existem as antraquinonas que possuem notável atividade anti-inflamatória e antimicrobiana.

Quadro 01. Artigos selecionados com a presente revisão.

Autor/ Ano/ Base de dados	Metodologia	Objetivo	Resultados
RAMOS; PIMENTEL, 2011 SCIELO	Revisão Integrativa	Realizar pesquisas em livros e artigos científicos, direcionados a ação cicatrizante da <i>Aloe vera</i>	O uso tópico da <i>Aloe vera</i> desempenha o papel de fornecer mais oxigênio, aumentando a vascularização e a quantidade de colágeno para que a cicatrização aconteça. Na cicatrização, com seu uso, o tecido é desinflamado, ocorre a multiplicação das células epiteliais e, por fim, é remodelado, ou seja, completamente cicatrizado.
MANSOUR et al., 2014 PUBMED	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a eficácia clínica e a segurança de géis muco adesivos orais naturais recém-personalizados, contendo <i>aloe vera</i> ou mirra como ingredientes ativos, no tratamento da estomatite aftosa recorrente menor.	Foi observado efeitos cicatrizantes e anti-inflamatórios, incluindo diminuição de eritema, exsudação e dor.
PANAHI et al., 2015 PUBMED	Ensaio clínico randomizado	Avaliar o efeito de um creme combinado de Aloe vera e azeite no processo de cicatrização de feridas crônicas	Foi observado efeitos cicatrizantes e observou-se que o creme utilizado acelera significativamente a cicatrização biológica de feridas crônicas e ajuda a reduzir a intensidade da dor, incluindo diminuição de eritema, exsudação e dor.
MORIYAM et al., 2016 PUBMED	Ensaio experimental	Avaliar os efeitos da <i>Aloe vera</i> na cicatrização de feridas, proliferação celular e diferenciação de queratinócitos epidérmicos.	O gel de <i>Aloe vera</i> melhorou significativamente a cicatrização de feridas em queratinócitos epidérmicos primários humanos. Além disso, a análise de citometria de fluxo revelou que as expressões da superfície celular B1 e a6, B4- integrina e E-caderina aumentaram em queratinócitos.
SILVA, 2017 SCIELO	Ensaio experimental	Desenvolver uma loção hidratante para a prevenção da dermatite atópica	A loção apresenta o pH ideal. No quesito microbiológico, não houve crescimento significativo de micro-organismos. As análises físico-químicas foram satisfatórias de acordo com a legislação vigente.

No estudo feito por Mansour et al (2014) incluiu a participação de pacientes com diagnóstico de Estomatite aftosa recorrente (aproximadamente 15 amostras, o estudo não deixa exato o número), que foram randomizados para receber um dos géis mucoadesivos contendo *A. vera*, mirra ou um placebo. Os pacientes foram instruídos a aplicar o gel na área afetada da mucosa oral três vezes ao dia por sete dias.

Em um ensaio clínico randomizado realizado por Panahi et al. (2015) foi avaliado o efeito de um creme combinado de *A. vera* e azeite no processo de cicatrização de feridas crônicas. O estudo incluiu a participação de pacientes (não se tem o número exato de amostras) com feridas crônicas, que foram randomizados para receber o creme de *A. vera* e azeite ou um placebo. Os pacientes foram instruídos a aplicar o creme na área da ferida duas vezes ao dia por um período determinado de 8 dias. Além disso, os pacientes relataram uma redução na intensidade da dor, bem como uma diminuição do eritema e exsudação associados às feridas.

Já o estudo realizado por (Moriyama, 2016) avaliou os efeitos da *A. vera* na cicatrização de feridas, proliferação celular e diferenciação de queratinócitos epidérmicos. Os queratinócitos foram tratados com gel de *A. vera*, e a cicatrização de feridas foi avaliada por meio de ensaios específicos. Os resultados mostraram que o tratamento com gel de Aloe vera melhorou significativamente a cicatrização de feridas em queratinócitos epidérmicos primários humanos, acelerando a taxa de fechamento das feridas em comparação aos controles. Além disso, houve um aumento na proliferação celular dos queratinócitos tratados com gel de *A. vera*, indicando um estímulo ao crescimento celular. A análise de citometria de fluxo revelou que as expressões de marcadores de superfície celular, como $\beta 1$ e $\alpha 6$, $\beta 4$ -integrina e E-caderina, aumentaram significativamente em queratinócitos tratados com *A. vera*.

Esses marcadores são importantes para a adesão celular e a integridade da camada epidérmica, sugerindo que o *A. vera* promove a diferenciação adequada dos queratinócitos. Em conclusão, os resultados indicam que o gel de *A. vera* tem efeitos benéficos na cicatrização de feridas e na promoção da proliferação e diferenciação dos queratinócitos epidérmicos, o que pode ser atribuído às propriedades bioativas da *A. vera* que auxiliam na reparação e regeneração da pele.

Todo os efeitos já comprovados dos componentes da *A. vera* sobre a manutenção da estabilidade das células epiteliais, aliado ao fato de que não existem efeitos tóxicos da aplicação de *A. vera* em aplicação tópica, tornam essa planta um ingrediente promissor para uma loção que se destina à prevenção da dermatite atópica (Freitas, 2014).

Apesar dos resultados promissores, há algumas controvérsias sobre a eficácia da *A. vera* no tratamento da dermatite, devido a variações nos métodos de aplicação e nas formulações utilizadas nos estudos.

5. CONCLUSÃO

A *A. vera* tem sido amplamente estudada e utilizada no tratamento da dermatite devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e cicatrizantes. Os estudos revisados indicam que pode ser eficaz na redução dos sintomas da dermatite, como vermelhidão, coceira, descamação e formação de bolhas, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A inclusão da *A. vera* em formulações cosméticas e terapêuticas pode ser benéfica para pacientes com dermatite, proporcionando alívio dos sintomas e melhorando a saúde da pele de forma geral. No entanto, ainda há lacunas no conhecimento sobre a *A. vera* em relação à dermatite. Como se dá mecanismo de ação, embora se saiba que a *A. vera* possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e cicatrizantes, os mecanismos moleculares exatos pelos quais ela exerce esses efeitos na dermatite ainda não foram totalmente elucidados. Estudos adicionais poderiam investigar esses mecanismos em maior detalhe.

REFERÊNCIAS

- [1] ARAGÃO, E. M. Propriedades Físico-Químicas E Fitoquímicas Da Aloe Vera (Aloe Barbadensis) E Da Sucupira (Pterodon Pubescens Benth) E Aplicações Terapêuticas. repositorio.ifgoiano.edu.br, 22 mar. 2024.
- [2] AUGUSTO, D. F. L.; RIBAS, J. L. C. Uso de inibidores da Calcineurina no tratamento da Dermatite Atópica. Saúde e Desenvolvimento, v. 7, n. 4, 2015.
- [3] BARBOSA FILHO, J. S. *et al.* Propriedades farmacológicas da *Aloe vera*: uma revisão integrativa. Research, Society and Development, v. 11, n. 3, p. e6311326062-e6311326062, 2022.
- [4] BARBOSA, H. E. S.; PEDROSA, I. L. S. F.; CELESTINO, R. M. O uso da planta Aloe Vera como opção cadeira para tratamentos estéticos faciais e capilares. 2021. 23 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Técnico em Biotecnologia). Centro Paula Souza, ETEC Professor Carmelino Correa Júnior, Ensino Médio Integrado ao Técnico em Biotecnologia, Franca, São Paulo, 2021.
- [5] BELLUSCI, S. M. Doenças profissionais ou do trabalho. Senac, 2017.
- [6] CAMPOS, A. L. B. *et al.* Impacto da dermatite atópica na qualidade de vida de pacientes pediátricos e seus responsáveis. Revista Paulista de Pediatria, v. 35, p. 05-10, 2017.
- [7] CANDEIAS, I. F. C. Cuidados dermatológicos no idoso. 2021. 118 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade do Algarve, Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2021.
- [8] COLETTA, A.; NÓBREGA, B. G.; PACOLLA, J. P. S. Estudo das propriedades e características da Aloe vera (L) Burm. F. e sua aplicação em biocosméticos. 2022. 60 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Técnico em Química). Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza, ETEC Trajano Camargo, Técnico em Química, Limeira, São Paulo, 2022.
- [9] CORRÊA, B. S. Dermatite de contato: formas eczematosas. 2017. 42 f. Monografia (Bacharel em Farmácia). FAEMA, Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, Rondônia, 2017.
- [10] CRUZ, Sandra de Jesus Miranda. Dermatite seborréica e seus tratamentos. Senac.br, 2022.
- [11] DE, C. Resumos do XVI Simpósio de Iniciação Científica do Centro Universitário FMABC. ABCS Health Sciences, v. 46, n. Suppl.2, p. e212001–e212001, 22 out. 2021.
- [12] FREITAS, V. S.; RODRIGUES, R. A. F.; GASPI, F. O. G. Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f. Revista brasileira de plantas medicinais, v. 16, p. 299-307, 2014.
- [13] GAPSKI, G. B. *et al.* Tratamento de Dermatite Associada à Incontinência em Pediatria. Revista Enfermagem Atual In Derme, v. 98, n. 1, p. e024271-e024271, 2024.
- [14] MANSOUR, G., *et al.* Clinical efficacy of new *aloe vera*- and myrrh-based oral mucoadhesive gels in the management of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. J Oral Pathol Med., v. 43, n. 6, p. 405-9, 2014.
- [15] MATOS, Cristiana Filipa Serra. Desenvolvimento de uma emulsão hidratante corporal biológica. 2019.
- [16] MORIYAMA, M. *et al.* Beneficial Effects of the Genus *Aloe* on Wound Healing, Cell Proliferation, and Differentiation of Epidermal Keratinocytes. PLoS Um. v. 11, n. 10, e0164799, 2016.
- [17] NASCIMENTO, J.W.A., *et al.* Complications associated with intimate partner violence in pregnant women: a systematic review. Int. J. Dev. Res., v. 11, n. 7, p. 48924-48928, 2021.
- [18] PANAH, Y. *et al.* Comparative trial of Aloe vera/olive oil combination cream versus phenytoin cream in the treatment of chronic wounds. J Wound Care., v. 24, n. 10, pág. 459-465, 2015.
- [19] RADHA, M. H.; LAXMIPRIYA, N. P. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. J Tradit Complement Med., v. 5, n. 1, p. 21-26, 2015.
- [20] RAMOS, A. D. P.; PIMENTEL, L. C. Ação da Babosa no reparo tecidual e cicatrização. Brazilian Journal of Health, v. 2, n. 1, p. 40-48, 2011.
- [21] SILVA, A. P. C.; VIEIRA, T. R. Plantas Medicinais: Benefícios, Toxicidade e Possíveis Interações (babosa, boldo, Ora-pro-nobis). 2021. 31 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia). Universidade de Uberaba, Curso de Farmácia, Uberaba, 2021.

- [22] SILVA, C. R. C. Desenvolvimento farmacotécnico de loção hidratante à base de *Aloe vera* L. para prevenção de dermatite atópica. 2017. 54 f. Monografia (Bacharel em Farmácia). Faculdade de Filosofia Ciências e Letras do Alto São Francisco, Curso de Farmácia, Luz, Minas Gerais, 2017.
- [23] SILVA, J. M. F. D. *et al.* A babosa e o carvão ativado na saúde da pele. 2021. 89 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Técnico em Química). CEETEPS – Centro Estadual de Educação Tecnológica “Paula Souza”, ETEC Deputado Salim Sedeh, Leme, São Paulo, 2021.
- [24] SOUZA, J. R. S.; DA SILVA, R. H.; ZANACHI, J. A. Características fitoterapêuticas da Aloe vera. UNIFUNEC CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR, v. 6, n. 8, p. 23-39, 2017.
- [25] SURJUSHE, A., VASANI, R.,; SAPLE, D. G. Aloe vera: a short review. Indiano J Dermatol. , v. 53, n. 4, p. 163-166, 2008.
- [26] SZEKIR, A.; Oliveira, D.; Alegre, P. Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul Faculdade De Farmácia Dermatotoxicidade: Uma Abordagem farmacêutica. 2010
- [27] VILEFORT, L. A. *et al.* Ampla abordagem sobre a dermatite atópica: revisão narrativa. Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 41, p. e9807-e9807, 2022.

Capítulo 2

Atividade antifúngica de óleos essenciais frente espécies de Candida spp: uma revisão integrativa

Ana Bárbara Inácio Martins

Bruno Alexsander Cordeiro de Mendonça

Francisca Sofia de Figueiredo Lima

Renna Priscila Martins Cordeiro

Sângela Gomes da Silva

Ana Caroline dos Santos Castro

Resumo: Infecções por espécies de *Candida* spp. têm aumentado bastante nas últimas décadas, tornando uma infecção fúngica frequente em mulheres. A pesquisa de novas substâncias capazes de combater infecções por este microrganismo como uso de óleos essenciais (OE) ou mesmo melhorar a ação dos antifúngicos comumente usados na clínica, pode ser um caminho promissor a ser trilhado na luta contra a resistência e na redução das limitações do tratamento convencional, como efeitos adversos e a alta toxicidade. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão dos OE no tratamento de *Candida* spp. Houve uma busca ativa nas bases de dados indexados do Pubmed, Scielo e Lilacs, aplicando filtros para delimitar os dados publicados no período de 2013 a 2023. Empregando os seguintes descritores em saúde, em português e inglês, “Candidíase”, “*Candida* spp.”, “óleos essenciais” e “antifúngicos”. Além disso, foram adicionados os respectivos sinônimos para cada descritor. Posteriormente, os operadores booleanos OR e AND foram empregados para realizar as associações. A análise dos resultados evidenciou que, o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* Cheel, *Rosmarinus officinalis* (alecrim), *Syzygium aromaticum* (Cravo-da-Índia), *Eucalyptus globulus* (Eucalipto-Comum), *Cinnamomum cassia* (Canela), *Pelargonium graveolens* (Gerânio), *Cymbopogon Citratus* (Capim- Limão) entre outros tem alto potencial antifúngico contra diferentes espécies de *Candida* spp. Dessa forma foi possível reunir as evidências sobre eficácia do uso de OEs como uma opção terapêutica alternativa no tratamento de infecções fúngicas causadas por *Candida* ssp., no entanto, torna-se necessário estudos com maior embasamento científico para ampliação da prática de forma segura e eficaz.

Palavras chaves: Candidíase, *Candida albicans*, óleos essenciais, antifúngicos.

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas ocorreu um aumento exponencial na incidência de infecções fúngicas, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou em tratamento prolongado com antifúngico. Segundo o relatório Brasil Amanhã, publicado pela Fiocruz em 2019, as estimativas recentes apontam que mais de 3,8 milhões de brasileiros sofrem de alguma doença fúngica. A *Candida albicans* é o agente causador da maioria das infecções fúngicas clinicamente importantes, sendo a candidíase a mais frequente. Porém outras espécies emergentes de *Candida*, incluindo *C. glabrata* e *C. krusei*, estão sendo responsáveis pela ocorrência de muitas infecções (AHMAD et al., 2011).

As alternativas disponíveis para o tratamento desses agravos, geralmente, são de custo elevado e inacessíveis para grande parte da população. Além disso, nenhuma doença fúngica tem notificação compulsória em nível nacional e não existem vacinas contra elas. Porém representam um fator de grande impacto econômico para a saúde pública e para o Sistema Único de Saúde (FUCHS, 2020).

A pesquisa de novas substâncias capazes de combater infecções por *Candida* spp., ou mesmo melhorar a ação dos antifúngicos comumente usados na clínica, pode ser um caminho promissor a ser trilhado na luta contra a resistência e na redução das limitações do tratamento convencional, como efeitos adversos e a alta toxicidade (ZUZARTE et al., 2012).

Os óleos essenciais (OE) são compostos aromáticos obtidos de matérias primas vegetais (flores, folhas, raízes, cascas), sendo caracterizados por alta volatilidade e por composição complexa. São formados por metabólitos secundários de plantas aromáticas. Atualmente, são conhecidos aproximadamente 3.000 óleos essenciais, dos quais 300 são comercializados especialmente para as indústrias farmacêuticas, de alimentos, agrônômica, cosmética e de perfumaria devido ao fato de possuírem conhecida ação antimicrobiana, ação antifúngica, além, obviamente, de seu caráter aromático (BURT, 2004).

Contudo, os mecanismos de ação desses compostos não estão completamente elucidados, mas, supõe-se que a maioria desses óleos possua ação antifúngica através de modificações na estrutura da parede celular (PALMEIRA et al., 2009).

O presente estudo teve o objetivo de fazer uma revisão integrativa da literatura buscando integrar os dados que abordem a utilização e benefícios dos OEs no tratamento de *Candida* spp.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CANDIDA SPP.

Candida spp. pertencem ao Reino Fungi, Divisão Eumycota, Subdivisão Deuteromycotina, Classe Hemiascomycetes, Ordem Saccharomycetales, Família Saccharomycetaceae. Apresentam-se de forma arredondada ou oval, medindo aproximadamente 2,0 a 6,0 μm . No cultivo apresentam-se colônias de coloração branca a creme, com superfície lisa ou rugosa. Replicam-se normalmente de forma assexuada, por brotamento, e crescem em condições de aerobiose ou microaerofilia (SCHULZE; ONNENBORN, 2009).

A candidíase é a doença fúngica oportunista causada pela proliferação de fungos em humanos. Muitos antifúngicos existentes no mercado, indicados para o tratamento da

candidíase, apresentam efeitos colaterais indesejáveis ou podem induzir a resistência fúngica, principalmente em indivíduos imunodeprimidos (MENEZES, 2009).

A candidíase vulvovaginal (CVV) é uma patologia extremamente frequente, atingindo 75% das mulheres em alguma fase da vida. Cerca de 5% delas terão candidíase vulvovaginal recorrente (CVVR), definida como quatro ou mais episódios a cada 12 meses. Apesar de existirem fatores de risco conhecidos, a maioria dos episódios ocorre na sua ausência. Com base na apresentação clínica, microbiologia e fatores do hospedeiro, ela é classificada em complicada e não complicada (FEUERSCHUETTE et al., 2010).

2.2. ÓLEOS ESSENCIAIS

A grande maioria dos OEs possuem algum grau de atividade antifúngica atuando como agentes fungicidas e/ou fungistáticos. São misturas complexas de terpenos, terpenos oxigenados, sesquiterpenos e sesquiterpenos oxigenados. Também podem conter pequenas quantidades de diterpenos e outros componentes em função da planta aromática. Além disso, eventualmente pode-se encontrar fenilpropanóides, acrescidos de moléculas menores, como alcoóis, aldeídos, cetonas de cadeias curtas e o perfil terpênico, podendo apresentar substâncias constituídas de moléculas de dez e de quinze carbonos (SIANI, 2000).

Os OEs também podem ser chamados de metabólitos secundários. São substâncias voláteis extraídas de plantas aromáticas, por meio da destilação por arraste de vapor d'água, e possuem a finalidade de adaptação, defesa e proteção do vegetal. Podem ser sintetizados por todos os órgãos das plantas como as flores, folhas, caules, galhos, sementes, frutas, raízes, madeira e cascas da árvore e dos frutos (denominados cítricos) (BIZZO et al. 2009). Acredita-se que cerca de 60% dos OEs possuem propriedades antifúngicas e 35% exibem propriedades antibacterianas (BHAVANANI; BALLOW, 1992).

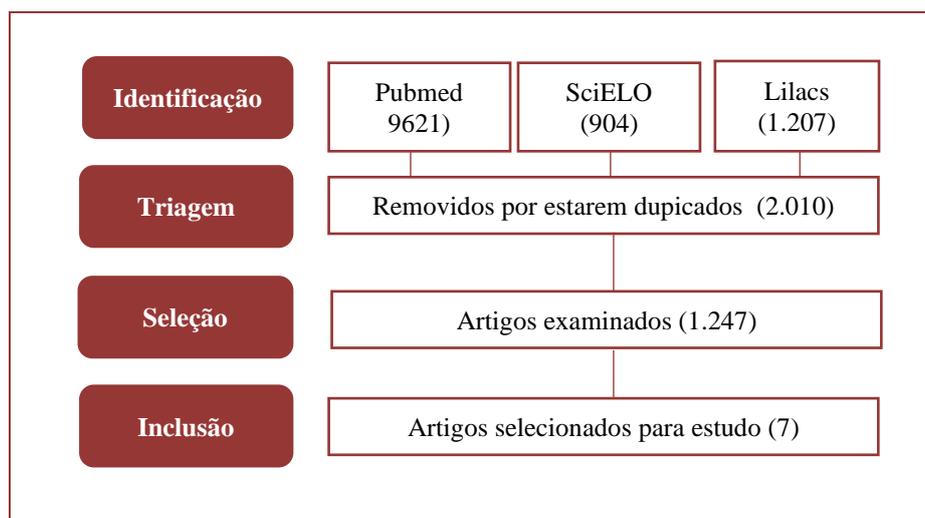
3. METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma Revisão Integrativa. Houve uma busca ativa nas bases de dados indexados do *Pubmed*, *Scielo* e *Lilacs*, aplicando filtros para delimitar os dados publicados no período de 2013 a 2023. Empregando os seguintes descritores em saúde, em português e inglês, “Candidíase”, “*Candida* spp.”, “óleos essenciais” e “antifúngicos”. Posteriormente, os operadores OR e AND foram empregados para realizar as associações.

Foram incluídos somente artigos completos, escritos em português, inglês e espanhol além de incluir revisões bibliográficas e aqueles com metodológicas experimentais. Foram excluídos artigos incompletos, duplicados, teses, dissertações, e relatos de casos. Após a análise da leitura dos títulos e dos resumos, os resultados foram classificados em forma de quadro, empregando o Microsoft Excel®.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após análises, foram incluídos nos resultados 7 artigos (figura 1), e as informações destes artigos estão evidenciadas e resumidas no quadro 1.

Figura 1. Fluxograma da metodologia aplicada para a seleção dos artigos para a revisão.**Quadro 1.** Resumo dos principais estudos encontrados utilizando óleos essenciais como agente antifúngico contra cepas de *Candida* spp., segundo ano de publicação/autor, título e principais resultados.

Autor/ ano	Título	Principais resultados
LIMA; LACERDA, 2022	Os Efeitos do Óleo Essencial de <i>Melaleuca alternifolia</i> Cheel no Tratamento da Candidíase Vulvovaginal Recorrente.	O composto Terpinen-4-ol encontrado no óleo de <i>Melaleuca</i> apresentou uma atividade antifúngica sinérgica quando combinado com antifúngicos tradicionais como a nistatina e fluconazol, resultando na inibição do crescimento de biofilmes e na redução da adesão das células fúngicas. Os seus principais constituintes são: Terpinen- 4-ol, γ -terpineno e α -terpineno. Os OE de <i>Melaleuca</i> , demonstrou forte atividade antifúngica contra cepas de <i>C. albicans</i> , causando maior danos à parede celular e membrana, superando ainda a eficácia de antifúngicos convencionais como o clotrimazol.
BAIOTTO; COLET; DA SILVA, 2021	Uso de Óleos Essenciais Antifúngicos Sobre <i>Candida</i> spp: Uma Revisão da Literatura	OE de <i>Rosmarinus officinalis</i> (alecrim) possui atividade antifúngica devido à presença de substâncias como cânfora, 1,8-cineol e verbenona, destacando seu potencial fungicida e fungistático. Cita que em Gauch et al. (2014), o OE de <i>R. officinalis</i> inibiu mais de 90% do crescimento de espécies de <i>Candida dubliniensis</i> e <i>C. parapsilosis</i> em uma concentração de 2%, e em uma concentração de 1% inibiu espécies de <i>C. albicans</i> e <i>C. krusei</i> . Além disso, na concentração de 4%, o óleo essencial inibiu 100% da formação do tubo germinativo para <i>C. albicans</i> e <i>C. dubliniensis</i> . Cita que em Cavalcanti et al. (2011) o OE de <i>R. officinalis</i> na concentração de 0,25% foi capaz de uma maior inibição da adesão celular e da matriz extracelular de <i>C. albicans</i> em 24 horas.

Quadro 1. Resumo dos principais estudos encontrados utilizando óleos essenciais como agente antifúngico contra cepas de *Candida* spp., segundo ano de publicação/autor, título e principais resultados. (continuação)

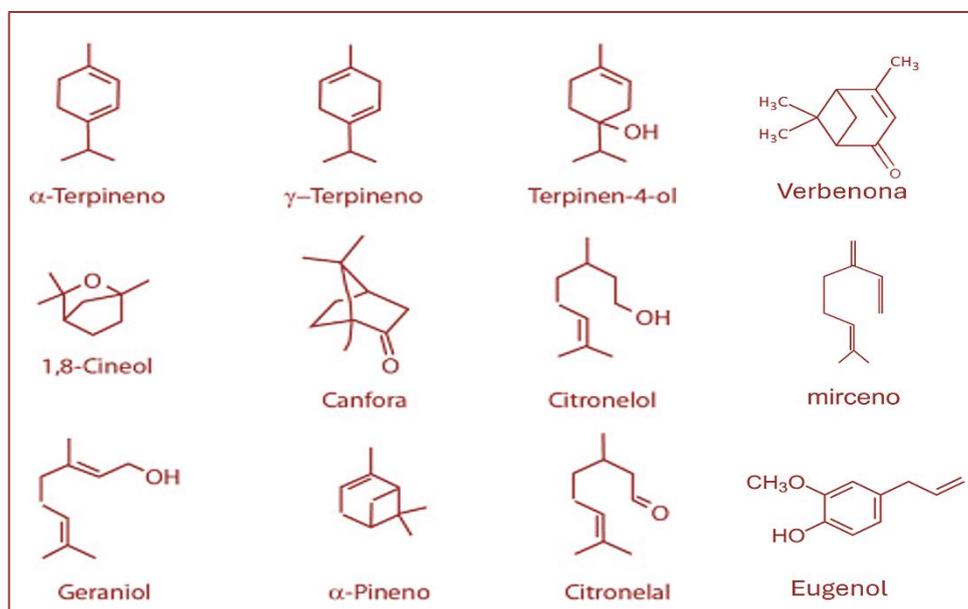
Autor/ ano	Título	Principais resultados
DOS SANTOS-JÚNIOR et al., 2021	Atividade Antifúngica de Isolados Clínicos de <i>Candida</i> Não-Albicans aos Óleos Essenciais de <i>Syzygium aromaticum</i> (Cravo-da-Índia) e <i>Eucalyptus globulus</i> (Eucalipto-Comum).	OE <i>S. aromaticum</i> mostrou melhor desempenho global, com atividade antifúngica contra <i>C. krusei</i> (maior halo de inibição 20 mm na concentração de 320 µL/mL), <i>C. parapsilosis</i> e <i>C. glabrata</i> . O componente majoritário dessa atividade é o eugenol. No OE de <i>E. globulus</i> teve eficácia limitada., não apresentou pela técnica de difusão em ágar, mas com microcultivo teve atividade na maior concentração testada (320 µL/mL). O componente atribuído a essa atividade é o cineol.
MAIA; DONATO; FRAGA, 2015	Atividade Antifúngica de Óleos Essenciais de Plantas.	<i>Allium sativum</i> (alho), <i>Cinnamomum cassia</i> (canela) e <i>Eugenia caryophyllata</i> Thunb (cravo-da-índia), demonstraram alta atividade antifúngica em vários estudos. Existem desafios na padronização dos métodos de avaliação, o que pode dificultar a comparação entre estudos e a reprodução dos resultados.
FERRÃO et al., 2020	Atividade Antifúngica de Óleos Essenciais frente a <i>Candida Spp.</i>	Os valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) encontrados foram semelhantes aos relatados em estudos prévios. O CIM dos OE foram: Canela (<i>Cinnamomum cassia</i>): 15,62 - 500 µg/ml, Cravo (<i>Syzygium aromaticum</i>): 15,62 - 250 µg/ml, Gerânio (<i>Pelargonium graveolens</i>): 31,25 - 250 µg/ml; Noz moscada (<i>Myristica fragrans</i>): 31,25 - 500 µg/ml. Todos os OE apresentaram atividade antifúngica contra os isolados clínicos de <i>Candida spp.</i> sensíveis e resistentes ao fluconazol, com a canela e o cravo demonstrando os melhores resultados. Os mecanismos de ação dos OE incluem a ruptura das membranas celulares dos fungos, a ligação aos ergosteróis nas membranas celulares, a inibição da biossíntese do ergosterol e o bloqueio do crescimento das leveduras. No entanto, são necessários mais estudos, incluindo avaliações de toxicidade e formulação, antes que possam ser aplicados clinicamente.
ALMEIDA et al., 2017	Atividade Inibitória de Óleos Essenciais Vegetais Frente à <i>Candida glabrata</i> , Resistente a Fluconazol.	OE de abacate (<i>Persea gratissima</i>) não apresentou atividade antifúngica, enquanto os OE de canela (<i>Cinnamomum Zeylanicum</i>) e citronela (<i>Cymbopogon winterianus</i>) mostraram efeitos inibitórios, com destaque para o óleo de casca de canela, que apresentou CIM inferior ao fluconazol e nistatina. Determinada no estudo mencionado como 62,5 µg/mL. No OE de Citronela o componente majoritário atribuído a essa atividade é o Geraniol, um monoterpene com propriedades antifúngicas.
BOUKHATEM et al., 2014	Óleo Essencial de Capim- Limão (<i>Cymbopogon Citratus</i>) Como Potente Anti- Inflamatório e Antifúngico.	Principais componentes: β- mirceno, neral e geranial esses compostos representam aproximadamente 90,55% do OE. Demonstrou forte atividade antifúngica contra várias cepas de <i>Candida</i> , incluindo <i>C. albicans</i> e <i>C. parapsilosis</i> . O OE se mostrou mais eficaz que os antifúngicos clássicos anfotericina B e hexomedina em inibir o crescimento dessas cepas de <i>Candida</i> . Além disso, o LCEO (<i>Lemon grass essential oil</i>) apresentou atividade antifúngica superior quando utilizado na forma de vapor, em comparação com a forma líquida.

A análise dos resultados evidenciou que, o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* Cheel e do *Rosmarinus officinalis* tem potencial antifúngico contra diferentes espécies de *Candida*. O OE de Melaleuca, conhecido por suas propriedades antimicrobianas, tem sido amplamente estudado devido à sua eficácia no combate a infecções fúngicas, destacando aquelas causadas por *C. albicans* e outras espécies do gênero *Candida*. O composto Terpinen-4-ol encontrado no OE Melaleuca apresenta uma atividade antifúngica sinérgica quando combinado com antifúngicos tradicionais como a nistatina e fluconazol, resultando na inibição do crescimento de biofilmes e na redução da adesão das células fúngicas (LIMA; LACERDA, 2022).

Da mesma forma, o OE de *Rosmarinus officinalis*, reconhecido por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, também tem mostrado atividade antifúngica contra *Candida spp.*, o que o torna uma opção promissora no tratamento de infecções por esse patógeno. Os estudos disponíveis na literatura atualmente destacam o potencial desses óleos essenciais como agentes terapêuticos no combate às infecções fúngicas, oferecendo uma abordagem natural e eficaz para o tratamento da candidíase (BAIOTTO; COLET; DA SILVA, 2021).

A atividade antifúngica dos OEs é atribuída principalmente aos compostos fenólicos, monoterpênicos e terpenóides (figura 2) presentes em sua composição (Gilles et al., 2010).

Figura 2. Metabólitos secundários presentes nos óleos essenciais citados nesta revisão.



O mecanismo de ação dos monoterpênicos envolve efeitos tóxicos à estrutura e função da membrana celular dos fungos (Oliveira et al., 2011; Seixas et al., 2011). Os compostos fenólicos e flavonoides atuam sobre a célula fúngica através dos principais mecanismos: rompimento da membrana celular; ação sobre enzimas hidrolíticas e disfunção das mitocôndrias fúngicas (RAZZAGHI-ABYANEH; RAI, 2013).

A atividade antifúngica pode variar entre diferentes óleos essenciais e mesmo entre óleos da mesma espécie de planta, devido a fatores como variação geográfica, idade da planta, método de extração e método de avaliação da atividade antifúngica.

5. CONCLUSÃO

Em suma, a presente revisão integrativa proporcionou uma análise abrangente sobre a atividade antifúngica dos óleos essenciais frente a espécies de *Candida spp.*, evidenciando seu potencial como alternativa terapêutica promissora. Os resultados consistentes com estudos prévios reforçam a eficácia desses compostos naturais, apontando para sua relevância no contexto de um aumento alarmante de infecções fúngicas. No entanto, embora os óleos essenciais ofereçam uma abordagem terapêutica acessível e menos agressiva, é crucial realizar mais pesquisas para validar seus efeitos *in vivo* e considerar possíveis reações adversas. Assim, esta revisão destaca a importância de explorar novas estratégias terapêuticas para enfrentar desafios crescentes na área da saúde, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e contribuir para o controle das infecções fúngicas.

REFERÊNCIAS

- [1] AHMAD, A. et al. Antifungal activity of *Coriaria nepalensis* essential oil by disrupting ergosterol biosynthesis and membrane integrity against *Candida*. **Yeast**, v. 28, p. 611617, 2011.
- [2] ALMEIDA, L. F. D. et al. Atividade inibitória de óleos essenciais vegetais frente à *Candida glabrata*, resistente a fluconazol. **Rev. bras. ciênc. saúde**, p. 133-138, 2017.
- [3] BAIOTTO, C. S.; COLET, C. F.; DA SILVA, J. A. G. Uso de óleos essenciais antifúngicos sobre *Candida spp.*: uma revisão da literatura. **Salão do Conhecimento**, v. 7, n. 7, 2021.
- [4] BHAVANANI SM, Ballow CH 1992. New agents for Gram-positive bacteria. **Curr Opin Microbiol** 13: 528-534.
- [5] BIZZO, H. R.; HOVELL, A. M. C.; REZENDE, C. M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 588-594, 2009.
- [6] BOUKHATEM, M. N. et al. Lemon grass (*Cymbopogon citratus*) essential oil as a potent anti-inflammatory and antifungal drugs. **Libyan J Med**. 2014.
- [7] BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review. **International Journal of Food Microbiology**, v. 94 p. 223 – 253, 2004.
- [8] DOS SANTOS JÚNIOR, C. J. et al. Atividade antifúngica de isolados clínicos de *Candida* não-albicans aos óleos essenciais de *Syzygium aromaticum* (cravo-da-índia) e *Eucalyptus globulus* (eucalipto-comum). **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 54, n. 1, p. e168684-e168684, 2021.
- [9] FERRÃO, S. K. et al. Atividade antifúngica de óleos essenciais frente a *Candida spp.* **Brazilian journal of health review. Curitiba. Vol. 3, n. 1 (jan./fev. 2020), p. 100-113**, 2020.
- [10] FEUERSCHUETTE, Otto Henrique May et al. Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. **Femina**, 2010.
- [11] FUCHS, Semana de Conscientização sobre Doenças Fúngicas, **Fiocruz**, 2020. Disponível em: <<https://www.ini.fiocruz.br/semana-de-conscientiza%C3%A7%C3%A3o-sobre-doen%C3%A7as-f%C3%BAngicas>>. Acesso em: 15/04/2024
- [12] GILLES, M. et al. Chemical composition and antimicrobial properties of essential oils of three Australian Eucalyptus species. **Food Chemistry**. v.119, p.731-737, 2010.
- [13] LIMA, L. S.; LACERDA, V. A. M. Os efeitos do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* Cheel no tratamento da candidíase vulvovaginal recorrente. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, 2022.

- [14] MAIA, T. F.; DONATO, A.; FRAGA, M. E. Atividade antifúngica de óleos essenciais de plantas. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, v. 17, n. 1, p. 105-116, 2015.
- [15] MENEZES, T. O. A. et al. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *Candida albicans*. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 38, n. 3, p. 184-91, 2009.
- [16] RAZZAGHI-ABYANEH; Mehdi, RAI. Mahendra. **Antifungal Metabolites from Plants**. New York: Springer, 2013.
- [17] OLIVEIRA, M. M. M. et al. Rendimento, composição química e atividade antilisterial de óleos essenciais de espécies de *Cymbopogon*. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. Botucatu-SP. v.13, n.1, p.8-16, 2011.
- [18] PALMEIRA, O. A. et al. Anti-candida activity of essential oils. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**. v.9. p.1292-305. 2009.
- [19] SCHULZE, J.; ONNENBORN, U. Yeasts in the gut: from commensals to infections agentes. **Deutsches Ärzteblatt International**.106. p.837-841. 2009.
- [20] SIANI, A. C. Óleos essenciais. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, v. 2, p. 38-43. Brasil. 2000.
- [21] ZUZARTE, M. et al. Antifungal activity of phenolic-rich *Lavandula multifida* L. essential oil. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 31, p.1359-1366, 2012.

Capítulo 3

*Avaliação do potencial biotecnológico de *Clonostachys rosea* e suas aplicações relacionadas a farmácia*

Enzo Gabriel Schmitz Camilo

Ítalo Augusto de Souza Nazaré

Luana Ilza Silva Cardoso de Oliveira

Rodrigo Queiroz de Lima

Resumo: Microrganismos como fungos são seres com diverso potencial metabólico, que com as devidas técnicas podem vir a ser uma excelente fonte de materiais para pesquisa nos campos da biotecnologia e farmácia. Com potencial metabólico para aplicações biotecnológicas, existem aplicações conhecidas de metabólitos de origem microbiana na farmácia – o caso de penicilinas, ciclosporinas, drogas antineoplásicas, inibidores de colesterol entre outras aplicações. O objetivo desta revisão é reunir trabalhos que possam sugerir usos em potencial do fungo *Clonostachys rosea*, com a premissa de ressaltar usos relevantes a farmácia ou indústria farmacêutica, através de revisão de literaturas acerca destes e apontando os campos de seus possíveis usos, como aplicações de cunho antineoplásico.

Palavras-chave: fungos aquáticos; antineoplásico; biotecnologia; micologia; tecnologia farmacêutica.

1. INTRODUÇÃO

A biotecnologia e a farmácia são áreas distintas, mas que por vezes são correlatas. Observação elaborada quando se tem em vista que uma maioria das inovações farmacêuticas envolveram anos de pesquisas e desenvolvimentos em processos que são derivados da biotecnologia de alguma maneira. Um grande exemplo é a penicilina, primeiro metabólito isolado de fungo, descoberta por Alexander Fleming, médico britânico que revolucionou a farmácia com avanços farmacoterapêuticos com auxílio de técnicas da biotecnologia (Tan; Tatsumura, 2016).

Utilizando a descoberta de Fleming como um estopim para o interesse biotecnológico e farmacêutico em metabólitos derivados de microrganismos como fungos, certas espécies têm sido extensamente exploradas como alvo de pesquisa, como *Penicillium sp.*, que após a descoberta da penicilina, encontraram outros metabólitos produzidos por diferentes espécies do gênero *Penicillium* que possuem aplicações farmacêuticas. (El-Sayed et al, 2024).

Um outro fungo de interesse encontrado em todo o mundo é o *Clonostachys rosea* inclusive na América Latina em países como Brasil e Argentina. É um fungo saprotrófico, micoparasita destrutivo, lignícola ou residente em árvores recentemente mortas e folhas em decomposição (Han et al., 2020).

Com o entendimento que o desenvolvimento de novos fármacos e a descoberta de metabólitos capazes de produzir substâncias de interesse biológico são de interesse da saúde coletiva e indústria farmacêutica em um modo geral e que o descobrimento de novas moléculas inéditas de maneira sintética não é algo realizado com facilidade, o objetivo deste estudo foi evidenciar o potencial biotecnológico do fungo *Clonostachys rosea*, visando sua aplicação na indústria farmacêutica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. DESCOBERTA E MORFOLOGIA

Primeiramente identificados por Corda em 1839 e 1840 (apud Schroers, 1999, p. 365), os gêneros *Clonostachys* e *Gliocladium*, então nomeados *Clonostachys araucaria* e *Gliocladium penicilliloides* são organismos distintos, possuindo suas particularidades morfológicas individuais, sendo constatado que *C. araucaria* possui colônias brancas no solo e conídios em cadeias. Em 1907, Bainier (apud Schroers, 1999, p. 365) constatou sobre a espécie de um fungo que chamou de *Gliocladium roseum*, que alguns apontaram como sinônimo de *C. araucaria*, sendo utilizadas as duas nomenclaturas para a mesma espécie, a variar das áreas de estudos publicados, preferências e visões taxonômicas dos pesquisadores.

Foi constatado por Schroers et al. (1999, p. 365), que a desambiguação das diferentes nomenclaturas, definindo uma nomenclatura para *G. roseum* como *Clonostachys rosea* em sua forma anamorfa e *Bionectria ochroleuca* em sua forma teleomorfa. O gênero *Bionectria* foi proposto em 1919, recebendo seu nome do gênero *Nectria*, ocasião que diversas espécies teleomorfas migraram a esse gênero, para uma melhor adequação taxonômica devido às suas características individuais.

O *Clonostachys rosea* é um fungo encontrado em todo o mundo, inclusive na América Latina em países como Brasil e Argentina. É um fungo saprotrófico, micoparasita destrutivo, lignícola ou residente em árvores recentemente mortas e folhas em

decomposição (Han et al., 2020). Sua classificação taxonômica na visão geral o descreve como pertencente ao reino Fungi, filo Ascomycota, classe Sordariomycetes, ordem Hypocreales e possuindo no mínimo 32 espécies descritas, incluindo *C. rosea* (Sun et al., 2019). Sua primeira descrição foi em 1907 por Bainier (apud Schroers, 1999, p. 365) sendo nomeado *Gliocladium roseum*, antigamente a classificação filogenética era por meio das semelhanças visuais, no entanto, com o avanço dos estudos bioquímicos, morfológicos, ultra estruturais e moleculares faz com que os seres vivos sofrem constantes alterações em sua classificação e nomes (Moreira e Crusius, 2010).

O gênero *Clonostachys* tem sua morfologia descrita como conidióforo com fiáldes peniciladas podendo ser formado por esporodóquio. Seus conídios possuem formato assimétrico, levemente curvado e arrançados em cadeias, seus conídios podem possuir coloração branca, verde, laranja-clara e muitas vezes formam conidióforos dimórficos primário (verticilados) e secundários (penicilados) (Schroers, 2001). Essa espécie possui potenciais de aplicação em diversas áreas como: biocontrole de artrópodes, nematóides, fungos fitopatogênicos (sendo a mais estudada nesse campo), micodiesel, degradação de plástico e atividade antitumoral (Moreira et al., 2014).

2.2. APLICAÇÕES NA BIOTECNOLOGIA

Biocontrole é tido quando se utiliza um organismo para controlar populações de patógenos. Agentes de biocontrole são relevantes pois por décadas utilizam-se produtos químicos de forma indiscriminada para combater patógenos nas plantações. Hoje, há esforços para realizar uma agricultura sustentável que utilize biocontrole equilibrando o manejo dos recursos naturais e uma menor dependência de agrotóxicos (Moreira et al., 2014). *Clonostachys rosea* é um microrganismo com mecanismos de biocontrole ao secretar enzimas degradadoras de parede celular, como quitinases, glucanases e proteases, na produção de metabólitos secundários, como bisorbicilinoídes e TMC-151 C, e ao induzir o vegetal o qual habita a resistir a patógenos, estimulando a ativação de enzimas de defesa (Sun et al., 2019).

Com capacidade de produzir substâncias similares ao diesel, foi observada a capacidade de *C. rosea* de produzir micodiesel. O micodiesel é uma fonte alternativa e renovável para a substituição dos combustíveis fósseis, sendo uma área em expansão. Os fungos têm uma importância nessa área por produzirem Compostos Orgânicos Voláteis (COVs) que são chamados de hidrocarbonetos, os quais são os principais componentes dos combustíveis fósseis (Moraes, Ferraz, Chapla, 2020), além de poderem usar matérias-primas vegetais que são resíduos da indústria, como base de celulose, ajudando dessa forma a diminuir a poluição. *Clonostachys rosea* produz uma grande variedade de hidrocarbonetos, sendo algumas substâncias presentes no diesel como o 1-octeno; heptano; benzeno e 1,3-dimetil. Ainda produzem compostos como ácidos, ésteres, éteres e álcoois, agregando assim importância para o fungo nesse campo (Strobel, 2010).

O acúmulo de plásticos é um grande problema por afetar a vida marinha e terrestre, podendo ser encontrado dentro dos animais, de acordo com a UNEP (United Nations Environment Programme) a quantidade de plásticos nas águas cresceu tanto que até 2030 haverá o dobro dessa quantidade, sendo uma crise na economia, saúde e biodiversidade (UNEP, 2021). Tendo em vista essa problemática, foi descoberto que *Clonostachys rosea* possui a capacidade de degradar 100% dos plásticos a base de amido e 52,91% de poli(ecaprolactona) a 20°C em 30 dias, servindo como um futuro produto de biodegração (Sun et al., 2019).

No quesito produção de metabólitos de potencial farmacêutico com *Clonostachys rosea*, há estudos que indicam que ela tem um potencial para agir em células cancerígenas. Alguns ácidos graxos conjugados possuem atividade anticarcinogênicas, imunomoduladoras, antiobesidade, antitrombóticas, antidiabéticas, antiaterogênicas e antimicrobianas, como o ácido docosa-hexaenóico e o ácido linoleico conjugado. Um ácido que foi encontrado na espécie *C. rosea*, é o 4-Me-6E,8E-hexadecadienóico, que possui a capacidade de inibir a proliferação das células cancerígenas, reduzindo a expressão da Acetil Coa Carboxilase (ACC) e da Ácido Graxo Sintase (FAS) que são enzimas associadas a proliferação dessas células (Dias et al., 2015).

2.3. APLICAÇÕES NA FARMÁCIA

Há estudos que comprovam a citotoxicidade de esteróis como o ergosterol e seus derivados que são efetivos contra algumas linhagens de células de câncer de mama e células de câncer de pulmão. No caso de *C. rosea*, o esterol mais abundante foi o ergosterol em seguida o eburicol, tendo efeito citotóxico significativo contra duas linhas de câncer de mama (Dias et al., 2019). Outra atividade que a espécie demonstra é a atividade citotóxica da classe de toxinas epipolythiodioxopiperazina (ETP) que combateu células de leucemia linfocítica murina P388 devido a presença da ponte de enxofre que permite a conjugação com as proteínas e geração de substâncias reativas de oxigênio pela via de ciclagem redox (Bertinetti et al., 2010).

Em outro artigo foram isolados os metabólitos secundários de um *C. rosea* coletado na Indonésia, o qual se identificou um novo heptapeptídeo denominado Cyclo-(Gly-D-Leu-D-allo-Ile-LVal-L-Val-D-Trp-β-Ala) e a presença da verticilina D, ambos mostraram um efeito citotóxico significativo em células de linfomas de camundongos com IC₅₀ na quantidade de 4,1 μM e 0,1 μM respectivamente. A verticilina D também demonstrou citotoxicidade contra o câncer de ovário humano com IC₅₀ no valor de 3,5 μM (Abdel-Wahab et al., 2019).

Percebe-se também que os metabólitos secundários da *C. rosea* e sua quantidade depende do extrato em que ele está presente, o co-cultivo com *N. pseudotrichia* se mostrou uma ótima forma de induzir *C. rosea* a produzir uma maior diversidade química. Através dessa co-cultura foi possível identificar um novo derivado de um meroterpeno chamado furanocochlioquinol que possui citotoxicidade contra a linha de células HL60 de leucemia humana com um IC₅₀ na quantidade 0,47 μM, mas não foi determinado o seu mecanismo de ação (Sofian et al., 2021).

Foram descobertos alguns metabólitos novos quando fermentado em substrato sólido de trigo com potencial como verticilina com atividade citotóxicas e gliocladina com ação antibacteriana (Dong et al., 2005).

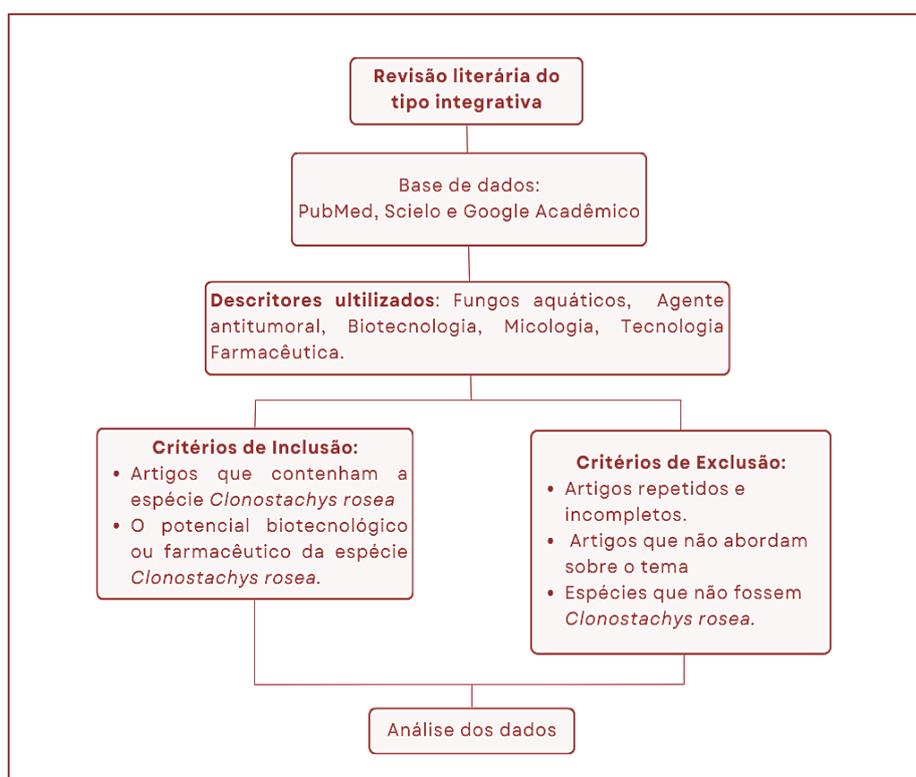
3. METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa sobre o fungo *Clonostachys rosea*, reunindo informações de forma ordenada e abrangente sobre o microrganismo, trazendo contexto de sua descoberta, trajetória taxonômica, aplicações na biotecnologia e na farmácia.

As publicações foram encontradas através das bases de dados: PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Onde se utilizaram os seguintes descritores: Fungos aquáticos, agente

antitumoral, biotecnológica, micologia, tecnologia farmacêutica e *Clonostachys rosea*. Realizou-se a definição dos critérios de inclusão e o de exclusão, para que fosse possível eleger as publicações que poderiam ser utilizadas para a elaboração do trabalho e as que poderiam ser desconsideradas. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis em idiomas português, espanhol e inglês, publicados no período de janeiro de 2014 a janeiro de 2024 que abordassem a espécie *Clonostachys rosea* e o seu potencial biotecnológico. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, incompletos e que não abordassem o tema estudado (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção das publicações.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fungo *Clonostachys rosea* foi caracterizado como um microrganismo que possui um grande campo de atuação. No eixo biotecnológico foi encontrada atividade nos campos de biocontrole na área agrícola, micodiesel para substituição de combustível fóssil e biorremediação contra plásticos biodegradáveis. No eixo farmacêutico foi identificado o combate contra células tumorais, atividade antibacteriana e antiplaquetária.

Através das pesquisas obtidas foram selecionados cinco artigos que relatam a atividade nos campos de biotecnologia e farmácia e postos na tabela abaixo listando o nome do autor, ano e título, validando o potencial que o fungo *Clonostachys rosea* possui nessas áreas (Quadro 1).

Quadro 1. Artigos selecionados para pesquisa e suas aplicações.

Autor e Ano	Título	Resumo	Aplicação
Dos Santos Dias <i>et al.</i> , 2019	Steroids from Marine-Derived Fungi: Evaluation of Antiproliferative and Antimicrobial Activities of Eburicol.	Análise da produção de ergosterol em 19 cepas de fungos marinhos, sendo a cepa <i>Clonostachys rosea</i> MMS1090 a que mostrou atividades significativas de citotoxicidade contra células MCF-7 e antimicrobiana. Destacando seu potencial em produzir lipídios que são bioativos	Antitumoral Antimicrobiana
Han <i>et al.</i> , 2020	Metabolites from <i>Clonostachys</i> fungi and their biological activities.	Análise dos metabólitos secundários do fungo do gênero <i>Clonostachys</i> , sendo eles policetídeos, terpenóides, metabólitos com nitrogênio e outros metabólitos. Esses compostos possuem atividades antimicrobianas, citotóxicas, antileishmania e antimaláricas.	Antiplaquetário
Moraes; Ferraz; Chapla, 2020	Volatile Organic Compounds of Endophytic Fungi and Biotechnological Applications.	Potencial dos fungos endofíticos para produzir substâncias bioativas úteis para a medicina, agricultura e indústria. Elas produzem Compostos Orgânicos Voláteis (COVs), os quais podem ser usados em micofumigação, flavorizantes e biocombustíveis.	Micodiesel
Castillo, Rojas, Villalta, 2015	<i>Gliocadium</i> sp., Agente Biocontrolador con Aplicaciones Prometedoras.	Exploração do potencial do fungo <i>Gliocadium</i> spp., através do estudo dos compostos químicos produzidos pelo seu metabolismo.	Biocontrole Antitumoral
Urbanek <i>et al.</i> , 2017	Isolation and characterization of Arctic microorganisms decomposing bioplastics.	Estudo de microrganismo do Ártico com atividade de biodegradação. Entre as cepas fúngicas com esse potencial se destacaram <i>Trichoderma</i> sp. <i>Clonostachys rosea</i> .	Biorremediação

Segundo o estudo de Moraes, Ferraz e Chapla (2020), que destaca o potencial de micodiesel dos Compostos Orgânicos Voláteis (COVs) devido serem moléculas classificadas como hidrocarbonetos e hidrocarbonetos ramificados, iguais aos combustíveis fósseis. Neste trabalho, foram utilizados 3 meios de cultura diferentes para produzir compostos diferentes: a base de farinha de aveia foi detectado os compostos ésteres de acetato e diferentes cadeias lineares com álcoois hexil, heptil e etc; a base de celulose foi encontrado heptano, octano, benzeno; na fermentação em biorreator com meio específico foi encontrado nonanal, 1-octen-3-ol, 3-metil-1-butanol e benzaldeído.

No campo da biorremediação Urbanek *et al.* (2017), destacam que os plásticos estão no nosso cotidiano, porém a sua desvantagem é a vida a longo prazo que acaba por ser uma grande ameaça aos sistemas ecológicos. Em um teste com duração de 30 dias numa temperatura a 28 °C foi identificado que o *Clonostachys rosea*, começou a decomposição dos filmes de amido depois de 8 dias de incubação e em 16 dias já havia degradado 100%. Ao final de 30 dias os plásticos de policaprolactona estava decomposto em 52,91%. Devido a sua alta eficiência foi testado a 21°C, pois em temperaturas mais baixas tende a diminuir cada vez mais o percentual de degradação, no entanto ele degradou o plástico de amido em 65% e o plástico a base de policaprolactona em 34,5%, no período de 30 dias.

De acordo com Castillo, Rojas e Villalta (2015), o *Clonostachys rosea* é um fungo que possui a função de biocontrole devido sua ampla gama de antibióticos e produção de enzimas quitinolíticas, além de competirem por nutrientes com os patógenos, impedindo que eles se hospedem no tecido da planta. Esta espécie combate diversos patógenos como *Phytophthora capsicumi* que causa a degradação da fruta do pimentão, produz quitinases e metabólitos secundários antimicrobianos que tem eficácia contra as bactérias gram-positivas *Bacilo subtilis* e *Staphylococcus aureus* e gram-negativas como *Erwinia carotovora pv. Carotovora* que causa a doença da podridão mole em batatas (Castillo, Rojas e Villalta, 2015 apud Saputra *et al.*, 2013). Também combate o nematoide das galhas *Meloidogyne spp.*, que afeta o cultivo de pimenta, berinjela e batata, essa defesa ocorre provavelmente devido ao mecanismo de colonização e a indução da resistência sistemática ao ataque do nematoide (Castillo, Rojas e Villalta, 2015 apud Amin, 2014).

No campo da farmácia, Han *et al.* (2020), observaram a ação farmacológica antiplaquetária do fungo, que inibiu a agregação plaquetária induzida por ADP em 80% numa concentração de 150 μM , além de ação antibacteriana com os compostos éter diidrotricodímero A, éter diidrotricodímero B, diidrotricodimerol e tetraidrotricodimerol os quais mostraram atividade antibacteriana contra *Bacillus subtilis*, *Clostridium perfringens*, e *Escherichia coli*.

De acordo com Dos Santos Dias *et al.* (2019), o ergosterol é o principal esteroide dos fungos, tendo atividades anti-inflamatória, antibacteriana e citotoxicidade contra células cancerígenas humanas. O *C. rosea* produziu uma grande quantidade de eburicol através do meio de cultivo (YES), ele apresentou uma baixa atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, mas obteve um efeito significativo contra duas linhagens de câncer de mama MCF-7 a 2 μM e MDA-MB-231 a 15,7 μM , confirmando assim seu potencial na produção de lipídios bioativos.

Castillo, Rojas e Villalta (2015), também relatam que o *C. rosea* pode produzir a molécula do paclitaxel que é um composto para tratamento antitumoral para controle do câncer de ovário, câncer de mama e câncer de não-pequenas células de pulmão.

Com diversas aplicações biotecnológicas e possíveis aplicações farmacêuticas dos compostos que é capaz de produzir, *C. rosea* se mostra um microrganismo de versatilidade, com atuações flexíveis ao ser útil em diversas áreas de interesse das indústrias, chamando atenção para todo o potencial que ainda pode alcançar com mais pesquisas que investiguem seus possíveis usos, sendo os de principal interesse os com aplicações farmacêuticas como estudos que avaliem seu potencial de bioconversão e prospecção de substâncias de interesse biológico.

5. CONCLUSÃO

O fungo *Clonostachys rosea* possui uma grande diversidade de funções, podendo ser pesquisado nos campos da biotecnologia e farmácia. As duas principais áreas de atuação foram na parte de biocontrole de pragas da agricultura originadas de bactérias e nematóides, sendo uma alternativa para a substituição dos agrotóxicos e na parte antitumoral, tendo resultados significativos contra o câncer de mama e de pulmão.

Além disso, possui potencial na produção de microdiesel, biotransformação e ação antiplaquetária, podendo futuramente ser alternativas viáveis para esses usos, sendo uma fonte renovável de combustível, recuperação das águas poluídas por plásticos e no tratamento de doenças. Devido a grande quantidade de metabólitos encontrado nas

pesquisas se faz necessário aprofundar as pesquisas com o fungo para identificar quais moléculas são as mais eficientes para determinados campos de atuação, além de ser necessário elucidar novas moléculas, sua estrutura e atividade, mecanismo de ação e sua biossíntese.

REFERÊNCIAS

- [1] ABDEL-WAHAB, N. M. et al. Cyclic heptapeptides from the soil-derived fungus *Clonostachys rosea*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Reino Unido, v. 27, n. 17, p. 3954–3959, set. 2019.
- [2] BERTINETTI, B. V. et al. 1H,1'H-[3,3']biindolyl from the terrestrial fungus *Gliocladium catenulatum*. **The Journal of Antibiotics**, v. 63, n. 11, p. 681–683, 8 set. 2010.
- [3] CANNON, P. F. A Monograph of Bionectria (Ascomycota, Hypocreales, Bionectriaceae) and its *Clonostachys* Anamorphs by Hans-Josef Schroers. **Mycologist**, Reino Unido, v. 17, n.46, p. 214, 2013.
- [4] CASTILLO, H.; ROJAS, R.; VILLALTA, M. *Gliocladium* sp., agente biocontrolador con aplicaciones prometedoras. **Revista Tecnología en Marcha**, Costa Rica, v. 29, n. 7, p. 65, 16 set. 2016.
- [5] DONG, J. Y. et al. Nematicidal Epipolysulfanyldioxopiperazines from *Gliocladium roseum*. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 10, p. 1510–1513, 1 out. 2005.
- [6] DOS SANTOS DIAS, A. C. et al. Steroids from Marine-Derived Fungi: Evaluation of Antiproliferative and Antimicrobial Activities of Eburicol. **Marine Drugs**, v. 17, n. 6, p. 372, 21 jun. 2019.
- [7] DOS SANTOS DIAS, A. C. et al. The Marine-Derived Fungus *Clonostachys rosea*, Source of a Rare Conjugated 4-Me-6E,8E-hexadecadienoic Acid Reducing Viability of MCF-7 Breast Cancer Cells and Gene Expression of Lipogenic Enzymes. **Marine Drugs**, v. 13, n. 8, p. 4934–4948, 6 ago. 2015.
- [8] EL-SAYED, A. et al. Detection, Purification and Elucidation of Chemical Structure and Antiproliferative Activity of Taxol Produced by *Penicillium chrysogenum*. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4822, 20 out. 2020.
- [9] HAN, P. et al. Metabolites from *Clonostachys* Fungi and Their Biological Activities. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 229, 16 out. 2020.
- [10] MORAES, G. K. A.; FERRAZ, L. F.; CHAPLA, V. M. Volatile Organic Compounds of Endophytic Fungi and Biotechnological Applications. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, p. 1498–1510, 2020.
- [11] MORAES, G. K. A.; FERRAZ, L. F.; CHAPLA, V. M. Volatile Organic Compounds of Endophytic Fungi and Biotechnological Applications. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 6, p. 1498–1510, 2020.
- [12] MOREIRA SARAIVA, R.; FRANÇA DE M., P. E.; VITORINO BORGES, Á.; MAFFIA, L. A. Uso e perspectiva de *Clonostachys rosea* como agente de biocontrole. **Revista de Ciências Agrícolas**, v. 31, n. 1, p. 78–91, 26 nov. 2014.
- [13] RANJHA, M. M. A. N. et al. Applications of Biotechnology in Food and Agriculture: a Mini-Review. **Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences**, v. 92, n. 1, p. 11–15, 11 jan, 2022.
- [14] SOFIAN, F.F. et al. Cochliquinone Derivatives Produced by Coculture of Endophytes, *Clonostachys rosea* and *Nectria pseudotrichia*. **Fitoterapia**, v. 155, 105056, 2021.
- [15] STROBEL, G. A. et al. The production of myco-diesel hydrocarbons and their derivatives by the endophytic fungus *Gliocladium roseum* (NRRL 50072). **Microbiology**, v. 154, n. 12, p. 3830–3833, 2008b.
- [16] SUN, Z. B. et al. Biology and applications of *Clonostachys rosea*. **Journal of Applied Microbiology**, v. 129, n. 3, p. 486–495, 15 mar. 2020.
- [17] TAN, S.; TATSUMURA, Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. **Singapore Medical Journal**, v. 56, n. 07, p. 366–367, jul. 2015.
- [18] UNEP – United Nations Environment Programme. **Relatório da onu sobre poluição plástica alerta sobre falsas soluções e confirma necessidade de ação global urgente**. Disponível em: <<https://www.unep.org/pt-br/noticias-e-reportagens/comunicado-de-imprensa/relatorio-da-onu-sobre-poluicao-plastica-alerta-sobre>>. Acesso em: 26 de mai. 2023.
- [19] URBANEK, A. K. et al. Isolation and characterization of Arctic microorganisms decomposing bioplastics. **AMB Express**, v. 7, n. 1, 11 jul. 2017.

Capítulo 4

Potencial emprego dos peptídeos antimicrobianos como uma alternativa terapêutica não convencional

Henrique Magno Almeida de Souza

Erivânia Alburquerque da Silva

Gabriel Nunes Magalhães

Ana Caroline dos Santos Castro

Resumo: A resistência antimicrobiana tem sido amplamente reconhecida como um dos desafios centrais de saúde do século, tornando mais evidente o uso indiscriminado de antibióticos (ATB). Novos regimes terapêuticos bactericidas e que sejam distintos dos atuais ATB, como o uso dos peptídeos antimicrobianos (AMPs) possuem a capacidade de agir através de modos de ação não específicos, alta atividade contra um amplo espectro de microrganismos sensíveis ou resistentes a ATB. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de dados que descrevem o uso AMPs como uma possível alternativa terapêutica contra infecções causadas por espécies bacterianas sensíveis ou resistentes aos tratamentos convencionais. Trata-se de um estudo exploratório, de caráter descritivo, sendo uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL). A coleta de dados foi realizada a partir de periódicos indexados na SciELO, PUBMED e BDEF. Foram selecionados apenas 10 artigos após adoção dos critérios de inclusão e exclusão. Identificamos que dentre os AMP estudados, rTurgencin A e Nal-P-113, apresentaram atividade antibacteriana contra cepas de *E. coli* e *S. aureus*. Além disso, o uso combinado de dois ou mais AMPs apresentaram melhor atividade quando comparado a atividade de um AMP isolado. Portanto, destacamos que os AMPs podem ser uma umas alternativas ao combate contra a RAM e apesar da literatura escassa mais estudos com ensaios clínicos devem ser realizados para demonstrar atividade e estabilidade.

Palavras-chave: Peptídeos Antimicrobianos, Resistência Bacteriana a Antibióticos e Tratamento.

1. INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana (RBA) tem sido amplamente reconhecida como um dos principais desafios centrais de saúde do século e o uso indiscriminado de antibióticos (ATB) torna este problema mais evidente. A RBA representa riscos significativos para a saúde da população, com índice de mortes aproximadas de 700.000/ano em todo o mundo (Wang et al 2021). Embora os antibióticos tenham revolucionado a batalha do ser humano contra as infecções bacterianas, a rápida adaptação das espécies bacterianas, juntamente com o abuso de ATB, levou ao surgimento e à difusão de resistentes (Ruckert *et al.*, 2020).

Novos regimes terapêuticos bactericidas e que sejam distintos dos atuais ATB, principalmente em relação a mecanismo de ação, são urgentemente necessários. Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) possuem a capacidade de agir através de modos de ação não específicos, alta atividade contra um amplo espectro de microrganismos sensíveis ou resistentes a ATB e relativa ausência suscetibilidade contra o desenvolvimento de RBA (Sharma *et al.*, 2018).

Os AMPs possuem um excelente funcionamento sinérgico *in vivo* e são extraídos a partir de diferentes fontes celulares (eucariótico vegetal e animal). Embora mais de 3.100 AMPs sejam conhecidos, apenas 40% dos AMPs, são de origem humana. Suas propriedades bioquímicas e farmacodinâmicas, tornam muito mais refratários à evolução da resistência do que os antibióticos convencionais, mas ainda deve-se ter cuidado para os utilizar de forma responsável. O uso translacional de AMPs em ambientes clínicos e outros ambientes aplicados será bastante aprimorado pela compreensão de como os AMPs específicos funcionam em seus contextos naturais e como sua história evolutiva pode prever sua utilidade futura (Lazzaro *et al.*, 2020).

As principais vantagens encontradas dos AMPs são a baixa toxicidade para células eucarióticas, forte estabilidade térmica, alta solubilidade, baixo peso molecular e falta de resistência. O emprego e uso do AMPs ainda deve ser vislumbrado com cautela pois a segurança e a eficácia ainda não foram completamente elucidadas (Luo *et al.*, 2021). A visibilidade aumentada a cada ano dos novos desafios que as RBAs propõem no meio da área da saúde, torna possível estudos que abordam alternativas cabíveis para propor possíveis novos tratamentos e avanço no combate a RBAs.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de dados que descrevam o uso AMPs como uma possível alternativa terapêutica contra casos de infecções causadas por espécies bacterianas sensíveis ou resistentes aos tratamentos convencionais por uso de ATB.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. RESISTÊNCIA BACTERIANA

A RBA é originada a partir de mecanismos em que uma certa população de células procarióticas se adapta às agressões advindas do meio onde se encontram. O desenvolvimento de mecanismos de resistência contra os fármacos se dá por recombinação genética, podendo ocorrer através da transdução, transformação, conjugação ou transposição (Lima *et al.*, 2017). Logo considera-se que seja uma ameaça complexa, multifatorial e inevitável, mas potencialmente manejável (Asenjo *et al.*, 2021).

Fatores como erros nas indicações médicas, automedicação por parte da população e uma fiscalização ineficaz na venda dos ATBs colaboram para a multirresistência bacteriana. A dificuldade encontrada no tratamento de bactérias multirresistentes, aumento da morbidade e mortalidade, prolongamento do tempo de internação hospitalar e dos custos são algumas das consequências geradas pelo uso irracional de antimicrobianos. Vale ressaltar que a diminuição do lançamento de novos antimicrobianos pela indústria farmacêutica e a necessidade de novos antibióticos reforçam ainda mais a importância da conscientização de toda a equipe multidisciplinar (Pain *et al.*, 2014).

A ação de antibióticos e o surgimento da RBA leva a um aumento do planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novos agentes antimicrobianos mais potentes. No entanto, uma posterior aplicação terapêutica de forma racional e a adoção de normas para controle de infecções no meio hospitalar representam diferentes níveis de ações contínuas e interligadas que devem ser aplicadas (Silvera *et al.*, 2006).

O farmacêutico é um profissional diretamente envolvido na política do uso racional de medicamentos. Portanto, para que o farmacêutico moderno esteja preparado é fundamental ter atitudes e habilidades que permitam agregar-se à equipe multidisciplinar de saúde. Estando presente nas farmácias e drogarias têm a capacidade e o dever em informar e tomar decisões pautadas no conhecimento técnico-científico e na legislação vigente e assumir uma postura proativa na prática da dispensação, a fim de garantir o uso adequado de ATBs. (Franco *et al.*, 2015).

2.2. PEPTÍDEOS ANTIMICROBIANOS (AMPS)

Peptídeos antimicrobianos são pequenas estruturas produzidas por organismos e que são considerados substitutos eficazes de ATBs devido à sua potente atividade antibacteriana de amplo espectro. Apresentam uma excelente estabilidade, diversidade e cepas alvo não desenvolvem facilmente resistência. Possuem amplo potencial para aplicações em medicina, agricultura, alimentação e ração animal (Zhang *et al.*, 2022).

Podem ser amplamente categorizados com base nas suas propriedades físico-químicas, estrutura, função, alvo e fonte de origem (Thakur *et al.*, 2022). São biomoléculas compostas por oligopeptídeos de baixo peso molecular, com mais de 2.800 sequências de peptídeos dotadas de funções multifuncionais. É componente essencial do sistema imunológico inato de eucariotos superiores, atua na modulação imunológica, como na diferenciação de leucócitos, processos quimioatraentes, insulinoatrópicos, e na cicatrização de feridas (Chauham *et al.*, 2021).

Os AMPs podem chegar ao citoplasma através da penetração direta e endocitose. Porém, a posição de direcionamento intracelular e o método transmembrana ainda precisa ser mais explorados. O mecanismo bactericida ou bacteriostático dos AMPs ainda não foi completamente elucidado pois tais mecanismos são extremamente diversos e estudos recentes têm limitações técnicas (Luo *et al.*, 2021).

O peptídeo antimicrobiano Nal-P-113, por exemplo, possui forte capacidade antimicrobiana, apresenta um amplo espectro de atividade bactericida com excelente capacidade de erradicação de patógenos orais e dos respectivos biofilmes. É um agente eficaz, porém com baixa citotoxicidade em mamíferos, com potencial aplicação na clínica (WANG *et al.*, 2015). Foi identificado em um ensaio clínico na cavidade oral humana que

o Nal-P-113 restringiu o crescimento de *S. gordonii*, *F. nucleatum* e *P. Gingivalis* e a formação de biofilme (Wang *et al.*, 2018).

Foi observado *in vitro* que seis diferentes AMPs de classes de organismos comercialmente disponíveis (AnaSpec): *cecropina A* (Cec) (inseto), *LL 19-27* (LL) (mamífero), *melitina* (Mel) (inseto), *pexiganan* (Pex), *indolicidina* (Ind) (mamífero) e *apidaecina* (Api) (inseto) apresentaram atividade contra *Escherichia coli*, levando na maioria dos casos, diminuição no número de bactérias sobreviventes (Yu *et al.*, 2016).

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, de caráter descritivo, sendo uma Revisão Integrativa da Literatura. A coleta de dados foi realizada a partir de periódicos indexados no SciELO, MEDLINE, PUBMED e Biblioteca Virtual em Saúde Enfermagem (BDEF), por meio do emprego dos Descritores em Ciências da Saúde (Decs) “Peptídeos Antimicrobianos”, “Resistência Bacteriana a Antibióticos” e “Tratamento” empregando os operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos artigos originais, do tipo revisão sistemática, integrativa, relato de casos e ensaios clínicos na área médica, disponibilizados gratuitamente, em língua portuguesa e inglesa, publicados no período de 2014 a 2024, que tratam do tema pesquisado. E excluídos os artigos publicados que não apresentaram o texto na íntegra, artigos repetidos, monografias, dissertações, teses e que não se enquadre no tema da pesquisa. Os dados foram analisados pela elaboração de um quadro com resumo das principais informações dos textos selecionados: título, autores, ano da publicação, objetivo e resultados encontrados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após as buscas realizadas, 106 periódicos foram selecionados e a partir da análise dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados apenas 10 artigos (Quadro 1 e 2) e que constituíram os resultados deste estudo. Dentre as bases de dados que resultaram maior fonte de dados foi a SCIELO com 43 artigos, onde foram selecionados apenas 5, seguida pela BDEF e PUBMED.

Quadro 1. Seleção dos artigos desta revisão.

Base de dados da pesquisa	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos excluídos	Nº de artigos selecionados
SCIELO	43	38	05
BDEF	38	36	02
PUBMED	25	22	03
TOTAL	106	96	10

Quadro 2. Resumo dos artigos selecionados para revisão.

Título	Autor/Ano	Principais Resultados
Antimicrobial Peptide Combination Can Hinder Resistance Evolution.	Bar Maron, Jens Rolff, Jonathan Friedman <i>et al.</i> , 2022	Foi realizado um estudo usando a cepa <i>S. aureus</i> com terapia combinada usando AMPs, capaz de inibir a evolução da sua resistência.
Mechanism of Antimicrobial Peptides: Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antibiofilm Activities	Ying Luo e Canção de Yuzhu .2022.	Embora os AMPs tenham atividades biológicas, tais como antimicrobiana e regulação imunológica, ainda precisa ser explorado continuamente suas funções, estabilidade e baixa toxicidade.
ANTIMICROBIAL PEPTIDES: APPLICATION INFORMED BY EVOLUTION.	Brian P Lazzaro, Michael Zasloff e Jens Rolff .2020.	A combinação entre os AMPs e Antibióticos limita a probabilidade de evolução da resistência bacteriana na natureza.
ACTIVE SURVEILLANCE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE	Jesús Oteo-Iglesias.2019.	Implementação de consenso multidisciplinar sobre critérios e técnicas de diferentes abordagens que procuram preencher possíveis lacunas na vigilância contra a RAM.
Antimicrobial peptides towards clinical application: Delivery and formulation.	Cheng Wang et al. 2021.	Os medicamentos peptídicos só recentemente tiveram sucesso. Portanto, a formulação e entrega de AMPs são consideradas tão importantes quanto a descoberta de novas sequências de AMPs.
Efficacy of a novel antimicrobial peptide against periodontal pathogens in both planktonic and polymicrobial biofilm states.	Hong-Yan Wang et al. 2015.	O AMPs Nal-P-113 contém amplo espectro de atividade bactericida e excelente capacidade semelhante ao efeito bactericida da clorexidina, podendo inibir e matar patógenos periodontais em estado planctônico
The effects of antimicrobial peptide nal-p-113 on inhibiting periodontal pathogens and improving periodontal status.	Hongyan Wang et al. 2018.	O AMPs Nal-P-113 na concentração de 20 µg/mL restringiu o crescimento de <i>S. gordonii</i> , <i>F. nucleatum</i> e <i>P. gingivalis</i>
Combination effects of antimicrobial peptides	Guozhi Yu, Desiree Y Baeder, Roland <i>et al.</i> , 2016.	As combinações de três AMP frente a <i>E. coli</i> possuem mais sinergia do que a combinação de dois AMPs.
Antimicrobial peptides: an overview of their structure, function and mechanism of action.	Rui Zhang, Lijun Xu e Chunming Dong <i>et al.</i> , 2022.	Indica que o AMPs rTurgencina A tem bom potencial de aplicação na cepa de levedura do <i>S. aureus</i> .
The expression of antibacterial peptide turgencin a in <i>pichia pastoris</i> and an analysis of its antibacterial activity.	Chunming Dong et al, 2022.	O AMP rTurgencina A pode destruir a membrana celular das bactérias, fazer com que o conteúdo da célula vazze e depois matar as bactérias.

Os AMPs são obtidos a partir de recursos naturais e têm mostrado excelentes atividades biológicas promissoras. Apesar de alguns resultados demonstrarem a necessidade de combinação com outros fármacos, ainda assim, a maioria destes são eficazes para utilização como terapêutica nos seus estados nativos.

De acordo com Maron e colaboradores (2022), foi sugerido que *cocktails* envolvendo múltiplos AMPs podem ser mais eficazes em impedir a evolução da resistência. No entanto, ainda não está claro se isso requer coquetéis ultra diversos, como a biblioteca aleatória de AMP incluída nesse ensaio clínico.

Nos estudos realizados por Wang e colaboradores (2018), foi avaliado a eficácia da molécula Nal-P-113 na cavidade oral, a injeção do gel peptídico antimicrobiano ou placebo na bolsa dos dentes selecionados por 7 dias. Verificou-se que este controlou efetivamente a placa bacteriana subgengival e melhorou o estado periodontal *in vivo*. Sendo assim o Nal-P-113 pode ser aplicado na prática terapêutica como agente biológico, melhorando o estado clínico periodontal ao inibir o crescimento de patógenos periodontais.

No estudo realizado por Dong e colaboradores (2022), foi evidenciado a eficiência do peptídeo antimicrobiano Turgencin A, logo esse AMP demonstrou atividade antibacteriana de amplo espectro, boa estabilidade e baixa atividade hemolítica, o que indica que a Turgencina A tem potencial de aplicação na cepa do *S. aureus*.

Em um estudo realizado por Yo e colaboradores (2016), os efeitos *in vitro* de AMPs únicos, combinações de dois e três AMPs frente a *E. coli* demonstrou, nos ensaios clínicos, que o número de bactérias sobreviventes diminuiu, em alta quantidade com o tempo de concentração mais elevado, enquanto nas concentrações mais baixas aumentou ligeiramente. Isto sugere que o sinergismo é um fenômeno comum na interação de um ou mais AMPs.

Diversos estudos têm mostrado um amplo potencial para aplicações na medicina terapêutica, sendo que os AMPs têm uma ampla perspectiva do mecanismo de ação, ferramenta essencial na erradicação da resistência antimicrobiana e no combate a várias infecções microbianas (Chauhan., 2021, Lazzaro., 2020, Zhang.,2022, Shauma *et al.*, 2023).

Apesar da extensa discussão sobre as atividades antimicrobianas dos AMPs ainda existe uma discussão científica de que estrutura faz com que os AMPs tenham atividades biológicas, tais como antibiofilme e regulação imunológica (Luo et al., 2021). Porém esta atividade ainda precisa ser explorada continuamente. É necessário estudar mais as suas relações estrutura-função para obter AMPs com baixa toxicidade, forte atividade e funções terapêuticas.

As RAMs vêm se tornando um dos riscos globais mais significativos para a saúde da população, e tendo em vista os AMPs como possível alternativa como tratamento no futuro (Rucket *et al.*, 2022). O farmacêutico tem a capacidade de desenvolver medidas, para que haja melhor maneira do uso correto de medicações, que poderá implantar as melhores medidas adequadas a cada sistema de saúde (Franco et al., 2015).

Apesar de grande parte dos antibióticos convencionais disponíveis atualmente não possuírem uma grande eficácia contra a RAM, a ciência contemporânea tem buscado novos recursos como uma das alternativas para que se tornem cada vez mais efetivos e assim possam melhorar esse problema mundial.

5. CONCLUSÃO

Portanto os AMPs podem ser empregados como alternativa contra espécies bacterianas resistentes de modo que a efetividade do uso de AMPs, isolados ou conjuntos, levam ao aumento do seu potencial terapêutico. No entanto, apesar dos estudos já realizados, entende-se mais estudos com ensaios clínicos devem ser realizados para demonstrar estabilidade e explorar suas atividades para que no futuro se torne uma possível alternativa para esse nosso atual problema global.

REFERÊNCIAS

- [1] ASENJO, A.; OTEO-IGLESIAS, J.; ALÓS, J.-I. What's new in mechanisms of antibiotic resistance in bacteria of clinical origin? **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 39, n. 6, p. 291–299, 2021.
- [2] CHAUHAN, S. et al. Peptídeos antimicrobianos contra câncer colorretal – uma revisão focada. **Pesquisa farmacológica: o jornal oficial da Sociedade Farmacológica Italiana**, v. 105529, pág. 105529, 2021.
- [3] DONG, C. et al. The Expression of Antibacterial Peptide Turgencin A in *Pichia pastoris* and an Analysis of Its Antibacterial Activity. **Molecules**, v. 28, 2023.
- [4] FRANCO, J. O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. **Revista Semana Acadêmica**, v. 1, pág. 1–17, 2015.
- [5] LAZZARO, B. P. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution. **Science**, v. 368, 2020.
- [6] LIMA, C; BENJAMIM, S; SANTOS, R. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. **CuidArte, Enferm**, p. 105-113, 2017.
- [7] LUO, Y.; SONG, Y. Mechanism of antimicrobial peptides: Antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 21, p. 11401, 2021.
- [8] MARON, B. et al. Antimicrobial peptide combination can hinder resistance evolution. **Microbiology spectrum**, v. 10, n. 4, p. e0097322, 2022.
- [9] OTEO-IGLESIAS, J. Vigilancia activa de la resistencia a antibióticos. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 37, p. 26–31, 2019.
- [10] PAIM, R; LORENZINI, E. Estratégias para prevenção da resistência bacteriana: contribuições para a segurança do paciente. **Revista Cuidarte**, v. 5, n. 2, p. 757-764, 2014.
- [11] RUCKERT, A. et al. Governing antimicrobial resistance: a narrative review of global governance mechanisms. **Journal of public health policy**, v. 41, n. 4, p. 515–528, 2020.
- [12] SHARMA, L.; BISHT, G. S. Short antimicrobial peptides: Therapeutic potential and recent advancements. **Current pharmaceutical design**, v. 29, n. 38, p. 3005–3017, 2023.
- [13] SILVEIRA, G. P. et al. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química nova**, v. 29, n. 4, p. 844–855, 2006.
- [14] THAKUR, A. et al. In pursuit of next-generation therapeutics: Antimicrobial peptides against superbugs, their sources, mechanism of action, nanotechnology-based delivery, and clinical applications. **International journal of biological macromolecules**, v. 218, p. 135–156, 2022.
- [15] WANG, C. et al. Peptídeos antimicrobianos para aplicação clínica: Entrega e formulação. **Revisões avançadas de entrega de medicamentos**, v. 175, n. 113818, pág. 113818, 2021.
- [16] WANG, H. et al. The effects of antimicrobial peptide Nal-P-113 on inhibiting periodontal pathogens and improving periodontal status. **BioMed research international**, v. 2018, p. 1–9, 2018.
- [17] WANG, H.-Y. et al. Eficácia de um novo peptídeo antimicrobiano contra patógenos periodontais em estados de biofilme planctônico e polimicrobiano. **Acta biomaterialia**, v. 150–161, 2015.
- [18] YU, G. et al. Combination effects of antimicrobial peptides. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 3, p. 1717–1724, 2016.
- [19] ZHANG, R.; XU, L.; DONG, C. Antimicrobial peptides: An overview of their structure, function and mechanism of action. **5Protein and peptide letters**, v. 29, n. 8, p. 641–650, 2022.

Capítulo 5

Análise microbiológica das condições de balneabilidade da água utilizada para recreação na praia da Ponta Negra na cidade de Manaus-AM

Lázaro Lima de Oliveira

Milleny Cunha Medim

Ana Caroline dos Santos Castro

Resumo: O Rio Negro é o principal rio que banha a cidade de Manaus-AM, possuindo longa extensão com diversas praias em suas margens e que devido a moradias nestes locais, causadas pelo êxodo de trabalhadores, sofre com contaminação microbiológica por diversos resíduos. A balneabilidade consiste na avaliação da qualidade de água para uso recreativo de longo contato com os banhistas. É um procedimento ambiental necessário para identificar inconformidades com os padrões ideais nacionais especificados pela Resolução nº 274/2000 da CONAMA para atividades sem risco de saúde do público, principalmente em praias, que podem ser fontes de veiculação de doenças hídricas por microrganismos patogênicos provenientes de esgotos, população e processos industriais, por exemplo. O objetivo deste estudo foi realizar a análise microbiológica e avaliação da balneabilidade da água da Praia da Ponta Negra, localizada na cidade de Manaus (AM), ao longo do ano de 2023. Trata-se de um estudo analítico, observacional e longitudinal. Realizou-se a pesquisa de coliformes totais e termotolerantes, por meio da técnica de Tubos Múltiplos com quantificação por Número Mais Provável (NMP) especificado no Manual Prático de Análise de Água da Fundação Nacional de Saúde (2013), constituída por teste presuntivo e confirmativo. Dessa maneira, identificou-se presença de coliformes totais e *E. coli* com média >1600 NMP/100mL em três pontos ao longo da praia, verificando inconformidade quanto a Resolução nº 274/2000 da CONAMA referente a balneabilidade. Portanto, constatou-se poluição fecal e água imprópria para balneabilidade na praia da Ponta Negra de Manaus (AM), evidenciando a necessidade urgente de estabelecer propostas de melhorias na qualidade da água e preservação do meio ambiente.

Palavras-chave: Qualidade de água, Indicadores, Microrganismos Patogênicos, Saúde da População.

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, estão localizados alguns dos maiores rios de água doce do mundo, entre eles o Rio Negro. Um dos principais no estado do Amazonas, possui cerca de 1.700 km de extensão, água escura e praias de areias brancas, que se estendem por quilômetros em suas margens, sendo o principal rio que banha a cidade de Manaus-AM. Este é usado amplamente para atividades de recreação e habitação pela população local (SOUZA et al., 2010).

Devido ao êxodo populacional de trabalhadores, os igarapés que desaguavam no Rio Negro e suas margens, se tornaram pontos estratégicos para a fixação de moradias, que resultaram em um crescimento populacional descontrolado com uma estrutura sanitária precária. Conseqüentemente, resíduos orgânicos e inorgânicos passaram a ser despejados nos igarapés e águas do Rio Negro, originando o aumento na contaminação microbiológica desses rios (SANTOS; CUNHA; SILVA, 2016).

A água de atividades recreativas de contato de longa duração com o público (balneabilidade), pode compreender uma mistura de microrganismos patogênicos e não patogênicos advindos de efluentes de esgoto, da população, processos industriais ou animais domésticos e selvagens. A avaliação das águas de praias é importante pois permite conhecer e verificar, os padrões ideais para o uso e desenvolvimento de atividades sem que haja perigo para a saúde das pessoas envolvidas (CUNHA et al., 2004; EFSTRATIOU, 2001; POND, 2005). Neste âmbito, a pesquisa de coliformes é o principal indicador quanto a qualidade da água em balneabilidade, para a contaminação das águas por vias antropomórficas, que podem indicar contaminação da água por fezes humanas ou de outros animais de sangue quente, visto que são bactérias pertencentes à microbiota humana, e que levam a inúmeras doenças de veiculação hídrica, como as gastroenterites (OLIVEIRA; MARTINS, 2007; SILVEIRA et al., 2018; WHO, 2003; POPE et al., 2003).

No estudo realizado por Santos, Cunha e Silva (2016), que avaliou as águas do Rio Negro ao longo da Orla de Manaus/AM, constatou impropriedade da água para balneabilidade de acordo com a resolução do CONAMA 274/2000 nas bacias do São Raimundo e Educandos, incluindo a Praia da Ponta Negra (PN). A água destinada à recreação deve estar em conformidade com as regulamentações regulatórias preconizadas pelo Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA).

As intervenções do homem no meio ambiente têm provocado de maneira acelerada o desequilíbrio, a redução ou até mesmo a evasão de ecossistemas, assim o estudo da balneabilidade de uma praia compreende a medida das condições sanitárias. Portanto, a fim de evitar surtos de doenças, a balneabilidade é imprescindível o monitoramento da qualidade da água, pois é parte integrante da gestão ambiental na conservação dos recursos hídricos e política urbana ao assegurar o bem-estar da população do município e a qualidade ambiental (DOS SANTOS et al., 2021).

A qualidade da água é classificada em quatro categorias (excelente, muito boa, satisfatória e imprópria) a ser determinada a partir da quantidade de coliformes fecais, *Escherichia coli* e *Enterococos* detectados em 80% das amostras (BRASIL, 2000). Essa avaliação é de grande importância, pois através dela podemos monitorar a qualidade das águas e principalmente a balneabilidade. Denotando inovações e contribuições significativas para a comunidade de Manaus e para a gestão ambiental em geral, destacam-se:

Monitoramento Detalhado e Localizado: Permitir uma compreensão precisa das condições locais e dos fatores que contribuem para a contaminação da água;

Base Científica para Políticas Públicas: Fornecer dados científicos robustos que podem embasar e orientar políticas públicas e ações de gestão ambiental;

Sensibilização e Educação Ambiental: Identificar e divulgar os níveis de contaminação nas águas recreacionais, contribuir no incentivo de ações comunitárias para preservação e recuperação dos corpos hídricos;

Ferramenta para Gestão e Planejamento Urbano: Gerar informações de utilização pelas autoridades locais ajudando a identificar áreas críticas que necessitam de atenção imediata e investimentos em infraestrutura de saneamento;

Contribuição para a Literatura Científica: A pesquisa adiciona conhecimento e vem servir de referência para estudos futuros e para o desenvolvimento de novas metodologias de monitoramento e avaliação ambiental;

Promoção da Saúde Pública: Ao evidenciar a presença de contaminantes microbiológicos, ressaltar a importância de garantir a qualidade da água, reforçar a necessidade de tratamento adequado de esgoto e de práticas sanitárias corretas.

Em resumo, não somente identificar problemas críticos na qualidade da água do Rio Negro mas também oferecer uma base sólida para a formulação de estratégias de gestão ambiental e de saúde pública, promovendo a sustentabilidade e qualidade de vida na região.

Diante desse contexto, este estudo visou avaliar a balneabilidade da Praia da Ponta Negra, na cidade Manaus-AM, conforme preconizado pela Resolução nº 274/2000 da CONAMA, verificando a qualidade microbiológica da água da praia afim de melhorar o controle ambiental e reduzir os riscos de doenças hídricas para os frequentadores.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. QUALIDADE DA ÁGUA

O acesso à água potável é um direito de todos, e o Estado tem o dever de garantir a sua disponibilidade adotando medidas necessárias para alcançar a plena realização do direito à água. De acordo com a Lei Nacional de Saneamento Básico 11.445/2007, é obrigatório que todo município elabore seu Plano de Saneamento Básico (AUGUSTO et al., 2012).

Situações precárias de saneamento apresentam um aumento de enteropatias, causadas principalmente por bactérias *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Helicobacter pylori*, caracterizando a fragilidade dos serviços de saúde pública (LIN et al., 2013).

Os padrões exigidos na Resolução Ambiental do Conselho Nacional de Meio Ambiente – CONAMA nº 274/2000, baseiam-se em resultados de estudos de países como a Europa e os Estados Unidos. Nossos padrões brasileiros consideram águas marinhas impróprias quando em 80% de um conjunto de amostras obtidas apresentem mais de 800 *Escherichia coli* ou 1000 Coliformes fecais (Termotolerantes) ou 100 *Enterococos* por 100 ml de amostra (BRASIL, 2000).

O Rio Negro possui capacidade de diluir poluentes em grandes quantidades devido ao seu volume de água e apresenta características ácidas. O Índice de Qualidade de Águas – IQA neste rio, evidenciou o mal planejamento urbano da cidade, causados por impactos de deságua, como por exemplo, resíduos sólidos, efluentes industriais e domésticos, e fluviais sem tratamento (BASTOS; SILVA; MIRANDA, 2016).

O IQA apresentou valores baixos, condições não próprias para o uso recreacional da praia da Ponta Negra no período seco, cuja qualidade é variada pela subida e descida das águas do rio Negro, que operam como reguladores na diluição de potenciais contaminantes de coliformes fecais na água (ARCOS; CUNHA, 2022).

2.2. PARÂMETROS DE BALNEABILIDADE

O exame microbiológico da água oferece parâmetros de qualidade voltados à potabilidade e controle de microrganismos de veiculação hídrica a humanos e/ou animais (BETTEGA et al., 2006). No Brasil, bactérias do grupo coliforme e *Escherichia coli* são utilizados como indicadores padrão para a qualidade bacteriológica da água para avaliar o grau de poluição e qualidade sanitária de águas para recreação (ARCOS; CUNHA, 2022).

Os coliformes fecais termotolerantes são do grupo de coliformes totais que estão presentes no intestino e nas fezes de animais de sangue quente. São as fontes mais precisas de contaminação fecal de animais e humanos. O grupo dos coliformes termotolerantes é composto principalmente pela *E. coli*, cuja identificação é empregada um indicador de poluição fecal (CETESB, 2016).

Segundo Bettega et al. (2006), coliformes fecais e termotolerantes são bactérias que podem fermentar ou desenvolver a lactose com produção de gás a 44°C em 24 horas. A avaliação microbiológica da água em busca desses patógenos, tem uma função muito importante devido à variedade de microrganismos patogênicos, em sua maioria de origem fecal.

2.3. BALNEABILIDADE

A balneabilidade é caracterizada como sendo a capacidade de assegurar que em um determinado ponto, a qualidade da água se apresenta adequada para atividades de contato primário, associadas a medidas de recreação e natação. Para os autores, diversas doenças afetam a população e são de origem de má gestão dos recursos hídricos e dos sistemas de saneamento, onde vão desde alergias leves a problemas de morbidade do trato digestivo e respiratórios (BERG; GUERCIO; ULBRICHT, 2013).

Para boas condições de balneabilidade uma maior cobertura de rede de esgotos é exigida. Muitas capitais brasileiras estão localizadas à beira de bacias hidrográficas, tornando o aporte de esgotos domésticos bastante comum em muitos locais, não possuindo infraestrutura de saneamento suficiente para atendê-la a toda a população acarreta más condições de balneabilidade (CETESB, 2016).

3. METODOLOGIA

3.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo analítico, observacional e longitudinal com coletas de dados qualitativos, em amostras de água da Praia da Ponta Negra, localizado na cidade de Manaus-AM.

3.2. COLETA DAS AMOSTRAS E TESTES

As amostras foram coletadas em três pontos (Tabela 1) ao longo da Praia da Ponta Negra, seguindo o fluxo do Rio Negro. Para cada ponto, amostras em duplicatas foram coletadas a cada 2 meses, ao longo de um ano de 2023, totalizando um total de 6 coletas.

Tabela 1. Pontos de monitoramento das coletas de amostras de Águas.

Pontos de Coleta	Características (Localização)	Coordenadas	
		Longitude (X)	Latitude (Y)
Ponto 1	Em frente ao Hotel Suits Park; início da praia e desembocar de grande tubulação de esgoto no Rio Tarumã Açu.	-3064263,00	-60108030,00
Ponto 2	Frente ao anfiteatro da Ponta Negra; maior concentração de banhistas.	-3064695,00	-60102158,00
Ponto 3	Fim da praia da Ponta Negra; ponto de comparação com os demais pontos.	-3066285,00	-60099733,00

As amostras foram coletadas no período da manhã, em frascos de vidro esterilizados, submersos a um metro de profundidade, contra a correnteza para evitar contaminação. Em seguida foram armazenadas em caixas térmicas e transportadas para análise no laboratório do Centro Universitário Do Norte (UniNorte).

O Método dos Tubos Múltiplos (BRASIL, 2013), para pesquisa de coliformes totais e termotolerantes, foram empregados seguindo os protocolos do teste presuntivo e teste confirmativo.

- a) **Teste presuntivo:** As amostras foram submetidas a três diluições diferentes com caldo lactosado e incubadas em estufa bacteriológica a 35°C de 24 a 48 horas. Ao fim das primeiras 24 horas, os tubos foram analisados quanto à presença de fermentação e formação de ar dentro dos tubos de Durhan. Os que não mostraram formação, foram mantidos por mais 24 horas. A leitura dos resultados foi feita no final quanto à presença de fermentação e formação de gás (BRASIL, 2013).
- b) **Teste confirmativo:** os tubos positivos do teste presuntivo, foram transferidos em uma alíquota para os tubos contendo Caldo EC e Caldo Verde Brilhante Bile 2%. Para o Caldo EC foi incubado em banho maria a 45°C de 24 à 48 horas, e o Caldo Verde Brilhante Bile 2%, foi incubado em estufa bacteriológica de 24 à 48 horas. Ao fim do período os tubos foram analisados e observados a fermentação do meio e formação de gás dentro do tubo de Durhan (BRASIL, 2013).

As análises dos resultados obtidos foram comparadas com a Tabela de Número Mais Provável (NMP) para identificação da concentração de colônias de bactérias a cada 100 mL de água de acordo com RE 247/2000/CONAMA.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos das análises microbiológicas realizadas indicaram que independente do ponto de coleta, todas as amostras foram positivas para coliformes totais e *E. coli* (>1600 NMP/100mL) (Quadro 1). Logo, entende-se que há um elevado índice de contaminação nas águas da praia da Ponta Negra em Manaus/AM.

Quadro 1. Resultado da contagem de *Escherichia coli* e coliformes totais dos três pontos de acordo com a coleta a cada 2 meses do ano de 2023.

MO	Caldo	Pontos de coleta	Contagem de colônias em cada coleta realizada em NMP/100mL (média)					
			1	2	3	4	5	6
<i>E. coli</i>	EC	1	>1600	>1600	>1600	>1600	>1600	>1600
		2	350	1600	>1600	>1600	>1600	>1600
		3	280	900	1600	>1600	>1600	>1600
Coliformes Totais	VB	1	500	>1600	>1600	>1600	>1600	>1600
		2	>1600	1600	>1600	>1600	>1600	>1600
		3	1600	1600	1600	>1600	>1600	>1600

EC: Caldo *Escherichia coli*; VB: Caldo Verde Brilhante; MO: microrganismo; Coleta: 1- janeiro; 2- março; 3- maio; 4- julho; 5- setembro; 6- novembro.

Fonte: autoria própria, 2024.

Tais resultados sugerem contaminação fecal severa da água e risco significativo de surtos de doenças transmitidas pela água, sendo então classificada, de acordo com a RE 274/2000/CONAMA, em água imprópria para recreação e balneabilidade. As águas serão consideradas impróprias quando no trecho avaliado apresentar valores acima de 800 *E. coli*/100 mL, presença de resíduos ou despejos, sólidos ou líquidos, capazes de oferecer riscos à saúde ou tornar desagradável a recreação e ainda presença de algas ou outros organismos, até que se comprove que não oferecem riscos à saúde (BRASIL, 2000).

Os resultados das médias duplicatas de cada coleta realizada (Quadro 1) demonstraram aumento de contaminação nos 5 meses consecutivos após a coleta inicial. Pode-se considerar que a sazonalidade foi fator importante, pois no início de 2023 a estação chuvosa reflete uma variação do volume do rio que leva a variação de diluição de poluentes e por isso, os 3 pontos de coletas demonstraram valores diminuídos da contagem do NMP; em contrapartida, com chegada da estação seca (julho-novembro) teve-se menor diluição de poluentes e por isso, aumento da concentração de sujidades e microrganismos. Estas observações corroboram com o estudo de Arcos e Cunha (2022), que identificaram alta densidade de coliforme fecal no período seco na Praia da Ponta Negra, sendo classificada como imprópria para banho, variando de 36 a 2300 NMP, ultrapassando o limiar da legislação de 1000 NMP de coliformes fecais em 20% ou mais.

A região da orla da cidade de Manaus vem sendo impactada com a descarga de esgoto não tratado, que afeta a qualidade da água, e conseqüentemente sua dinâmica química e biológica, a saúde dos organismos aquáticos e da população que dela depende (LAGES et al., 2007; PINTO et al., 2009; SANTOS et al., 2016).

Isso reflete na qualidade da água da praia da Ponta Negra/AM que, por ser um local intensamente frequentado e estar dentro da área urbana, se torna alvo de problemas ambientais de saneamento básico, empobrecimento biológico e expõe a população banhista às doenças de veiculação hídrica.

No Amazonas, em 2022, um estudo identificou a Praia da Lua e do Tupé como próprias para banho, cujos valores de coliformes fecais estão abaixo de 1000 NMP/mL e ao serem comparados com os estudos de microrganismos da Praia da Ponta Negra, evidenciaram uma relação da distância da cidade e qualidade da água (ARCOS, CUNHA, 2022). Neste contexto, a Praia da Ponta Negra por estar localizada na zona urbana é facilmente contaminada.

Por isso, é necessária uma remediação da prefeitura da cidade, um tratamento de esgoto adequado, informes de sensibilização da população sobre os descartes em locais destinados à recreação e informes de balneabilidade das praias do Estado. Para dos Santos et al. (2021) dentre as ações sugeridas, a remoção de efluentes, ou seja, presença de saneamento básico, é atualmente, um dos problemas que mais aflige muitos municípios brasileiros. O autor defende que é de suma importância que se realize inspeções e monitoramento nas áreas balneárias constantemente, haja vista que os dados de sua pesquisa indicaram resultados preocupantes sobre as condições da balneabilidade no rio Ipixuna (Pará).

Além disso, a população deve ser esclarecida sobre os riscos da água contaminada e principalmente sobre situação da contaminação da Praia da Ponta Negra, que neste estudo preliminar mostrou-se imprópria para balneabilidade e necessita de monitoramento ambiental urgente, já que é visível esgotos à céu aberto de efluentes na praia sem tratamento (Figura 1).

Figura 1. Efluentes a céu aberto despejado na Ponta Negra. Ponto 1 de coleta **(a)** e Ponto 2 de coleta **(b)**.



Apesar dos resultados alarmantes e relevantes desta pesquisa, é necessário salientar que se trata de um estudo preliminar bacteriológico cujas coletas não foram feitas preferencialmente em dias de maior afluência do público à praia, e sim em cada início da semana e que a realização do cálculo de desvio-padrão das médias encontradas proveria maior confiabilidade da estatística do trabalho. Além disso, o aprofundamento

do estudo pela diferenciação de coliformes termotolerantes e *E.coli* poderia dar uma melhor visão da bacteriologia da água.

Podemos citar também como alternativa biorremediação que é um método de descontaminação de baixo custo que faz uso de agentes biológicos. O processo abrange a aplicação de microrganismos ou de enzimas sintetizadas para degradar compostos poluentes, podendo ser empregado tanto em solo como em águas, bem como em resíduos industriais ou urbanos (SANTANA et al., 2024).

5. CONCLUSÃO

A qualidade da água na Praia da Ponta Negra, em Manaus, é uma questão de extrema importância que requer atenção urgente e ação coordenada. Verificou-se neste estudo preliminar que água analisada está imprópria para balneabilidade por contaminação significativa por coliformes totais e *E. coli*, com níveis > 1600 NMP/100mL, que excedem a legislação e indicam contaminação fecal, representando um risco grave para a saúde pública e o meio ambiente.

É imperativo que as autoridades locais, juntamente com a comunidade científica, a sociedade civil e outros interessados, trabalhem em conjunto para identificar e eliminar as fontes de contaminação, implementar medidas de prevenção e controle e investir em infraestrutura de saneamento básico. Além disso, é essencial promover a sensibilização e a educação ambiental entre os residentes e visitantes para garantir a sustentabilidade a longo prazo dos recursos hídricos da Praia da Ponta Negra.

REFERÊNCIAS

- [1] ARCOS, A. N.; CUNHA, H. B. DA. Índice de qualidade de água (IQA) e balneabilidade em praias de água doce no rio Negro, Manaus (Amazonas). **Revista Espinhaço**, v. 11, n. 1, p. 1-15, 2022.
- [2] AUGUSTO, L. G. DA S. et al. The global and national context regarding the challenges involved in ensuring adequate access to water for human consumption. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 6, p. 1511-1522, 2012.
- [3] BASTOS, A. S.; SILVA, M. DO S. R.; MIRANDA, S. A. F. **Índices de qualidade das águas do Rio Negro na orla de Manaus**. CONIC. V Congresso de Iniciação do INPA, p. 145-151, 2016.
- [4] BERG, C. H.; GUERCIO, M.; ULBRICHT, V. Indicadores de balneabilidade: a situação brasileira e as recomendações da World Health Organization. International. **Journal of Knowledge Engineering and Management**, v. 2, n. 3, p. 83, 2013.
- [5] BETTEGA, J. M. P. R. et al. Analytical methods for water microbiological control for human consumption. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 30, n. 5, p. 950-954, 2006.
- [6] BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual Prático de Análise de Água**. Brasília: FNS, v.4. 2013.
- [7] BRASIL, Ministério do Meio Ambiente. **Resolução CONAMA nº 274, de 29 de novembro de 2000**. Brasília, 2000.
- [8] CETESB, Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. **Relatório de qualidade das praias no estado de São Paulo**. 2016.
- [9] CUNHA, A. C. et al. Microbiologic water quality in urban and periurban rivers on low Amazon river - study of case: Amapá state alan. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 9, n. 4, p. 322-328, 2004.
- [10] DOS SANTOS, C. L. et al. Aplicação do índice de qualidade da água no rio Ipixuna e avaliação das condições de balneabilidade com a percepção ambiental dos usuários. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4. 2021.

- [11] EFSTRATIOU, M. A. Managing coastal bathing water quality: the contribution of microbiology and epidemiology. **Marine Pollution Bulletin**, v. 42, n. 6, p. 425–432, 2001.
- [12] LAGES, A. D. S., SILVA, M. S. R., PINTO, A. G. N. **Avaliação da pressão poluidora sobre a hidroquímica do rio Negro, orla de Manaus**. XVI Jornada de Iniciação Científica PIBIC CNPq/FAPEAM/INPA (Anais), p. 429-430, 2007.
- [13] LIN, A. et al. Household environmental conditions are associated with enteropathy and impaired growth in rural Bangladesh. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, n. 1, p. 130–137, 2013.
- [14] OLIVEIRA, M. A.; MARTINS, L. Análise microbiológica da água das praias de Arembepe e Guarajuba. **Candombá – Revista Virtual**, n. V.8, n.1, p. 19–25, 2007.
- [15] PINTO, A. G. N et al. Efeitos da ação antrópica sobre a hidrogeoquímica do rio Negro na orla de Manaus/AM. **Acta Amazonica**, v. 39, p. 627-638, 2020.
- [16] POND, K. **Water recreation and disease plausibility of associated infections: acute effects, sequelae and mortality**. 1. ed. [s.l.] World Health Organization, 2005.
- [17] POPE, M. L. et al. Assessment of the effects of holding time and temperature on escherichia coli densities in surface water samples. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 69, n. 10, p. 6201–6207, 2003.
- [18] SANTANA, T. G. et al. Baía de Todos-os-Santos, Capital da Amazônia Azul–Um Estudo Patentário Sobre Biorremediação. **Cadernos de Prospecção**, v. 17, n. 1, p. 207-224. 2024.
- [19] SANTOS, B. B.; CUNHA, H. B.; SILVA, M. DO S. R. **Avaliação dos coliformes nas águas do Rio Negro, balneários ao Longo da Orla de Manaus/AM**. V Congresso de Iniciação Científica do INPA, 2016.
- [20] SILVEIRA, C. A. et al. Microbiological analysis of Bacacheri river water, Curitiba (PR), Brazil. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 23, n. 5, p. 933–938, 2018.
- [21] SOUZA, N. P. et al. Como compatibilizar conservação, desenvolvimento e turismo: a experiência do Baixo Rio Negro, Amazonas. **Revista Brasileira de Ecoturismo**, n. 2, p. 173–190, 2010.
- [22] WHO. **Guidelines for safe recreational water environments**. 1. ed. Geneva: WHO Library Cataloguing, 2003.

Capítulo 6

Utilização de lipossomas no tratamento do câncer de mama: uma revisão integrativa

Yarissa Moreira da Silva Amorim

Jandy Lopes de Souza

Felipe Almeida da Costa

Tallita Marques Machado

Resumo: Os avanços tecnológicos das últimas décadas têm levado ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas na medicina em uma escala molecular nanométrica, resultando no surgimento de novas terapias, como a nanoterapia. O uso de nanopartículas apresenta oportunidades significativas, mas também desafios consideráveis para sua aplicação em seres humanos, exigindo uma compreensão detalhada da biocompatibilidade e da farmacocinética das moléculas. No contexto do câncer, as nanopartículas são utilizadas de forma ativa, com ligantes ou anticorpos em suas superfícies que se ligam a células específicas, e de forma passiva, acumulando-se nos tecidos tumorais devido às amplas fenestrações dos endotélios tumorais. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo abordar as principais propriedades e aplicações dos lipossomas no tratamento do câncer de mama, evidenciando suas vantagens e desvantagens quanto ao seu uso. Para atingir este objetivo, realizou-se uma revisão integrativa da literatura, selecionando artigos que abordassem sobre a utilização de lipossomas no câncer de mama publicados no período de junho de 2017 a dezembro de 2023 nos bancos de dados PubMed e SciELO. Foram analisados 10 artigos que permitiram observar que os fármacos no modelo de lipossomas apresentaram eficácia significativa no tratamento do câncer de mama, proporcionando uma liberação controlada e direcionada dos fármacos, melhorando a estabilidade e diminuindo a toxicidade dos mesmos. Assim, pode-se concluir que os lipossomas são abordagens tecnológicas que permitem melhorar os efeitos dos medicamentos no tratamento do câncer, porém são abordagens que ainda necessitam de mais estudos para que se possa caracterizar sua segurança a longo prazo.

Palavras-chave: Nanotecnologia, Lipossomas, Tecnologia farmacêutica, Câncer de mama.

1. INTRODUÇÃO

A nanotecnologia farmacêutica envolve o desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas em escala nanométrica, que podem variar de 1 a 100 nanômetros. Esses sistemas têm recursos que permitem a liberação controlada do fármaco, possibilitando sua entrega em um receptor específico e mantendo as concentrações plasmáticas constantes ao longo de um período controlado (BEZERRA, 2022).

Os sistemas de liberação de nanofármacos representam uma abordagem inovadora para administrar medicamentos no tratamento de diversas doenças, apresentando várias vantagens em relação aos métodos convencionais. A manipulação em escala nanométrica possibilita a entrega direcionada e específica do fármaco no local alvo, além disso, podem ser obtidas por uma grande variedade de materiais, incluindo metais, lipídios, proteínas, lipossomas e polímeros, podendo ser empregadas no tratamento de diversas patologias, como por exemplo o câncer (LOPES, 2019)

O câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo, no qual apresenta a capacidade de ter o desenvolvimento rápido de células anormais, que crescem além de seus limites usuais e que podem invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos. (CARVALHO et al, 2022). Entre as mulheres, a neoplasia maligna de mama é responsável por cerca de 20% da incidência de câncer e por 14% do total de mortes associadas às neoplasias. É o segundo câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. Sua incidência tem aumentado a cada ano, leva-se em consideração que esse aumento ocorre concomitantemente com o aumento da industrialização e da urbanização (DE CESARO et al, 2019).

A neoplasia de mama é conhecida por apresentar diversos subtipos moleculares que são fenotipicamente distintos, requerendo tratamentos específicos. Por exemplo, a terapia endócrina e a quimioterapia conservadora são capazes de suprimir a proliferação celular e, conseqüentemente, reduzir a progressão da doença e a formação de metástases. No entanto, esses tratamentos também afetam células saudáveis com alto potencial mitótico, como as células do folículo piloso, resultando em efeitos adversos significativos (RIBEIRO, 2021).

Constata-se a utilização de algumas abordagens terapêuticas do câncer de mama com o uso de nanocarreadores e nanopartículas, como nanopolímeros sintéticos que aumentam a eficácia do tratamento dos subtipos do câncer de mama multirresistentes às terapias citotóxicas tradicionais. Evidencia-se que, apesar dos significativos avanços, há ainda escassez de terapias nanomoleculares para a maioria dos subtipos de neoplasias de mama (PILLAI et al, 2020).

A otimização da formulação e fabricação de um nanomaterial é essencial para superar os desafios associados à nanotecnologia em terapias farmacológicas. Da Silva e colaboradores (2022) caracterizam os lipossomas pela sua composição anfifílica, que possibilita a encapsulação de moléculas tanto hidrofílicas quanto lipofílicas. Suas cabeças hidrofílicas se orientam para o meio aquoso, enquanto as caudas hidrofóbicas formam a região interna da membrana. Essa propriedade única dos lipossomas lhes confere a capacidade de melhorar o transporte através da membrana plasmática permitindo uma liberação controlada do fármaco ao longo do tempo.

A partir do exposto, este trabalho teve como objetivo analisar os benefícios da utilização de lipossomas como estratégia de melhoramento na produção de medicamentos para o tratamento do câncer de mama, contribuindo assim para o estudo

da arte a respeito do emprego da nanotecnologia no desenvolvimento de terapias mais eficazes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. NANOTECNOLOGIA

A utilização de nanotecnologia na área farmacêutica oferece diversas vantagens, tais como a resistência dos fármacos à biodegradação precoce no organismo, o que contribui para a estabilidade dos níveis plasmáticos em concentrações ideais, aprimorando assim a eficácia terapêutica. Além disso, o uso de nanocarreadores menos suscetíveis a variações de pH ou temperatura proporciona uma liberação controlada dos medicamentos, reduzindo a toxicidade relacionada às flutuações na concentração plasmática e melhorando a farmacoterapia (SILVA, 2019).

De acordo com Silva e colaboradores (2020) as descobertas desta nova área foram ganhando espaço e hoje, por ser uma tecnologia emergente, a nanotecnologia está gerando altas expectativas, já que possui capacidade de resolver grandes problemas e revolucionar diversas áreas e aplicações já disponíveis no mercado mundial. Mais precisamente, a nanotecnologia é uma inovação indispensável na medicina, devido a seus materiais nanométricos serem capazes de chegar em lugares onde nenhum objeto ou tecnologia chegou antes, como em tecidos e membranas, o que proporciona evoluções constantes.

Pesquisas nessa área têm demonstrado que biomateriais nanométricos, podem ser projetados para imitar a estrutura e as propriedades dos tecidos naturais. Resultados de estudos têm revelado que esses materiais oferecem uma superfície de alto contato e uma arquitetura tridimensional que é altamente compatível com as células, promovendo a adesão celular, a proliferação e a diferenciação. Resultados significativos têm sido alcançados ao explorar a capacidade única desses materiais de interagir com células e tecidos em uma escala molecular, permitindo a criação de ambientes propícios para a regeneração e o crescimento celular (SANTOS et al, 2017).

2.2. LIPOSSOMAS

Os lipossomas são vesículas esféricas compostas por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas, nas quais as cabeças hidrofílicas se orientam em direção ao meio aquoso e as caudas hidrofóbicas constituem a região interna da membrana. Devido às propriedades tensoativas dos fosfolipídios, os lipossomas também são capazes de penetrar através da camada de muco, obtendo assim acesso e proximidade com as bactérias (SANTOS, 2023).

A classificação dos lipossomas pode ser de acordo com o método de preparação, tamanho e número de bicamadas lipídicas que possuem. Desta forma, existem três principais tipos de lipossomas com base no tamanho, que são: Vesículas Multilamelares (MLV), que possuem diâmetro superior a 400 nm e são facilmente preparadas com equipamentos mínimos, porém têm baixa capacidade de encapsulação; Vesículas Unilamelares Grandes (LUV), que possuem diâmetro superior a 100 nm e apresentam alta capacidade de encapsulação de ativos hidrossolúveis; Vesículas Unilamelares Pequenas (SUV), que possuem diâmetro entre 20 e 50 nm e apresentam uma população relativamente homogênea. Esta classificação é útil para determinar as características e

aplicabilidades específicas de cada tipo de lipossoma na liberação de fármacos e outras aplicações biomédicas (ANDRADE, 2022).

Os lipossomas podem ser classificados quanto à sua composição em diferentes tipos, os lipossomas convencionais (Primeira Geração), compostos principalmente por fosfolipídios e colesterol, podendo ser neutros ou carregados negativamente. Apresentam curto tempo de circulação plasmática devido à falta de modificações em sua superfície. Os lipossomas com longo tempo de circulação plasmática (Segunda Geração ou Lipossomas Estabilizados Estericamente) foram desenvolvidos para superar a desvantagem dos convencionais, apresentam substâncias hidrofílicas em sua superfície para aumentar o tempo em circulação (BELTRÁN-GRACIA, 2019). Existem também os lipossomas catiônicos que contêm lipídeos catiônicos, como o 1,2-dioleoil-3-dimetilamônio-propano (DODAP), que são utilizados como transportadores de material genético e possuem afinidade com o endotélio vascular e locais inflamados, sendo aplicáveis em diferentes áreas da oncologia. Por fim os lipossomas direcionados, possuem ligantes de reconhecimento em sua superfície, como anticorpos, peptídeos, polissacarídeos ou proteínas virais, para direcionar seletivamente o fármaco encapsulado para o local alvo, aumentando sua eficácia, sendo essa capacidade de direcionamento seletivo, útil em aplicações como imunolipossomas (DE FREITAS, 2020).

3. METODOLOGIA

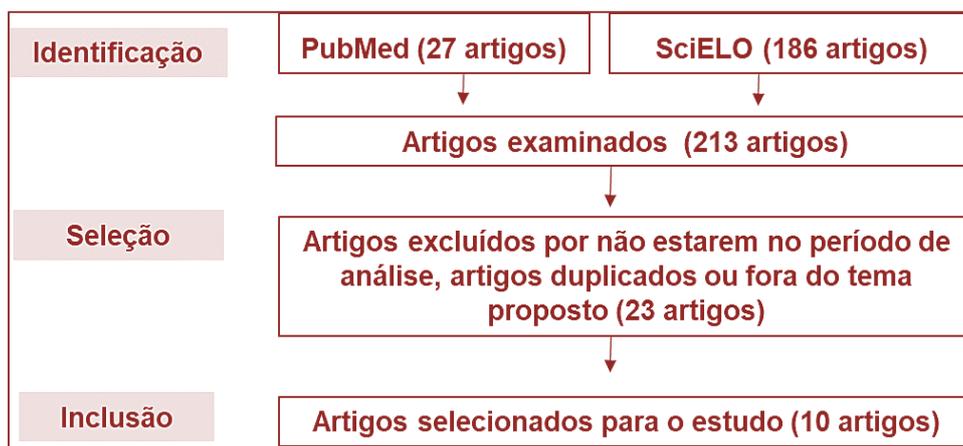
Trata-se de um estudo observacional retrospectivo da literatura do tipo revisão integrativa, que teve como tema central “A utilização de lipossomas no tratamento do câncer de mama”. Os dados foram levantados por meio de consulta na plataforma PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), onde foram utilizados os seguintes descritores: nanotecnologia, lipossomas, fármacos, câncer de mama e os operadores booleanos and e or.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados no período de maio de 2017 a dezembro de 2023, no idioma português e inglês, e que abordassem a utilização de lipossomas no tratamento do câncer de mama, bem como sua comprovação em ensaios in vitro ou in vivo. Os critérios de exclusão foram estudos que não apresentassem nenhuma correlação da aplicação de lipossomas no tratamento do câncer de mama, bem como, publicações duplicadas; estudos publicados antes de 2017.

Os artigos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir informações obtidas que correspondem especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão. Em seguida, os dados foram tabulados em formato de planilha no Excel, em qual se incluíram: o nome dos autores, ano de publicação, título do artigo e objetivo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos artigos pesquisados (Figura 1), foram selecionados 10 artigos para compor esta revisão (Quadro 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos utilizados neste estudo.**Quadro 1.** Artigos selecionados para a revisão sistemática do estudo sobre a utilização de Lipossomas no tratamento do câncer de mama.

Autor	Título do Artigo	Objetivo
LIU, et al. (2019)	Effective co-encapsulation of doxorubicin and irinotecan for synergistic therapy using liposomes prepared with triethylammonium sucrose octasulfate as drug trapping agent	Investigar a eficácia da coencapsulação de doxorubicina e irinotecano para terapia sinérgica, utilizando lipossomas preparados com octassulfato de sacarose de trietilamônio como agente de aprisionamento de drogas.
ALRBYAWI, et al. (2022)	Cardiolipin for Enhanced Cellular Uptake and Cytotoxicity of Thermosensitive Liposome-Encapsulated Daunorubicin toward Breast Cancer Cell Lines	Investigar o uso da cardioplipina para melhorar a captação celular e a citotoxicidade da daunorrubicina encapsulada em lipossomas termosensíveis contra células cancerígenas da mama.
DUARTE, et al. (2023)	Co-encapsulation of simvastatin and doxorubicin into pH-sensitive liposomes enhances antitumoral activity in breast cancer cell lines	Avaliar como a coencapsulação de simvastatina e doxorubicina em lipossomas sensíveis ao pH poderia aumentar a atividade antitumoral em linhagens celulares de câncer de mama.
FEUSER, et al. (2021)	Co-encapsulation of sodium diethyldithiocarbamate (DETC) and zinc phthalocyanine (ZnPc) in liposomes promotes increases phototoxic activity against (MDA-MB 231) human breast cancer cells	Avaliar como a coencapsulação de dietilditiocarbamato de sódio (DETC) e ftalocianina de zinco (ZnPc) em lipossomas poderia aumentar a atividade fototóxica contra células do câncer de mama
NOVAIS, et al. (2021)	Liposomes co-encapsulating doxorubicin and glucoevatromonoside derivative induce synergic cytotoxic response against breast cancer cell lines.	Avaliar a coencapsulação de doxorubicina e derivado de glucoevatromonosídeo em lipossomas, avaliando se a combinação poderia induzir uma resposta citotóxica sinérgica contra linhagens de células cancerígenas.
JOSÉ, et al. (2019)	Temperature-sensitive liposomes for co-delivery of tamoxifen and imatinib for synergistic breast cancer treatment.	Desenvolver lipossomas sensíveis à temperatura para a coentrega de tamoxifeno e imatinibe para o tratamento sinérgico do câncer de mama.
SHUKLA, et al. (2019)	Metformin-encapsulated liposome delivery system: an effective treatment approach against breast cancer.	Investigar se a encapsulação da metformina em lipossomas poderia melhorar a eficácia do tratamento contra o câncer de mama, aproveitando as propriedades antitumorais da metformina e os benefícios da entrega direcionada pelos lipossomas.

Quadro 1. Artigos selecionados para a revisão sistemática do estudo sobre a utilização de Lipossomas no tratamento do câncer de mama. (continuação)

Autor	Título do Artigo	Objetivo
ODEH, et al. (2019)	Co-encapsulation of thymoquinone with docetaxel enhances the encapsulation efficiency into PEGylated liposomes and the chemosensitivity of MCF7 breast cancer cells to docetaxel.	Avaliar os efeitos da coencapsulação de timoquinona (TQ) com docetaxel (DTX) em lipossomas PEGilados na eficiência de encapsulação e na sensibilidade das células do câncer de mama. Investigar se a coencapsulação melhoraria a eficácia terapêutica do DTX, reduzindo a resistência das células cancerígenas ao tratamento e aumentando a eficiência do fármaco em inibir o crescimento celular.
LUJAN, et al. (2019)	Synthesis and characterization of nanometer-sized liposomes for encapsulation and microRNA transfer to breast cancer cells.	Sintetizar lipossomas e caracterizá-los quanto às suas propriedades físico-químicas, a fim de desenvolver um sistema de liberação eficiente e seguro para microRNA.
NANDI, et al. (2021)	An in vitro evaluation of antitumor activity of sirolimus-encapsulated liposomes in breast cancer cells.	Avaliar a atividade antitumoral de lipossomas encapsulados com sirolimo em células de câncer de mama, especificamente as células MCF-7.

No estudo realizado por Lujan et al. (2019), examinaram a eficácia de encapsulação de RNA durante a produção inicial dos lipossomas, constatando taxas de encapsulação de 98% para microlipossomas e 96% para nanolipossomas. Todavia, mesmo após o processo de liofilização e reconstituição, as taxas de encapsulação permaneceram elevadas, com 94,6% para microlipossomas e 83,4% para nanolipossomas. Isso sugere que os lipossomas mantiveram sua capacidade de encapsular RNA de forma eficaz, mesmo após passarem pelo processo de liofilização.

O estudo conduzido por José et al. (2018) demonstrou que os lipossomas preparados tinham tamanho médio de partícula inferior a 200 nm após a extrusão, o que os torna adequados para potencial aplicação terapêutica. No entanto, após 24 horas de armazenamento a 2-8 °C, os lipossomas contendo certos agentes surfactantes apresentaram aumento significativo no tamanho das partículas, enquanto aqueles contendo sorbitano monooleato permaneceram estáveis. A eficiência de encapsulação do tamoxifeno foi superior a 90% em todas as formulações testadas, enquanto a eficiência de encapsulação do imatinibe cresceu com o aumento da proporção do fármaco em relação ao lipídeo. A liberação in vitro dos fármacos dos lipossomas foi estudada em diferentes temperaturas, demonstrando uma liberação significativamente maior a 40 °C, acima da temperatura de transição de fase dos lipossomas.

Aplicação de lipossomas não tem só melhorado as características físico-químicas dos medicamentos, como também tem se observado melhora na eficácia, como visto na utilização de lipossomas contendo doxorrubicina (DOX) e irinotecano (IRI) na terapia do câncer de mama, com foco no tratamento da linha celular 4T-1, onde os fármacos em estrutura de lipossoma exerceram um efeito citotóxico dependente da concentração com Concentração Mínima Inibitória de 50% (CI50) de aproximadamente três a cinco vezes maior do que as formas livres dos fármacos, sendo esta característica atribuída a liberação lenta dos fármacos dos lipossomas, sugerindo que os fármacos livres liberados são os responsáveis pela atividade antitumoral, fato este que pode ser associado aos lipossomas co-carregados (LIU et al., 2019).

A técnica de carregamento remoto permitiu essa alta eficiência, com a daunorrubicina (DNR) sendo encapsulada por meio de um gradiente de sulfato de amônio

através da bicamada lipossomal. Este método é crucial para alcançar uma alta eficiência de encapsulação para bases fracas como a DNR, pois sem um gradiente de pH, a DNR não seria eficientemente encapsulada na fase aquosa do lipossoma. A análise das características físico-químicas das formulações mostrou que as partículas tinham um tamanho médio de cerca de 115 nm, com um índice de polidispersão baixo e um potencial zeta negativo. Esses valores indicam que as formulações foram uniformes e estáveis, características essenciais para a entrega eficaz do fármaco, feito este observado na sua ação citotóxica que foi maior contra as células de câncer de mama MDA-MB-231 em comparação com a DNR livre (ALRBYAWI et al., 2019).

Duarte et al. (2023) desenvolveu lipossomas sensíveis ao pH, coencapsulando sinvastatina (SIM) e DOX para tratar câncer de mama. A combinação de DOX e SIM na proporção 2:1 mostrou efeitos sinérgicos contra células de câncer de mama MDA-MB-231, com maior citotoxicidade que tratamentos isolados ou outras proporções. As formulações também foram mais citotóxicas e induziram senescência e apoptose nas células MDA-MB-231 em comparação com os fármacos livres. SIM reduziu significativamente a migração celular em comparação com DOX nas células MDA-MB-231 e MCF-7, com as formulações lipossomais mostrando inibição aprimorada da migração celular em comparação com os fármacos livres.

No estudo de Feuser et al. (2021), a coencapsulação de DETC e ZnPc em lipossomas foi realizada com sucesso, apresentando uma eficiência de encapsulação superior a 85% para ambas os fármacos, os quais mostraram excelente proteção contra os efeitos tóxicos dos fármacos livres em células NIH3T3 e eritrócitos humanos. Além disso, os lipossomas aumentaram a eficácia fototóxica em células MDA-MB 231, induzindo a morte celular de forma dependente da concentração quando expostas à luz visível. Os resultados também mostraram que a coencapsulação reduziu os efeitos citotóxicos dos fármacos em células não tumorais, enquanto aumentou sua eficácia contra células de câncer de mama. Esse efeito foi atribuído à inibição das enzimas antioxidantes SOD e GSH pelo DETC, levando a um aumento na produção de ROS e, conseqüentemente, à morte celular.

Novais et al. (2021) desenvolveram uma formulação lipossomal contendo digoxina (GEVPG) e doxorubicina (DOX) para o tratamento do câncer de mama. Os lipossomas, com uma proporção molar de 1:1, exibiram um diâmetro médio de $193,9 \pm 9,3$ nm e mantiveram uma boa estabilidade ao longo de 90 dias a 4°C. Enquanto a liberação de GEVPG foi limitada tanto em pH 7,4 quanto em 5,0, a DOX mostrou uma liberação de $43,5 \pm 17,0$ % em pH 5,0 após 24 horas. Notavelmente, a formulação 1:1 demonstrou um efeito sinérgico nas células MDA-MB-231 e uma seletividade marcante contra células tumorais, além de induzir um arresto significativo na fase G2/M do ciclo celular. A internalização eficiente das nanopartículas lipossomais nas células foi evidenciada pela presença de fluorescência de DOX no núcleo celular. Quanto à apoptose e necrose, o tratamento com DOX livre e SpHL-DOX mostrou um maior aumento nas vias apoptóticas, enquanto os tratamentos contendo GEVPG mostraram menor indução das vias de apoptose e necrose.

A utilização da metformina (Met) lipossomal apresentou-se como uma estratégia interessante, visto que apresentou uma maior atividade anticancerígena em células de câncer de mama do que a metformina livre. Isso pode ser atribuído à capacidade dos lipossomas de aumentar a absorção intracelular do fármaco. Além disso, a Met encapsulada em lipossomas demonstrou ser eficaz na inibição da migração celular e na formação de colônias, sugerindo um efeito inibitório sobre a metástase. Em nível molecular, a Metformina atua aumentando a atividade da caspase-3, levando à apoptose das células cancerígenas. O estudo também mostrou que a Met encapsulada em

lipossomas aumentou a atividade da caspase-3 em comparação com a Met livre, indicando um maior potencial de indução da apoptose (SHUKLA et al., 2019).

O estudo conduzido por Odeh et al. (2019) investigou o impacto do tratamento com docetaxel (DT) e timoquinona (TQ) na linha celular de câncer de mama MCF7, tanto individualmente quanto em combinação. A encapsulação do DT em lipossomas mostrou-se particularmente eficaz na presença de TQ, especialmente em uma concentração ótima de 5 mg de TQ. Além disso, a coencapsulação destes fármacos em lipossomas melhorou a estabilidade dessas nanopartículas, possivelmente reforçando a integridade da membrana lipossomal. Estes resultados sugerem que a combinação de DT e TQ em lipossomas pode representar uma estratégia promissora para o tratamento do câncer de mama, potencialmente ampliando a eficácia terapêutica e minimizando os efeitos colaterais associados aos fármacos.

Nandi et al. (2021) compararam formulações lipossomais de sirolimo convencionais e Stealth. Os lipossomas Stealth mostraram uma eficiência de encapsulação significativamente maior devido à presença de MPEG 2000 na formulação, porém, os lipossomas convencionais liberaram o medicamento em uma taxa mais alta do que os Stealth, devido à PEGilação. Além disso, os lipossomas convencionais carregados com sirolimo exibiram maior atividade antiproliferativa, relacionada à composição lipídica. Os lipossomas Stealth carregados com sirolimo mostraram potencial para o tratamento do câncer devido à liberação controlada do medicamento e possíveis benefícios terapêuticos. Essas descobertas são importantes para o desenvolvimento de novas estratégias de entrega de medicamentos contra o câncer.

5. CONCLUSÃO

A nanotecnologia farmacêutica demonstrou ser uma ferramenta promissora no tratamento do câncer de mama, oferecendo estratégias inovadoras para melhorar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais.

Estratégias de encapsulamento lipossomal revelou resultados promissores, demonstrando o seu potencial terapêutico para aumentar a atividade antitumoral e reduzir a toxicidade dos tratamentos. Embora promissores, são necessários mais estudos clínicos para avaliar a eficácia e a aplicabilidade dessas estratégias em larga escala.

REFERÊNCIAS

- [1] ALRBYAWI, H. *et al.* Cardiolipin for Enhanced Cellular Uptake and Cytotoxicity of Thermosensitive Liposome-Encapsulated Daunorubicin toward Breast Cancer Cell Lines. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11763, 2022.
- [2] ANDRADE, J. Dos S. De. *et al.* Revisão Sistemática Sobre Nanopartículas Carreadoras De Fármacos: Lipossomos, Uma Ferramenta Em Ascensão No Tratamento Do Câncer De Mama. **Revista Brasileira De Revisão De Saúde**, V. 2, P. 5790–5805, 2022.
- [3] BEZERRA, T. P. W. *et al.* A nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de fármacos: revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, 2022.
- [4] BELTRÁN-GRACIA, E. *et al.* Nanomedicine review: Clinical developments in liposomal applications. **Cancer Nanotechnology**, v. 10, n. 1, p. 1-40, 2019.
- [5] DA SILVA NEVES, K. J. *et al.* Sistemas de entrega de drogas baseados em nanotecnologia: nanopartículas poliméricas para tratamento de câncer. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 24770-24787, 2022.

- [6] CARVALHO, J. F. C et al. Revisão Sistemática Sobre Nanopartículas Carreadoras De Fármacos: Lipossomos, Uma Ferramenta Em Ascensão No Tratamento Do Câncer De Mama. **Revista Brasileira De Revisão De Saúde**, V. 2, P. 5790–5805, 2022.
- [7] DE CESARO, B. C.; VASCONCELLOS, V. P. C.; SCOLA, B. T. Heterogeneidade nas diretrizes do câncer de mama: Ministério da Saúde e Secretarias Municipais de Saúde. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 21, n. 1, p. 22-27, 2019.
- [8] DE FREITAS, C. F. et al. Lipossomos De Longa-Circulação Como Estratégia Promissora Para O Transporte E Biodisponibilização De Fármacos No Tratamento Do Câncer. **Uningá Review**, V. 35, P. Erur3400-Erur3400, 2020.
- [9] DUARTE, J. A. et al. Co-encapsulation of simvastatin and doxorubicin into pH-sensitive liposomes enhances antitumoral activity in breast cancer cell lines. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2, p. 369, 2023.
- [10] FEUSER, P. E. et al. Co-encapsulation of sodium diethyldithiocarbamate (DETC) and zinc phthalocyanine (ZnPc) in liposomes promotes increases phototoxic activity against (MDA-MB 231) human breast cancer cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 197, p. 111434, 2021.
- [11] SANTOS, J. Dos. et al. Aplicações da nanotecnologia na medicina. **Eticencontro de iniciação científica**, v. 13, n. 13, 2017.
- [12] JOSE, A. *et al.* Temperature-sensitive liposomes for co-delivery of tamoxifen and imatinib for synergistic breast cancer treatment. **Journal Of Liposome Research**, v. 29, n. 2, p. 153-162, 2018.
- [13] LIU, J. et al. Effective co-encapsulation of doxorubicin and irinotecan for synergistic therapy using liposomes prepared with triethylammonium sucrose octasulfate as drug trapping agent. **International journal of pharmaceutics**, v. 557, p. 264-272, 2019.
- [14] LOPES, J. C.; TORRES, M. L. P. Utilização de nanopartículas no tratamento do câncer: aspectos gerais, mecanismos de ação antineoplásicos e aplicabilidades tumorais. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 4, 2019.
- [15] LUJAN, H. et al. Synthesis and characterization of nanometer-sized liposomes for encapsulation and microRNA transfer to breast cancer cells. **International Journal Of Nanomedicine**, v. 14, p. 5159-5173, 2019.
- [16] NANDI, U.; ONYESOM, I.; DOUROUMIS, D. An in vitro evaluation of antitumor activity of sirolimus-encapsulated liposomes in breast cancer cells. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 73, n. 3, p. 300-309, 2021.
- [17] NOVAIS, M. V. M. et al. Liposomes co-encapsulating doxorubicin and glucoevatromonoside derivative induce synergic cytotoxic response against breast cancer cell lines. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 136, p. 111123, 2021.
- [18] ODEH, F. et al. Co-encapsulation of thymoquinone with docetaxel enhances the encapsulation efficiency into PEGylated liposomes and the chemosensitivity of MCF7 breast cancer cells to docetaxel. **Heliyon**, v. 5, n. 11, 2019.
- [19] PILLAI, S. C. et al. BioPerine Encapsulated Nanoformulation for Overcoming Drug-Resistant Breast Cancers. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences** 15 (2020) 701–712.
- [20] RIBEIRO, V. A. G. et al. Ação direcionada de drogas antitumorais à base de nanocarreadores no tratamento do câncer de mama. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 6, p. 27764-27768, 2021.
- [21] SANTOS, K. T. et al. Técnicas de aerossolização de lipossomos para o tratamento de doenças pulmonares obstrutivas, restritivas e infecciosas: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 1, 2023.
- [22] SHUKLA, S. K. et al. Metformin-encapsulated liposome delivery system: an effective treatment approach against breast cancer. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 11, p. 559, 2019.
- [23] SILVA, L. A. da. A nanotecnologia e suas aplicações na indústria farmacêutica: uma revisão. 2019. 36 f. Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação (Bacharel em Farmácia) - Câmpus Central - Sede: Anápolis - CET - **Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, GO**, 2019.
- [24] SILVA, T. De P.; PINTO, G. S.. Nanotecnologia e sua Influência na Evolução da Medicina. **Revista Interface Tecnológica**, v. 17, n. 2, p. 269-280, 2020.

Capítulo 7

Atenção farmacêutica no Serviço de Assistência Especializada (SAE) em HIV/AIDS no âmbito da saúde pública

Rosa Maria Serrão de Castro

Rariton Martins Seabra

Millena Oliveira da Cunha

Thaís da Cunha Gomes

Rodrigo Queiroz de Lima

Resumo: O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma infecção sexualmente transmissível (IST) em humanos com uma ampla gama de manifestações clínicas. O HIV e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) que o acompanha espalharam-se rapidamente por todo o mundo desde a sua descoberta no início da década de 1980. Nesse sentido, este estudo objetivou realizar uma revisão sobre atenção farmacêutica no serviço de assistência especializada (SAE) em HIV/Aids no âmbito da saúde pública. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa da literatura através das bases selecionadas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature and Retrieval System onLine (MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). A busca foi determinada pela associação de três descritores controlados (“HIV/Aids”, “Atenção Farmacêutica” e “Serviço de Assistência Especializada-SAE”), de acordo com o Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). A partir dos resultados obtidos, é crucial que as políticas de saúde, como a PNAF, continuem a ser implementadas e fortalecidas para garantir uma assistência farmacêutica eficaz no SAE em HIV/Aids, abordando não apenas a disponibilidade de medicamentos, mas também a promoção da saúde e a prevenção da transmissão do vírus.

Palavras-chave: HIV/Aids, Atenção Farmacêutica, Atenção Farmacêutica no HIV/Aids, Serviço de Assistência Especializada-SAE.

1. INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma infecção sexualmente transmissível (IST) em humanos com uma ampla gama de manifestações clínicas. O HIV e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) que o acompanha espalharam-se rapidamente por todo o mundo desde a sua descoberta no início da década de 1980 e continuam a ser os mais graves desafios globais de saúde e desenvolvimento (ABIODUN *et al.*, 2023).

O HIV é um Lentivírus, RNA positivo com fita simples, pertencente à família *Retroviridae*, possui dois subtipos, HIV-1 e HIV-2. O HIV tipo 2 é uma variante do vírus da imunodeficiência humana, menos comum e menos virulenta que o HIV tipo 1, predominando principalmente na África Ocidental. O subtipo HIV-1 está relacionado à patogênese e progressão da AIDS. O nível total de RNA do HIV-1 é um preditor significativo de progressão para AIDS. HIV infecta células T do Cluster de Diferenciação 4 positivas (CD4+) humanas e danifica o sistema de defesa imunológica do indivíduo (PENG *et al.*, 2023).

Na infecção, o HIV requer a presença do receptor CD4 e do co-receptor do receptor de quimiocina CC tipo 5 (CCR5) ou do receptor de quimiocina CXC tipo 4 (CXCR4) na célula hospedeira. A infecção termina com a morte da célula hospedeira; assim, a infecção invariavelmente leva à depleção de linfócitos T CD4+, levando ao estágio da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (KIRABO, 2023).

Os dados epidemiológicos do ano de 2022 demonstram que havia cerca de 39 milhões de pessoas vivendo com o HIV no mundo, sendo que 1,3 milhão de pessoas foram recém-infectadas pelo vírus; Aproximadamente 630 mil pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS neste ano. No Brasil, entre os anos de 2007 a 2022, foram anunciados ao SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) 434.803 ocorrências de infecção pelo HIV (UNAIDS, 2022).

O sistema público de saúde desempenha função primordial, por meio do Sistema único de Saúde (SUS), no acompanhamento de Pessoas Vivendo com HIV/Aids (PVHA), oferecido por meio dos serviços de média complexidade inseridos na atenção secundária, que concedem auxílio através do serviço de assistência especializada (SAE) em HIV/AIDS, que são atendimentos de caráter ambulatorial, possibilitando monitoramento e aconselhamento pela equipe multiprofissional. O Brasil atualmente conta com o maior e mais completo programa de tratamento da infecção pelo HIV (LEMOS; NUNES; SILVEIRA, 2020).

O SAE é uma unidade assistencial que possui como principal característica a prestação de atendimento exclusivo a PVHA, e Hepatites virais, estando inseridos em diversos setores como: ambulatorios e hospitais. O objetivo do SAE é possibilitar um vínculo do paciente com a equipe multidisciplinar que o compõe e se responsabilizará em prestar atendimento ao usuário durante o período de seu tratamento, concedendo atendimento médico com efetividade, além de oferecer assistência farmacêutica e psicossocial (MACHADO; SILVEIRA; OLIVEIRA, 2022).

A atenção farmacêutica é composta por atividades do farmacêutico para nortear e assistir esse paciente em relação a posologia, cuidados de armazenamento dos medicamentos em uso, orientação sobre o uso adequado e racional dos medicamentos, promoção das boas práticas de dispensação, assim como a adesão ao tratamento, sendo indispensável o acolhimento que gera um vínculo entre paciente e profissional,

prevenindo abandonos do tratamento. O Farmacêutico realiza por fim um trabalho de educação em saúde, fundamental no tratamento de qualidade dos pacientes (SILVA; VITORINO; MARQUEZ, 2022).

A integração da Atenção Farmacêutica dentro da SAE é crucial por várias razões, especialmente quando se trata de condições de saúde específicas que exigem um cuidado mais especializado, como as relacionadas a doenças infecciosas, como o HIV/AIDS no entanto fica a questão de: Como a atenção farmacêutica é atualmente implementada nos Serviços de Assistência Especializada (SAE) em HIV/AIDS no contexto da saúde pública, considerando a descrição dos serviços farmacêuticos, as legislações vigentes, as políticas de saúde e as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos amplamente utilizados?

Assim, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sobre atenção farmacêutica no serviço de assistência especializada (SAE) em HIV/Aids no âmbito da saúde pública, cujos objetivos específicos são: descrever os serviços farmacêuticos no SAE em HIV/Aids, identificar legislações vigentes sobre atenção farmacêutica no SAE, identificar as políticas de saúde sobre atenção farmacêutica no SAE e destacar os medicamentos amplamente utilizados e suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. HIV/AIDS

De acordo com Obeagu et al. (2023), o vírus da imunodeficiência humana (HIV) é uma infecção viral que se adquire através do sexo, compartilhando objetos com pontas afiadas, como lâminas de barbear, ou de uma mãe infectada para o feto. Quando o HIV está em estágio avançado com sintomas graves e a imunossupressão é significativa, a doença é chamada de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Em congruência com Vargas e Gugelmin (2023), em 1981 foram descritos os primeiros casos de AIDS em São Francisco (EUA), e logo foi estabelecido o caráter infeccioso da nova entidade. Em 1984, o patógeno causal, o HIV, foi caracterizado e os mecanismos de transmissão foram descritos. Nessa altura, o mundo percebeu que a infecção já estava generalizada na África Subsariana, onde a maioria dos casos ainda ocorre e, mais especificamente, na África Austral, com um padrão de epidemias generalizadas.

HIV-1 é responsável por 95% das infecções globalmente e está subdividido em quatro grupos (M, N, O e P), sendo o grupo M composto por nove subtipos distintos, conhecidos como clados, sendo os principais C, B e A, que representam aproximadamente 70% da distribuição mundial do HIV-1. Em comparação com o HIV-1, o HIV-2 é menos comum, tem uma progressão mais lenta e é predominantemente encontrado na África Ocidental (WILLIAMS *et al.*, 2023).

2.1.1. EPIDEMIOLOGIA

O número de pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no mundo foi estimado em 38,4 milhões. Cerca de 1,5 milhão de pessoas foram infectadas pelo HIV em 2021. No Brasil, cerca de 434.803 casos de infecção pelo HIV foram notificados no período de 2007 a junho de 2022 (DUARTE *et al.*, 2024). Ao comparar os

anos de 2020 e 2022, observou-se um crescimento de 17,2% nos registros de infecção pelo HIV no Brasil, com destaque para as regiões Norte (35,2%) e Nordeste (22,9%). Considerando as Unidades da Federação (UF), o aumento nos casos variou de 109,0% no Amapá a 3,0% no Rio Grande do Sul (BRASIL, 2023).

2.1.2. FISIOPATOLOGIA

Por ser um retrovírus transmitido de humano para humano através de fluidos corporais infectados, por exemplo, sangue ou fluidos sexuais, ganha acesso às células hospedeiras através do receptor CD4 e co-receptores como CCR5 ou CXCR4, que são expressos na superfície das células hospedeiras. Na maioria das vezes, essas células hospedeiras são linfócitos de células T CD4 +, que são então destruídas pelo vírus em replicação. Ao longo de meses ou anos, se não for tratado, o desgaste das células T CD4 + leva à AIDS, tornando o indivíduo infectado suscetível a infecções oportunistas e cânceros (BEKKER *et al.*, 2023).

2.1.3. TRANSMISSIBILIDADE

A infecção pelo HIV pode ser transmitida por sangue, sêmen, lubrificação vaginal ou leite materno. O HIV está presente nesses fluidos corporais tanto na forma de partículas livres como em células imunitárias infectadas. As principais vias de transmissão são as relações sexuais desprotegidas, o compartilhamento de seringas contaminadas e a transmissão entre mãe e filho durante a gravidez ou amamentação. Já pela saliva o risco de transmissão é mínimo (NETO *et al.*, 2021).

2.1.4. DIAGNÓSTICO

Desde 1986, existem diversos testes de diagnóstico comercial disponíveis para triagem de sangue, detecção de infecção e monitoramento da progressão da doença em pessoas infectadas com o HIV-1 e o HIV-2. Esses testes podem ser agrupados em quatro categorias principais: aqueles utilizados para identificar anticorpos anti-HIV, antígeno p24, ácido nucleico viral (para detecção ou quantificação) e estimativa da contagem de linfócitos T. Os testes de detecção anti-HIV são utilizados para identificar possíveis infecções, seguidos pela confirmação de imunotransferência. Os testes de 4ª geração incorporam a detecção do antígeno p24, aumentando a sensibilidade e reduzindo o tempo de detecção. Os testes rápidos de HIV permitem uma detecção ágil e conveniente em locais de saúde pública. Testes de detecção de HIV baseados em ácido nucleico oferecem uma alta sensibilidade e especificidade e a nanotecnologia surge como uma promissora ferramenta para diagnóstico (ABDULLAH *et al.*, 2023).

2.1.5. TRATAMENTO

A terapia antirretroviral (TARV) é crucial para aumentar a sobrevivência das pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana e prevenir a transmissão viral. A supressão viral é uma das metas para erradicar a epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) até 2030. Poucos países alcançaram as metas “90-90-90” até 2020 (SILVA *et al.*, 2023).

2.1.6. PERSPECTIVAS

A prevenção combinada do VIH, incluindo a profilaxia pré-exposição (PrEP) e o tratamento como prevenção (TasP), reduziram a incidência do VIH e a mortalidade associada ao VIH. No entanto, apesar destas inovações, aproximadamente 1,3 milhões de pessoas adquiriram o VIH em todo o mundo em 2022 (NICHOLLS *et al.*, 2023).

2.2. ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Após a institucionalização do SUS como política pública de saúde no Brasil, realizou-se a inclusão formal da assistência farmacêutica (AF) por meio da portaria GM/MS nº 3.916/1998, que instituiu a Política Nacional de Medicamentos (PNM), a qual visa garantir o acesso universal a medicamentos seguros, eficazes, de qualidade e ao menor custo possível para todos. Posteriormente, a AF foi ratificada como uma política pública de saúde por meio da resolução nº 338 de 2004 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que instituiu a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) (SOUZA *et al.*, 2023).

A Assistência Farmacêutica (AF) enfatiza a promoção, prevenção e tratamento da saúde, destacando o medicamento como componente central. A relevância desse recurso é evidente em todas as etapas do cuidado, desde a atenção primária até os serviços de alta complexidade, onde desempenha um papel estratégico. As atividades relacionadas à pesquisa, produção e distribuição formam uma cadeia produtiva crucial para atender às necessidades de saúde e impulsionar o crescimento econômico. A logística envolvida neste processo é essencial para a fabricação de tecnologias que promovem a abordagem abrangente da assistência médica (BASTOS; GADELHA, 2023).

Os medicamentos são tecnologias amplamente utilizadas no tratamento de condições de saúde. Apesar de o uso de medicamentos ser a intervenção mais comum na prática em saúde, ele está associado a uma alta taxa de morbimortalidade, representando assim um problema público de saúde. Diante da problemática, a atuação ativa do profissional médico em conjunto com o profissional farmacêutico pode auxiliar na garantia de uma efetiva, segura e conveniente farmacoterapia para o paciente (SOUZA *et al.*, 2023).

2.3. SERVIÇO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA (SAE)

Conforme estabelecido pelas diretrizes, a unidade de saúde SAE/CTA é um centro especializado que oferece serviços de assistência às pessoas que vivem com HIV/AIDS e outras Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs). Além disso, funciona como um Centro de Testagem e Aconselhamento para indivíduos que tiveram exposição a alguma forma de IST, como HIV, Sífilis e hepatites (LESSA; ASSIS; CHABAN, 2023).

Para os pacientes que não estão registrados no SAE/CTA, são oferecidos testes rápidos com resultados em 30 minutos. Já para os pacientes registrados, os serviços disponíveis incluem atendimento de Serviço Social, Psicologia, Pediatria, Urologia, Ginecologia/Obstetrícia, Odontologia, Infectologia, Farmácia, realização de Teste Rápido, coleta de sangue, entre outros (BRASIL, 2022).

Em conformidade com Brasil (2020), as Políticas Públicas de Saúde visam proporcionar condições dignas de saúde para toda população brasileira, incluindo serviços de atendimentos como de proteção e promoção à saúde, existem múltiplas ações,

projetos, programas e planos nas áreas de saúde, assistência social e previdência social, que coopera com políticas públicas.

3. METODOLOGIA

3.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Nesse contexto metodológico, o objetivo primordial é compilar descobertas científicas recentes que sustentam a pesquisa, identificando, analisando e resumindo estudos anteriores de forma a unificar suas conclusões. Este processo visa concretizar a aplicabilidade desses resultados no avanço da temática, influenciando protocolos, procedimentos e até mesmo o pensamento crítico dos indivíduos envolvidos (Moher et al., 2010).

Das etapas para o desenvolvimento da revisão integrativa, descrevem o delineamento metodológico através de seis fases: 1) Definição da pergunta da revisão; 2) Busca e seleção dos estudos primários; 3) Extração de dados dos estudos primários; 4) Avaliação crítica dos estudos primários; 5) Síntese dos resultados da revisão; 6) Apresentação do método da revisão.

3.2. DELIMITAÇÃO DA QUESTÃO NORTEADORA

Delimitando a seleção de hipóteses e/ou questões que nortearam o presente estudo, estabeleceu a seguinte questão norteadora para subsidiar a busca: Como a atenção farmacêutica é atualmente implementada nos Serviços de Assistência Especializada (SAE) em HIV/AIDS no contexto da saúde pública, considerando a descrição dos serviços farmacêuticos, as legislações vigentes, as políticas de saúde e as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos amplamente utilizados?

Para construção da pergunta norteadora empregou-se a associação de Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) utilizando a estratégia Population, Variables and Outcomes (PVO) no quadro 1.

Quadro 01. Estratégia PVO para revisão

Estratégia PVO	Termos/ Descritores
Population (População)	Pacientes/Pessoas com HIV/Aids
	Usuários de Serviços de Assistência Especializada
	Profissionais de Saúde
	Profissionais de Saúde
	População em geral
Variables (Variáveis)	Implementação da Atenção Farmacêutica
	Legislações e Políticas de Saúde
	Características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos utilizados
	Acesso aos serviços farmacêuticos
Ouctones (Resultados)	Melhoria da Adesão ao Tratamento
	Redução da Carga Viral
	Melhoria da Qualidade de Vida
	Impacto na Morbidade e mortalidade
	Efetividade das Intervenções Farmacêuticas

3.3. ESTABELECIMENTO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão consistiram em: estudos originais, sem restrição de idiomas, artigos publicados entre os anos de 2019-2024. Considerou-se, também, textos completos, disponíveis. Foram excluídos os artigos de revisão, relatos de experiência, cartas, editoriais, jornais, teses, dissertações, monografias, livros, estudos que não abordam temática relevante para o estudo da revisão e estudos duplicados.

3.4. FONTES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca aconteceu de forma pareada, nos meses fevereiro, março, abril e maio de 2024, através das bases selecionadas: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature and Retrieval System onLine (MEDLINE®) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Determinou-se para a busca, a associação de três descritores controlados (“HIV/Aids”, “Atenção Farmacêutica” e “Serviço de Assistência Especializada-SAE”) do Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Foram utilizados na estratégia de busca dos artigos nas bases, os operadores booleanos “AND” e “OR” descritos no quadro 02.

Quadro 02. Chave de busca nas bases de dados

BASE	CHAVE DE BUSCA	TOTAL
LILACS	“HIV/Aids” OR “Atenção Farmacêutica na Saúde Pública” AND “Atenção Farmacêutica para pacientes com HIV/Aids” OR “Serviço de Assistência Especializada-SAE”	832 resultados
MEDLINE	“HIV/Aids” OR “Atenção Farmacêutica na Saúde Pública” AND “Atenção Farmacêutica para pacientes com HIV/Aids” OR “Serviço de Assistência Especializada-SAE”	1.486 resultados
SCIELO	“HIV/Aids” OR “Atenção Farmacêutica na Saúde Pública” AND “Atenção Farmacêutica para pacientes com HIV/Aids” OR “Serviço de Assistência Especializada-SAE”	74 resultados

Inicialmente, foram identificadas 2.392 referências primárias nas bases de dados selecionadas. Após este processo, os artigos foram submetidos ao processo de triagem através da análise do assunto, incluindo leitura de título, resumo baseado nos critérios de inclusão e exclusão (n=1.486). Nesse processo, os artigos com duplicação foram identificados pelo RAYYAN, sendo realizada a seleção dos artigos elegíveis para leitura na íntegra (n=174).

A amostra final foi composta por 88 artigos, pois 42 estavam indisponíveis para download, 16 não apresentavam descrição do subtipo identificado, 8 eram amostras duplicadas e 20 foram excluídos por outros motivos. Para gerenciar as fontes de evidência, utilizou-se o software Rayyan Systems Inc (RAYYAN) criado inicialmente para apoiar revisões sistemáticas, mas seu uso agora foi estendido para o gerenciamento de evidências dos diferentes tipos de revisão. De início, todos os artigos da busca geral das bases foram extraídos e depositados no software RAYYAN, em seguida, as duplicatas foram removidas; para avaliar o percentual de concordância de seleção entre os dois revisores, para isso foi tomada uma amostra de 28 artigos para análise, iniciando a revisão somente após atingir um percentual de concordância >70%.

Após esta fase, todos os estudos foram analisados em título e resumo pelos dois pesquisadores independentes a fim de identificar referências potencialmente elegíveis. Em seguida, os pesquisadores examinaram independentemente os manuscritos completos que passaram na primeira seleção e qualquer conflito de decisão foi resolvido por uma terceira pessoa, para finalmente obter uma lista definitiva dos estudos incluídos para revisão.

3.5. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Foi utilizado um instrumento adaptado pelos autores deste estudo, para a realização da extração de dados, no qual compuseram dentre seus componentes, autoria, ano, idioma, local, tipo de estudo, técnicas de coleta de dados, principais metodologias de ensino adotadas e cenário.

3.6. ANÁLISE E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

As informações foram organizadas por semelhanças e divergências, sendo descritas em planilha do programa Microsoft Office Word® versão 2016. Na etapa de análise, foi realizada a leitura minuciosa, categorizando em grupos os estudos primários de acordo com os aspectos metodológicos e organizando os dados de forma lógica, simplificada e comparativa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos artigos pesquisados, os artigos selecionados para esta revisão estão dispostos no quadro 3.

Quadro 03. Trabalhos com maior relevância acerca da temática.

N	AUTOR/ ANO	TÍTULO	RESULTADOS
1	Piran et al. (2023)	Abandono da terapia antirretroviral entre adolescentes e jovens com HIV/aids durante a COVID-19: estudo caso-controle	TARV visa reduzir a carga viral do indivíduo diagnosticado com HIV/aids, podendo até se tornar indetectável e assim diminuir os riscos de transmissão do vírus, além de melhorar a qualidade e expectativa de vida das pessoas que têm HIV/aids.
2	Maria et al. (2023)	Adesão à terapia antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/aids em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil	A adesão à terapia antirretroviral (TARV) para o tratamento da infecção pelo HIV assume papel essencial do ponto de vista da efetividade do tratamento.
3	Fonseca et al. (2022)	A maternidade e transmissão vertical do HIV/AIDS em gestantes adolescentes soropositivas: Revisão Integrativa	DESAFIOS* A mães adolescentes tem maior risco de desenvolver distúrbios emocionais, como ansiedade, estresse e depressão durante a gravidez, mas também depressão pós-parto.
4	Nordberg et al. (2020)	Preocupações sociais relacionadas à revelação da sorologia e à participação na prevenção da transmissão vertical da assistência ao HIV entre gestantes no Quênia	DESAFIOS* Estudos qualitativos também identificaram outras barreiras importantes à revelação do status de HIV, incluindo preocupações sobre separação ou divórcio, conflitos com um parceiro, violência por parceiro íntimo e estigma na família ou na comunidade.

Quadro 03. Trabalhos com maior relevância acerca da temática. (continuação)

N	AUTOR/ ANO	TÍTULO	RESULTADOS
5	Ramlagan et al. (2019)	Vozes silenciadas: vivências de pessoas que convivem com HIV na província de Gaza, Moçambique	Nesse contexto cultural, as mulheres, homens e LGBTQIA+ que vivem com HIV/Aids podem se deparar com desafios que incluem o sentimento de solidão, as dificuldades em falar com outros sobre sua condição sorológica (mesmo para o companheiro ou para os filhos), ou ainda, com a insegurança e medo de perder amigos, familiares ou seus filhos.
6	Duarte et al. (2024)	Health educational strategies for people living with HIV: scoping review	ESTRATÉGIAS EM EDUCAÇÃO* Assim, a educação em saúde se configura como uma estratégia de adesão ao tratamento farmacológico, pois usa abordagens de esclarecimento sobre o processo saúde-doença (tais como transmissão, prevenção e modelos de tratamento); ela visa a evolução dos pacientes em práticas e comportamentos individuais, dando autonomia e qualidade de vida e colaborando com o cuidado humanizado, diminuindo assim as chances de não adesão ao tratamento.
7	Toledo et al. (2023)	Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs in Older People Living with HIV: A Systematic Review	CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS/ FARMACODINÂMICA A absorção dos antirretrovirais pode ser afetada por alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento, como mudanças na função gastrointestinal e no fluxo sanguíneo para o trato gastrointestinal. Alterações na composição corporal, como diminuição da massa magra e aumento da gordura corporal, podem afetar a distribuição dos medicamentos antirretrovirais nos tecidos e fluidos corporais. Mudanças na função hepática e renal associadas ao envelhecimento podem afetar o metabolismo dos antirretrovirais, especialmente aqueles que são metabolizados pelo fígado. Alterações na função renal podem afetar a excreção dos antirretrovirais e seus metabólitos do organismo. Isso pode influenciar a eliminação dos medicamentos e afetar sua eficácia e toxicidade.
8	Martyn-Dickens et al. (2023)	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of adult dolutegravir tablets in treatment-experienced children with HIV weighing at least 20kg	Os antirretrovirais atuam inibindo diferentes etapas do ciclo de replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV), como a entrada do vírus nas células hospedeiras, a transcrição do RNA viral em DNA, a integração do DNA viral ao genoma celular e a maturação viral. Cada classe de antirretrovirais tem um mecanismo de ação específico. A eficácia dos antirretrovirais é medida pela capacidade de suprimir a replicação viral, reduzir a carga viral do HIV no organismo e preservar a função imunológica. Antirretrovirais eficazes são capazes de manter a carga viral indetectável e retardar a progressão da doença para AIDS. O desenvolvimento de resistência viral é uma preocupação importante no tratamento do HIV. A resistência viral ocorre quando o vírus adquire mutações que o tornam menos suscetível aos efeitos dos antirretrovirais.
9	Bevers et al. (2023)	Pharmacokinetic Data of Dolutegravir in Second-line Treatment of Children With Human Immunodeficiency Virus: Results From the CHAPAS4 Trial	A recomendação para crianças no tratamento com HIV é o dolutegravir (DTG), combinado com uma estrutura de 2 inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTIs). O DTG pertence à classe dos inibidores da integrase e possui alta barreira genética à resistência, tem baixa toxicidade, pode ser administrado uma vez ao dia e possui alta potência em doses baixas de miligramas. O DTG para crianças agora é implementado globalmente, inicialmente com base nos resultados do TARV pediátrico baseado em DTG uma vez ao dia em Jovens vs. Ensaio Standard therapY (ODYSSEY) e o ensaio P1093 da Rede Internacional de Ensaios Clínicos de AIDS Maternal Pediatric Adolescent AIDS (IMPAACT). Estes estudos investigaram o dolutegravir como tratamento de primeira e segunda linha para crianças com HIV.

Com base no estudo de Piran *et al.* (2023), o estudo destaca a importância da terapia antirretroviral (ART) na redução da carga viral em pessoas com HIV/AIDS, o que contribui para a prevenção da transmissão do vírus, melhoria da qualidade de vida e aumento da expectativa de vida. No entanto, o abandono da ART entre adolescentes e

jovens durante a pandemia de COVID-19 é uma preocupação significativa que pode comprometer esses benefícios. Em um outro estudo realizado por Maria *et al.* (2023), sugere-se que a adesão à terapia antirretroviral é fundamental para a eficácia do tratamento do HIV/AIDS, garantindo a supressão da carga viral e preservação da função imunológica. Este estudo destaca a importância da adesão contínua à ART para o sucesso do tratamento.

A pesquisa realizada por Fonseca *et al.* (2022), menciona que as adolescentes grávidas vivendo com HIV/AIDS enfrentam desafios únicos, incluindo riscos aumentados de distúrbios emocionais durante a gravidez e após o parto. Isso destaca a necessidade de cuidados integrados que abordem não apenas as necessidades médicas, mas também as questões psicossociais. Em um outro estudo desenvolvido por Nordberget *et al.* (2020), sugere-se que o estigma, a violência doméstica e as preocupações com a divulgação do status sorológico são desafios significativos que podem impedir a participação das mulheres grávidas na prevenção da transmissão vertical do HIV/AIDS. Esses fatores destacam a necessidade de abordagens holísticas no cuidado às gestantes vivendo com HIV/AIDS.

De acordo com Ramlagan *et al.* (2019), presume-se que este estudo ressalta os desafios enfrentados por pessoas vivendo com HIV/AIDS em contextos culturais específicos, como o medo do estigma e da discriminação. Isso destaca a importância de abordagens sensíveis à cultura no cuidado e apoio a esses indivíduos.

Com concordância com Duarte *et al.* (2024), acredita-se que as estratégias educacionais em saúde desempenham um papel crucial na promoção da adesão à ART, capacitando os pacientes com conhecimento sobre a doença, tratamento e autocuidado. Isso pode melhorar a qualidade de vida e reduzir as taxas de não adesão ao tratamento. Para Toledo *et al.* (2023), aponta-se que as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos antirretrovirais podem ser afetadas pelo envelhecimento, o que destaca a necessidade de considerar as mudanças fisiológicas associadas à idade ao prescrever e monitorar o tratamento em pessoas mais velhas vivendo com HIV/AIDS.

No que tange aos medicamentos para o tratamento desta patologia, os inibidores Nucleosídeos/Nucleotídeos da Transcriptase Reversa: Tenofovir disoproxil fumarato, Tenofovir alafenamida, Emtricitabina, Lamivudina, Abacavir, Zidovudina estes inibem a transcriptase reversa, impedindo a conversão do RNA viral em DNA. Inibidores Não-Nucleosídeos da Transcriptase Reversa: Efavirenz, Nevirapina, Etravirina, Rilpivirina ligam-se à transcriptase reversa em um local diferente dos NRTIs, inibindo sua atividade. Inibidores de Protease: Atazanavir, Darunavir, Lopinavir/ritonavir, Fosamprenavir, Saquinavir inibem a atividade da enzima protease, essencial para a replicação viral (KEMMICK; GULICK, 2024)

Em um outro estudo realizado por Martyn-Dickens *et al.* (2023), traz uma abordagem sobre os mecanismos de ação dos antirretrovirais e a importância da supressão viral para o sucesso do tratamento. Além disso, destaca a preocupação com o desenvolvimento de resistência viral, enfatizando a necessidade de terapias eficazes e monitoramento contínuo.

Esses estudos demonstram a complexidade do tratamento do HIV/AIDS, destacando a importância da adesão à terapia, abordagens holísticas de cuidado, estratégias educacionais em saúde e considerações específicas para diferentes grupos populacionais e contextos clínicos. Uma abordagem integrada, que considere não apenas

os aspectos médicos, mas também os sociais, culturais e psicológicos, é essencial para melhorar os resultados e a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV/AIDS.

O dolutegravir (DTG) emergiu como um componente chave no tratamento do HIV em crianças devido às suas características favoráveis, como alta barreira genética à resistência, baixa toxicidade, dosagem única diária e alta potência, mesmo em doses baixas. A implementação do DTG para o tratamento pediátrico do HIV em todo o mundo é apoiada por evidências de ensaios clínicos, como o ensaio pediátrico ART in Youth vs. Standard therapy baseado em DTG e o ensaio P1093 conduzido pelo International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Rede.

5. CONCLUSÃO

Este estudo revisa de maneira abrangente a implementação da atenção farmacêutica nos Serviços de Assistência Especializada (SAE) em HIV/AIDS no contexto da saúde pública, destacando a importância da assistência farmacêutica para o cuidado de pessoas vivendo com HIV/AIDS. A Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) é crucial para garantir o acesso a medicamentos seguros e eficazes. É essencial que a PNAF seja continuamente implementada e fortalecida, abordando tanto a disponibilidade de medicamentos quanto a promoção da saúde e prevenção da transmissão do vírus.

A Terapia Antirretroviral (TARV) é vital para reduzir a carga viral, tornando-a indetectável e diminuindo os riscos de transmissão do vírus, o que melhora a qualidade e expectativa de vida das pessoas com HIV/AIDS. A adesão à TARV é crucial para a eficácia do tratamento, destacando a importância dos serviços farmacêuticos no SAE em promover estratégias que incentivem essa adesão. Pessoas vivendo com HIV enfrentam desafios psicossociais significativos, e a educação em saúde é fundamental para promover a adesão ao tratamento, fornecendo informações claras e promovendo a autonomia dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1] Abdullah, D. et al. The contemporary immunoassays for HIV diagnosis: A concise overview. *Asian Biomedicine*, 17(1), 3–12, 2023.
- [2] Abiodun, O. E. et al. Qualitative analysis of HIV and AIDS disease transmission: impact of awareness, testing and effective follow up. *F1000Research*, 11, 2023.
- [3] Bastos, D.; Gadelha, C. Health vulnerabilities and the importance of integrating local production of strategic medicines for the SUS. *Saúde e Sociedade*, 32(4), 2023.
- [4] Bekker, L. et al. HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 0123456789, 2023.
- [5] Bevers, L. A. H. et al. Pharmacokinetic Data of Dolutegravir in Second-line Treatment of Children With Human Immunodeficiency Virus: Results From the CHAPAS4 Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 77(9), 1312–1317, 2023.
- [6] Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST). *Lancet (London, England)*, 395(10222), 401, 2020.
- [7] Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST), 2022. https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view
- [8] Duarte, F. H. da S., et al. Health educational strategies for people living with HIV: scoping review. *Acta Paulista de Enfermagem*, 37, 1–9, 2024.

- [9] Fonseca, B. S. et al. A maternidade e a transmissão vertical do HIV/ AIDS em gestantes adolescentes soropositivas: Revisão Integrativa. In *Diário de Notícias*. Kirabo, A. HIV – Host Cell Interactions. MDPI, 1–25, 2023.
- [10] Lemos, C.; Nunes, M. de F.; Martins Silveira, J. Perfil Dos Usuários De Um Serviço De Atendimento Especializado Em Hiv/Aids. *Revista Terceiro Incluído*, 10(1), 175–187, 2020.
- [11] Lessa, A. S.; Assis, B. M. de; Leila Chaban. A Incidência de Hiv/Aids na População LGBTQIAPN+ em Várzea Grande-MT. *Repositório Digital Univag*, 32, 2023.
- [12] Machado, F. C. de A.; Silveira, R. M. V. da; Oliveira, S. F. de. Desenvolvimento de um Modelo Lógico para o Serviço de Assistência Especializada. *Ciênciaplural*, 5(1), 89–101, 2022.
- [13] Maria, M. P. M. et al. Adesão à terapia antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/aids em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. *Cadernos de Saude Publica*, 39(1), e00099622, 2023.
- [14] Martyn-Dickens, C. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of adult dolutegravir tablets in treatment-experienced children with HIV weighing at least 20kg. *Aids*, 37(9), 1409–1417, 2023.
- [15] Moher, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*, 8(5), 336–341, 2010.
- [16] Neto, L. F. D. S. P. et al. Protocolo Brasileiro para Infecciones de Transmisión Sexual 2020: Infección por VIH en adolescentes y adultos. *Epidemiologia e Servicios de Saude*, 30(Special issue 1), 1–16, 2021.
- [17] Nicholls, E. J. et al. A systematic review of qualitative research on recently acquired HIV. *Aids*, 37(14), 2199–2212, 2023.
- [18] Obeagu, E. I. et al. Translation of HIV/AIDS knowledge into behavior change among secondary school adolescents in Uganda A review. *Medicine (United States)*, 102(49), E36599, 2023.
- [19] Peng, Y. et al. Current drugs for HIV-1: from challenges to potential in HIV/AIDS. *Frontiers in Pharmacology*, 14(October), 1–13, 2023.
- [20] Piran, C. M. G. et al. Abandono da terapia antirretroviral entre adolescentes e jovens com HIV/aids durante a COVID-19: estudo caso-controle. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 31, 2023.
- [21] Ramlagan, S., Rodriguez, V. J., Peltzer, K., Ruiters, R. A. C., Jones, D. L., & Sifunda, S. Self-Reported Long-Term Antiretroviral Adherence: A Longitudinal Study Among HIV Infected Pregnant Women in Mpumalanga, South Africa. *AIDS and Behavior*, 23(9), 2576–2587, 2019.
- [22] Silva, G. J. et al. Suppression of HIV in the first 12 months of antiretroviral therapy: a comparative analysis of dolutegravir- and efavirenz-based regimens. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 21, eAO0156, 2023.
- [23] Souza, L. G. M. G. et al. The perceptions of Pharmacy and Medicine students about the development of clinical competencies. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 47(3), 2023.
- [24] Souza, L. G. M. G. De et al. The perceptions of Pharmacy and Medicine students about the development of clinical competencies. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 47(3), 2023.
- [25] Toledo, T. et al. Pharmacokinetics of Antiretroviral Drugs in Older People Living with HIV: A Systematic Review. *Clinical Pharmacokinetics*, 62(9), 1219–1230, 2023.
- [26] UNAIDS. Estatísticas. UNAIDS, 1–5, 2022.
- [27] Vargas, J. E. V.; Gugelmin, S. A. Food access strategies implemented in Venezuela by a group of Venezuelans living in Cuiabá, Brazil. *Saude e Sociedade*, 32(3), 2023.
- [28] Vitorino, J. D. A., Marquez, C. D. O. Assistência Farmacêutica aos pacientes com HIV / AIDS no Brasil : Uma revisão integrativa Pharmaceutical assistance to patients with Research, Society and Development, 2022, 1–11, 2022.
- [29] Williams, A. et al. Geographic and Population Distributions of Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 and HIV-2 Circulating Subtypes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis (2010-2021). *Journal of Infectious Diseases*, 228(11), 1583–1591, 2023.

Capítulo 8

Utilização do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama: uma revisão da literatura

Nathalia Nobre Fonseca

Thaís Silva e Silva

Tallita Marques Machado

Resumo: O câncer de mama HER2-positivo representa um desafio terapêutico significativo, com o trastuzumabe desempenhando um papel fundamental no tratamento. Este estudo tem como objetivo investigar o papel do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo, bem como examinar os avanços recentes em terapias direcionadas ao HER2. Trata-se de uma revisão integrada da literatura com pesquisa nas bases de dados Pubmed e Google Scholar. O trastuzumabe demonstrou prolongar a sobrevida e proteger contra metástases em pacientes com câncer de mama metastático e invasivo. Comparado a outras terapias direcionadas ao HER2, como o trastuzumabe emtansina (T-DM1), o trastuzumabe mostrou eficácia semelhante, embora com diferentes perfis de eventos adversos, ressaltando a importância do monitoramento durante o tratamento.

Palavras-chave: Herceptin, Trastuzumab, Câncer de mama.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença altamente prevalente e representa a segunda maior causa de morte em mulheres no mundo (Kreutzfeldt et al., 2020; Cortéz et al., 2022). Sua heterogeneidade representa um grande desafio no tratamento, exigindo uma variedade de opções terapêuticas para abordá-lo efetivamente (Tong et al., 2018).

Cerca de 15 a 20% dos cânceres de mama metastáticos são caracterizados pela superexpressão ou amplificação do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) (Modi et al., 2020), que é um alvo fundamental na terapia do câncer de mama e, o segundo mais relevante após o receptor de estrogênio (Piccart et al., 2021).

O protocolo inicial para pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo envolve a administração combinada de pertuzumabe e trastuzumabe, junto com um taxano (Hurvitz et al., 2023). Na segunda linha de tratamento, o trastuzumabe deruxtecano (DS-8201) é preferencial, embora o trastuzumabe emtansina (T-DM1) também seja uma opção válida (Cortéz et al., 2022). Ambos, o DS-8201 e o T-DM1, são conjugados anticorpo-fármaco, compostos por um anticorpo monoclonal anti-HER2 humanizado acoplado a uma carga citotóxica potente (Hurvitz et al., 2023).

A adição de trastuzumabe (Herceptin® [H]) à quimioterapia tem mostrado uma melhoria na sobrevida global em pacientes com câncer de mama avançado e precoce HER2 positivo (Modi et al., 2020; Piccart et al., 2021; Modi et al., 2022). Por isso, investigações nessa área têm o potencial de aprimorar significativamente os resultados clínicos para pacientes com câncer de mama HER2-positivo, ampliando assim as opções terapêuticas e contribuindo para avanços importantes na luta contra o câncer de mama.

A partir do exposto, esta revisão da literatura teve como objetivo investigar o papel do trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo, bem como examinar os avanços recentes em terapias direcionadas ao HER2, onde analisou-se a sobrevida, a eficácia e segurança do trastuzumabe em diferentes contextos clínicos, incluindo câncer de mama metastático e estágios iniciais da doença, considerando também sua aplicação como terapia adjuvante.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O câncer de mama é uma das principais causas de mortalidade entre as mulheres e, por isso, grandes esforços têm sido realizados para entender melhor essa doença e ampliar as opções de tratamento para melhorar o cuidado dos pacientes na prática clínica (Kreutzfeldt et al., 2020).

A análise de biomarcadores, como receptores hormonais (HRs), receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e cópias do gene HER2 permitem a classificação do câncer de mama em quatro subtipos moleculares principais: luminal A (HR+/HER2-), que geralmente apresenta crescimento mais lento e é menos agressivo, com melhor resposta a intervenções hormonais; HER2+, luminal B (HR+/HER2+); e triplo negativo (TNBC; HR-/HER2-), subtipo mais agressivo. Cada subtipo possui diferentes fatores de risco para incidência, resposta ao tratamento, progressão da doença e locais preferenciais de metástases (Tong et al., 2018).

O trastuzumabe (Herceptin® [H]) foi aprovado pela primeira vez pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 para o tratamento do câncer de mama metastático, e o desenvolvimento de terapias direcionadas ao HER2 tem progredido continuamente

(Müller et al., 2018; Kreutzfeldt et al., 2020; Waller; Möbius; Fuentes-Albuero, 2021). Essas terapias têm desempenhado um papel fundamental na melhoria significativa dos resultados para pacientes com câncer de mama HER2-positivo (Lv et al., 2018).

Apesar dos avanços nas terapias direcionadas ao HER2, que têm melhorado os resultados para o tratamento da doença, ainda não são curativas para o câncer de mama localmente avançado ou metastático. Na maioria dos casos, os pacientes acabam por enfrentar progressão da doença (Cortéz et al., 2022). No entanto, antes das terapias anti-HER2, mulheres com câncer de mama HER2+ em estágio inicial tinham maior probabilidade de recidiva, mortalidade e metástases (Mazzotta et al., 2019). A cirurgia e a quimioterapia eram padrão para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo (HER2+ BC - Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast câncer) era mais agressivo e resistente à terapia hormonal e à quimioterapia convencional (Kreutzfeldt et al., 2020).

O trastuzumabe (H) em combinação com quimioterapia é considerado um tratamento adjuvante padrão para o câncer de mama primário positivo para o HER2 (Sawaki et al., 2020). A adição do anticorpo monoclonal H à quimioterapia padrão melhorou significativamente os resultados de sobrevivência e, atualmente, pacientes com HER2+ BC recebem uma combinação de quimioterapia e H, além de outras terapias direcionadas ao HER2, como pertuzumabe, T-DM1, lapatinib e neratinib, em diferentes contextos de tratamento (Mazzotta et al., 2019).

O H como monoterapia adjuvante, sem quimioterapia, pode reduzir toxicidades, embora essa abordagem não seja amplamente adotada devido à falta de investigação sobre seus benefícios (Sawaki et al., 2020). O H tem múltiplos mecanismos de ação contra o câncer de mama HER2-positivo. Além de se ligar diretamente ao receptor HER2, ele também atrai células imunes citotóxicas para o microambiente tumoral por meio da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). Além disso, inibe a sinalização do HER2, suprimindo o crescimento celular e a proliferação. No entanto, apesar dos benefícios significativos para pacientes com HER2+ BC, uma parcela ainda desenvolve resistência à terapia, destacando a necessidade de terapias adicionais para esses pacientes (Kreutzfeldt et al., 2020).

O Trastuzumabe deruxtecano (DS-8201) é um conjugado anticorpo-droga que combina um anticorpo monoclonal humanizado dirigido ao HER2, idêntico ao H, com um ligante clivável à base de tetrapeptídeo e um inibidor de topoisomerase I como sua carga citotóxica (Modi et al., 2020; Kreutzfeldt et al., 2020). Essa carga é liberada seletivamente dentro das células tumorais HER2-superexpressas, induzindo danos ao DNA e apoptose das células tumorais, enquanto reduz os efeitos tóxicos sistêmicos (Cortéz et al., 2022). Já o Trastuzumabe emtansina (T-DM1) é um conjugado anticorpo-droga que combina trastuzumabe com emtansina (DM1), proporcionando entrega intracelular seletiva do DM1 para células com superexpressão de HER2 (Minckwitz et al., 2019).

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo da literatura do tipo revisão integrativa. Os dados foram levantados por meio de consulta na plataforma PubMed e Google Scholar, onde foram utilizados os seguintes descritores: trastuzumabe, câncer de mama, HER2 e os operadores booleanos AND e OR.

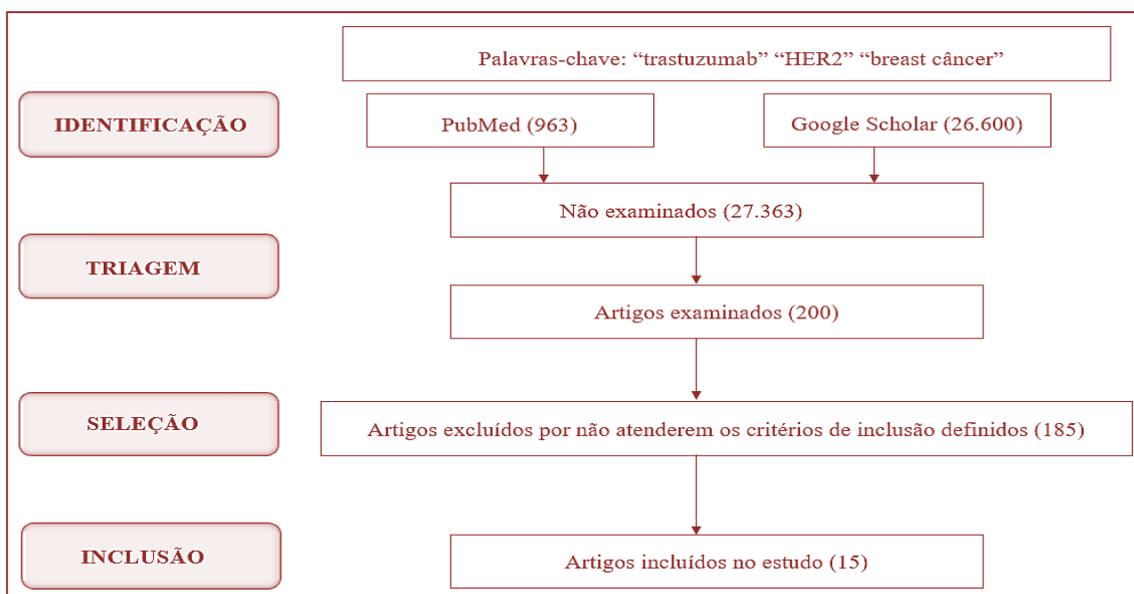
Os critérios de inclusão foram artigos publicados no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2023, no idioma português e inglês, e que abordassem a eficácia, segurança e tolerabilidade do trastuzumabe em pacientes com câncer de mama HER2-positivo. Os critérios de exclusão foram estudos que não apresentassem nenhuma correlação da aplicação trastuzumabe no tratamento do câncer de mama HER2-positivo; relatos de casos individuais ou séries de casos com amostras pequenas e sem controle adequado bem como, publicações duplicadas e incompletas.

Os artigos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir informações obtidas que correspondem especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão. Em seguida, os dados foram tabulados em formato de planilha no Excel, em qual se incluíram: os nomes dos autores, ano de publicação, título do artigo e objetivo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na base de dados PubMed e Google Scholar foram analisados um total de 200 artigos, mas, após seleção critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos nesta revisão integrada da literatura um total de 15 artigos (Figura 1).

Figura 1. Seleção dos estudos



A partir de uma leitura crítica, foi realizada uma nova seleção onde foram considerados somente estudos randomizados e retrospectivos, resultando em oito artigos que relataram o uso de trastuzumabe, foi também apresentado resultados de estudos que comparam com outras terapias direcionadas ao HER2 (Quadro 1).

Quadro 1. Estudos sobre trastuzumabe no câncer de mama.

Autores (ano)	Tratamentos
Lv et al., (2018)	N: 421 T1: convencional (pacientes HER2-negativos); T2: H (pacientes HER2-positivos) T3: Sem H (pacientes HER2-positivos)
Müller et al., (2018)	N: 19 T1: H (pacientes HER2-positivos) Via IV semanalmente (dose de ataque: 4 mg/kg; doses de manutenção: 2 mg/kg, 1 semana após a dose de ataque) ou (dose de ataque: 8 mg/kg; doses de manutenção: 6 mg/kg a cada 3 semanas) A longo prazo: 8 anos e 7 meses
Minckwitz et al., (2019)	N: 1.486 T1 (n: 743): T-DM1 (3,6 mg/kg); T2 (n: 743): H (6 mg/kg) via IV a cada 3 semanas durante 14 ciclos Dose de ataque: 8 mg/kg de H, em mais de 6 semanas da dose anterior
Modi et al., (2020)	N: 184 DS-8201: T1: (5,4 mg/kg); T2: (6,4 mg/kg); T3: (7,4 mg/kg) via IV a cada 3 semanas
Sawaki et al., (2020)	N: 401 T1 (266): H; T2 (131): H + quimioterapia (H de 8 mg/kg e uma dose de manutenção de 6 mg/kg a cada 3 semanas durante 1 ano); quimioterapia especificada em protocolo Acompanhamento: 4,1 anos
Modi et al., (2022)	N: 557 T1: DS-8201 (5,4 mg/kg), via IV a cada 3 semanas; T2: quimioterapia do médico
Da Luz et al., (2022)	N: 155 T1 (n: 95): H
Hurvitz et al., (2023)	N: 524 T1 (n: 261): DS-8201 (5,4 mg/kg), Acompanhamento: 28,4 meses; T2 (n: 263): T-DM1 (3,6 mg/kg), Acompanhamento: 26,5 meses Ambos, via IV a cada 3 semanas

Legenda: FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DS-8201: Trastuzumabe deruxtecano; HER2: receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; H: trastuzumabe (Herceptin®); T: tratamento; T-DM1: Trastuzumabe emtansina; IV: intravenoso.

4.1. SOBREVIDA

O estudo conduzido por Lv e colaboradores (2018) envolveu 421 pacientes com câncer de mama metastático, distribuídos em diferentes grupos de tratamento. No grupo tratado com H (T2), foi observado um prolongamento significativo da sobrevida em comparação com o grupo que não recebeu H (T3), com uma média de sobrevida de 33 meses *versus* 26 meses, respectivamente ($P = 0,003$). Além disso, o tratamento com H resultou em uma redução de quase 50% no risco de mortalidade em comparação com o grupo sem H (T3).

De forma semelhante, Da Luz e colaboradores (2022) trouxeram evidências positivas para mulheres com carcinoma ductal HER2+ invasivo não metastático nos estágios I-III, o grupo T1, onde o H foi administrado por um período de 365 dias. Os resultados indicaram que o uso prolongado do H por mais de 9 meses proporcionou proteção contra metástases à distância, progressão da doença e óbito. Além disso, o grupo que recebeu H apresentou uma eficácia superior em comparação com a terapia sistêmica

multimodal com quimioterapia e a terapia endócrina sem H. Isso resultou em uma melhor sobrevida global para os pacientes submetidos ao tratamento com H.

Em estudos que compararam H com outras terapias direcionadas ao HER2, Minckwitz e colaboradores (2019) demonstraram que o grupo tratado com T-DM1 (Trastuzumabe emtansina) apresentou uma menor incidência de doença invasiva em comparação com o grupo tratado com H. Além disso, os pacientes tratados com T-DM1 tiveram uma maior proporção de pacientes livres de doença invasiva em 3 anos e uma sobrevida livre de doença invasiva prolongada em comparação com aqueles tratados com H.

No estudo de Modi e colaboradores (2022), que envolveu 557 pacientes com câncer de mama metastático HER2 baixo, no grupo T1, os pacientes receberam DS-8201 com uma dose de 5,4 mg/kg via IV a cada 3 semanas. Enquanto isso, o grupo T2 recebeu quimioterapia selecionada pelo médico, com 88,7% dos pacientes apresentando doença com receptor hormonal positivo. Os resultados mostraram uma diferença significativa na sobrevida livre de progressão entre os dois grupos. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 10,1 meses no grupo T1, comparado a apenas 5,4 meses no grupo T2. Da mesma forma, a mediana da sobrevida livre de progressão foi mais longa no grupo T1 (9,9 meses) em comparação com o grupo T2 (5,1 meses).

Comparações também foram realizadas por Hurvitz e colaboradores (2023), que envolveu 524 pacientes com câncer de mama metastático ou irressecável HER2-positivo, no grupo T1, composto por 261 pacientes que receberam DS-8201 (5,4 mg/kg), o acompanhamento médio foi de 28,4 meses. Enquanto isso, no grupo T2, constituído por 263 pacientes tratados com T-DM1 (3,6 mg/kg), o acompanhamento médio foi de 26,5 meses. Ambos os tratamentos foram administrados via intravenosa a cada 3 semanas. Os resultados demonstraram uma sobrevida livre de progressão significativamente maior no grupo T1 em comparação com o grupo T2. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 28,8 meses para o grupo T1 e de 6,8 meses para o grupo T2.

4.2. SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

Os estudos revelam uma série de números que destacam tanto semelhanças quanto divergências nos eventos adversos entre os diferentes grupos de tratamento. Enquanto o estudo de Müller e colaboradores (2018) destaca a estabilidade cardíaca ao longo de 8 anos e 7 meses, sem eventos adversos cardíacos graves e uma variação de fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 47% e 63%, sem relatos de eventos adversos graves relacionados ao tratamento com H, Sawaki e colaboradores (2020) mostra uma disparidade nos eventos adversos entre os grupos de tratamento, com taxas significativamente maiores de anorexia e alopecia no grupo de quimioterapia (T2) em comparação com o grupo que usou H (T1), anorexia (44,3% *versus* 7,4%) e alopecia (71,7% *versus* 2,2%), e rápida deterioração da qualidade de vida relacionada à saúde no grupo T2, se comparado ao grupo T1, em dois meses (48% *versus* 31%) e um ano (38% *versus* 19%).

Por outro lado, Minckwitz e colaboradores (2019) observaram uma ligeira elevação na taxa de eventos adversos graves (grau 3 ou superior) no grupo tratado com T-DM1 em comparação com H, com diminuição da contagem de plaquetas e hipertensão sendo os mais comuns. Modi e colaboradores (2020) destacam uma proporção significativa de eventos adversos graves, incluindo diminuição da contagem de

neutrófilos, anemia e náuseas, bem como uma incidência considerável de doença pulmonar intersticial associada ao tratamento com DS-8201.

4.3. PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO

A pesquisa sobre o tratamento do câncer de mama HER2-positivo revela perspectivas promissoras para melhorar os resultados dos pacientes. Estudos como o de Lv e colaboradores (2018) destacam a eficácia do trastuzumabe (H) na extensão da sobrevida, especialmente quando combinado com outras terapias. Da Luz e colaboradores (2022) sugerem que a administração prolongada de H pode fornecer proteção contra metástases e progressão da doença, oferecendo esperança para pacientes em estágios avançados. Outros estudos comparativos, como o de Minckwitz e colaboradores (2019) e Modi e colaboradores (2022), exploram novas terapias direcionadas ao HER2, oferecendo alternativas potencialmente eficazes para pacientes que podem não responder bem ao trastuzumabe.

A combinação de H com quimioterapia, conforme evidenciado por Sawaki e colaboradores (2020), também mostra promessa em melhorar a sobrevivência livre de doença. Essas descobertas não apenas ampliam o arsenal terapêutico disponível, mas também abrem portas para estratégias personalizadas de tratamento, visando otimizar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com câncer de mama HER2-positivo.

Um conjunto robusto de evidências clínicas fundamentou as aprovações globais do medicamento trastuzumabe (Herceptin® [H]) como o padrão de tratamento para pacientes com câncer de mama localmente avançado/metastático HER2-positivo (Müller et al., 2018). Originalmente aprovado como formulação intravenosa (IV), o H foi posteriormente desenvolvido para administração subcutânea (SC) (Waller; Möbius; Fuentes-Albuero, 2021).

Embora o H subcutâneo possa apresentar vantagens em relação ao H intravenoso, como tempos de tratamento mais curtos, redução no uso de recursos de saúde, maior conveniência para os pacientes e preferência do paciente, ambos são semelhantes em termos de eficácia e segurança (Jackisch et al., 2019). A escolha do modo de aplicação depende das necessidades individuais de cada paciente, bem como da preferência pessoal e recomendação médica (Jackisch et al., 2019; Waller; Möbius; Fuentes-Albuero, 2021).

O estudo de Sawaki *et al.* (2020) comparou a monoterapia com H e H combinado com quimioterapia no tratamento adjuvante do câncer de mama HER2-positivo, sugerindo que a monoterapia pode ser uma opção viável para pacientes idosos selecionados devido a uma menor toxicidade e melhor qualidade de vida.

Já o estudo realizado por Da Luz e colaboradores (2022) enfatizou a importância do tratamento adjuvante com H para pacientes com câncer de mama HER2-positivo, destacando que um tempo de exposição mais longo está associado a melhores resultados, especialmente na prevenção de recaídas.

A comparação entre os estudos conduzidos por Modi e colaboradores (2022) e Hurvitz e colaboradores (2023) destaca as diferenças nos resultados e na segurança dos tratamentos com DS-8201 e T-DM1 em pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo. Enquanto o estudo de Modi e colaboradores revelou uma redução significativa no risco de progressão da doença ou morte e uma melhoria na sobrevida global com o uso de DS-8201 em comparação com a quimioterapia não direcionada, o estudo de Hurvitz e

colaboradores demonstrou uma sobrevida global significativamente prolongada e uma menor taxa de progressão da doença com o DS-8201 em comparação com o T-DM1. No entanto, ambos os estudos destacaram uma preocupação com a ocorrência de eventos adversos, como doença pulmonar intersticial ou pneumonite, associados ao DS-8201.

Além disso, o estudo de Modi e colaboradores (2020) forneceu informações sobre a eficácia do DS-8201 em pacientes previamente tratados com câncer de mama metastático HER2-positivo, evidenciando uma atividade antitumoral significativa e uma taxa de resposta global impressionante. No entanto, foram observados eventos adversos gastrointestinais e hematológicos, além do risco substancial de doença pulmonar intersticial, destacando a importância da monitorização cuidadosa dos pacientes durante o tratamento.

Por outro lado, o estudo conduzido por Minckwitz e colaboradores (2019) destacou os benefícios do tratamento adjuvante com T-DM1 em pacientes com câncer de mama precoce HER2-positivo e doença invasiva residual após a quimioterapia neoadjuvante mais terapia direcionada ao HER2. Embora o T-DM1 tenha sido associado a uma maior incidência de eventos adversos em comparação com o H, os benefícios na redução do risco de recorrência de doença invasiva ou morte foram consistentes em vários subgrupos de pacientes.

Como terapia biológica, o H pode representar um ônus financeiro significativo para os pacientes, possivelmente restringindo o acesso de alguns e desmotivando os prestadores de cuidados de saúde a prescrevê-lo. No entanto, espera-se que para as próximas décadas, os custos associados a essa terapia possa diminuir devido à crescente disponibilidade de biossimilares (Waller; Möbius; Fuentes-Albuero, 2021). É importante buscar regimes de tratamento mais curtos para aumentar a acessibilidade a essa terapia (Da Luz et al., 2022).

5. CONCLUSÃO

A revisão da literatura sobre o trastuzumabe no câncer de mama HER2-positivo mostrou sua eficácia na melhoria da sobrevida e na prevenção de recorrências, em diferentes estágios da doença. Comparando com outras terapias, destacou-se sua segurança em uso prolongado, reforçando seu importante papel no tratamento e ressaltando a necessidade de monitoramento dos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

- [1] CORTÉS, J. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 12, p. 1143-1154, 2022. Doi: 10.1056/NEJMoa2115022
- [2] DA LUZ, F. A. C. et al. The benefits of trastuzumab in the treatment of HER2+ breast cancer as a function of exposure time. **Ecancermedicalsecience**, v. 16, 2022. Doi: 10.3332/ecancer.2022.1347
- [3] HURVITZ, S. A. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 401, n. 10371, p. 105-117, 2023. Doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5
- [4] JACKISCH, C. et al. Subcutaneous vs intravenous trastuzumab for patients with ERBB2-positive early breast cancer: final analysis of the HannaH phase 3 randomized clinical trial. **JAMA oncology**, v. 5, n. 5, p. e190339-e190339, 2019. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0339

- [5] KREUTZFELDT, J. et al. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. **American journal of cancer research**, v. 10, n. 4, p. 1045, 2020. PMID: 32368385. PMCID: PMC7191090
- [6] LV, S. et al. Overall survival benefit from trastuzumab-based treatment in HER2-positive metastatic breast cancer: a retrospective analysis. **Oncology Research and Treatment**, v. 41, n. 7-8, p. 450-455, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1159/000488202>
- [7] MODI, S. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 1, p. 9-20, 2022. Doi: 10.1056/NEJMoa2203690
- [8] MODI, S. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 7, p. 610-621, 2020. Doi:10.1056/NEJMoa1914510
- [9] MAZZOTTA, M. et al. Long-term safety and real-world effectiveness of trastuzumab in breast cancer. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 2, p. 254, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8020254>
- [10] MINCKWITZ, G. V. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 7, p. 617-628, 2019. Doi: 10.1056/NEJMoa1814017
- [11] MÜLLER, V. et al. Long-term trastuzumab (Herceptin®) treatment in a continuation study of patients with HER2-positive breast cancer or HER2-positive gastric cancer. **BMC cancer**, v. 18, p. 1-6, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4183-2>
- [12] PICCART, M. et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial: 6 years' follow-up. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 13, p. 1448-1457, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204>
- [13] SAWAKI, M. et al. Randomized controlled trial of trastuzumab with or without chemotherapy for HER2-positive early breast cancer in older patients. **Journal of clinical oncology**, v. 38, n. 32, p. 3743-3752, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00184>
- [14] TONG, C. WS et al. Recent advances in the treatment of breast cancer. **Frontiers in oncology**, v. 8, p. 227, 2018. Doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00227>
- [15] WALLER, C. F.; MÖBIUS, J.; FUENTES-ALBURO, A. Intravenous and subcutaneous formulations of trastuzumab, and trastuzumab biosimilars: implications for clinical practice. **British Journal of Cancer**, v. 124, n. 8, p. 1346-1352, 2021.

Capítulo 9

Problemas relacionados à polifarmácia em idosos no contexto da Covid-19: uma revisão sistemática

Michele Acassio da Silva

Miguel da Silva Castelo Branco

Teodomiro Monteiro da Costa Neto

Bruno Bezerra Jensen

Tallita Marques Machado

Resumo: A polifarmácia é um problema de saúde pública a nível mundial e motivo de constante alerta por conta do seu alto risco, apresentando muitas vezes consequências graves, podendo levar a óbito. Essa problemática se agravou com a pandemia da COVID-19, uma vez que a doença exige uma farmacoterapia complexa, além disso a síndrome respiratória foi responsável por mortes e internações ao redor do mundo, sendo a população idosa e portadores de doenças crônicas, o grupo mais acometido pelo vírus. Diante disso, esse estudo teve como objetivo fazer um levantamento da literatura visando discutir a problemática da polifarmácia em idosos e seu papel determinante para potenciais interações medicamentosas no contexto da pandemia da COVID-19. A pesquisa foi realizada por meio de um estudo observacional retrospectivo com a busca por publicações científicas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO), nos idiomas português, inglês e espanhol. Como resultado, dezenove estudos foram incluídos nesta revisão sistemática, onde se pode observar que a polifarmácia é dos fatores mais determinantes para as interações medicamentosas, que é um problema complexo que afeta principalmente a população idosa, apresentando riscos de problemas relacionados ao uso de medicamentos que vão desde reações adversas leves até as mais graves, podendo levar a óbito, cabendo à equipe multidisciplinar o papel de evitar as interações indesejadas e prezar pela saúde e bem-estar do paciente, sendo de extrema importância no manejo clínico da saúde do idoso por parte da equipe multidisciplinar de saúde.

Palavras-chave: Saúde do Idoso; Covid-19; Polimedicação; Interações Medicamentosas.

1. INTRODUÇÃO

Mudanças no estilo de vida, avanços tecnológicos e consequentes descobertas de novas doenças e fármacos nos últimos anos, são alguns dos fatores que contribuem diretamente para o aumento exponencial do consumo de medicamentos pela população mundial, e a idade tem uma relação de grandeza diretamente proporcional com a quantidade de medicamentos utilizados por uma única pessoa (RODRIGUES; OLIVEIRA, 2016).

O crescimento da população idosa no Brasil segue sendo um grande desafio para a saúde pública do país, tendo em vista que o envelhecimento traz consigo alterações fisiológicas e patológicas crônicas típicas desse processo, fazendo com que esse público necessite de múltiplos medicamentos, favorecendo problemas como automedicação e a polifarmácia (MARQUES et al., 2020).

Apesar de não se ter um consenso quantitativo que a caracteriza, a polifarmácia é definida como o uso de cinco ou mais medicamentos, sendo esta uma prática vista como comum entre os idosos, onde esse uso exacerbado é configurado como um dos principais fatores desencadeadores de problemas associados às Reações Adversas aos Medicamentos (RAM), interações medicamentosas, dificuldades na adesão ao tratamento e aumento dos custos da assistência à saúde (ESTEVAM, 2021).

Uma interação medicamentosa pode se dar entre medicamentos, alimentos, doenças e até mesmo condição fisiológica. Uma interação entre fármacos se dá pelo efeito congruente de dois ou mais medicamentos, gerando alterações no seu efeito e/ou toxicidade, podendo esta interação trazer benefícios ou malefícios (CAVALCANTE et al., 2022). A polifarmácia está intrinsecamente ligada a este problema, tendo em vista que conforme ocorre o aumento de fármacos prescritos, maior a probabilidade e posterior ocorrência de interações (SANTOS; GIORDANI; ROSA, 2019).

A polifarmácia é um problema de saúde pública a nível mundial e motivo de constante alerta por conta do seu alto risco, apresentando muitas vezes consequências graves, podendo levar a óbito (OLIVEIRA; BUARQUE, 2018). Essa problemática se agravou com a pandemia da COVID-19, uma vez que o tratamento desta doença se resultou numa farmacoterapia complexa, além do fato desta doença acarretar uma síndrome respiratória que teve a população idosa e portadores de doenças crônicas o grupo mais acometido pelo vírus (ROMERO et al., 2021; CASARIN, 2021; GALIZA, 2020).

Os idosos também são o grupo mais afetado pela polifarmácia, tendo em vista que doenças crônicas e manifestações clínicas decorrentes do envelhecimento se apresentam como elementos determinantes para o uso de forma contínua ou não de medicamentos, sendo esse quadro apresentando consequente agravamento no contexto da pandemia de COVID-19 (OLIVEIRA et al., 2021; REZENDE et al., 2021; CÓRRALO et al., 2018).

Sendo evidente que o uso de medicamentos de forma contínua é fundamental para o tratamento de doenças crônicas, bem como as condições fisiológicas em que esse grupo se encontra, adjunto dos diversos esquemas terapêuticos e uso de múltiplos fármacos na profilaxia e tratamento da COVID-19, se faz necessário o entendimento das principais interações medicamentosas resultantes desse uso exacerbado de medicamentos, visando uma farmacoterapia mais segura e responsável para o paciente idoso.

Diante disso, esse estudo teve como objetivo fazer um levantamento da literatura visando discutir a problemática da polifarmácia em idosos e seu papel determinante para potenciais interações medicamentosas no contexto da pandemia de COVID-19.

2. METODOLOGIA

2.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo da literatura do tipo revisão sistemática, onde a busca foi realizada por meio de publicações científicas nacionais e internacionais sobre o tema, nas bases de dados online Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed nos idiomas português, inglês e espanhol no período de Março de 2019 a Março de 2024. Os Descritores em Saúde DeCs foram selecionados para responder a pergunta PICO “Qual o impacto da polifarmácia, no contexto da pandemia de COVID-19, sobre a saúde do idoso?” (Quadro 1).

Quadro 1. Pergunta PICO para revisão sistemática.

Sigla	Componente	Cenário Clínico	Termos em Português	Termos em Inglês	Termos em Espanhol
P	População	Idosos na pandemia	Saúde do Idoso; COVID-19	Health of the Elderly; COVID-19	Salud del Anciano; COVID-19
I	Intervenção	Consumo de múltiplos medicamentos	Polimedicação	Polypharmacy	Polifarmacia
C	Comparação	-	-	-	-
O	Desfecho	Interações Medicamentosas	Interações Medicamentosas	Drug Interactions	Interacciones Farmacológicas

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão foram artigos publicados no período de Março de 2019 a Março de 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol, textos disponíveis na íntegra e que abordassem a utilização de polifarmácia em idosos no contexto do COVID-19.

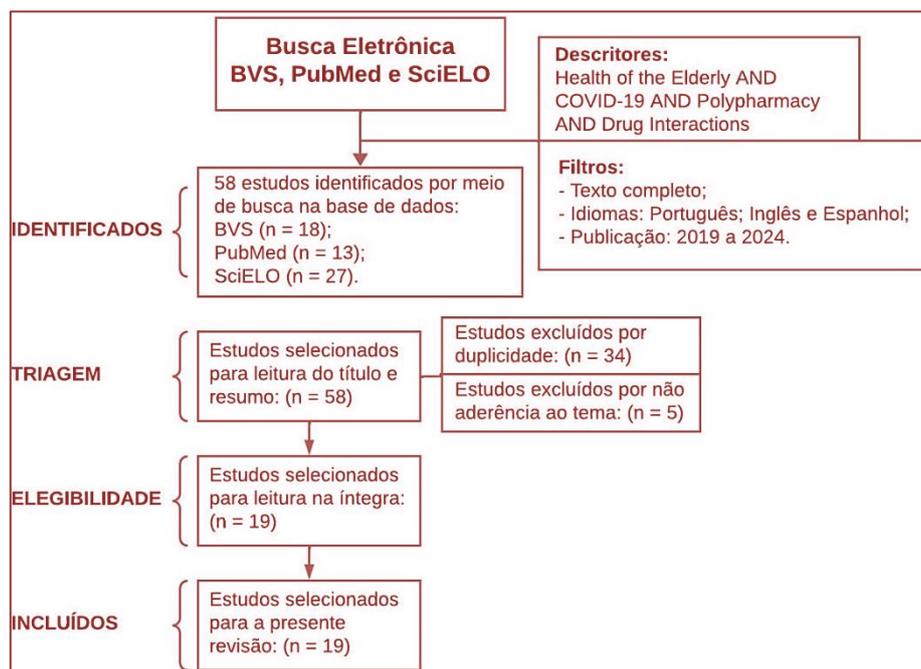
Os critérios de exclusão foram estudos que não apresentassem nenhuma correlação da utilização de polifarmácia em idosos no período de maior abrangência do COVID-19, bem como, publicações duplicadas; artigos com dados insuficientes; estudos publicados antes de 2019.

2.3 ANÁLISE DE DADOS

Os artigos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir informações obtidas que correspondem especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão. Em seguida, os dados foram tabulados em formato de planilha no Excel, em qual se incluíram: os nomes dos autores, ano de publicação, título do artigo, objetivo do estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da pergunta PICO foram estipulados critérios os quais foram analisados (Figura 1), os quais permitiram selecionar dezenove artigos para compor esta revisão (Quadro 2).

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos para a revisão sistemática.**Quadro 2.** Tabela de identificação de artigos selecionados para a revisão sistemática.

Autor (Ano)	Título do artigo	Objetivo do estudo
Chen; Tian & Zeng (2023)	Polypharmacy, potentially inappropriate medications, and drug-drug interactions in older COVID-19 in patients	Avaliar o impacto da polifarmácia e interações medicamentosas potencialmente inapropriadas na mortalidade intra-hospitalar em pacientes idosos internados por COVID-19.
Barreto et al. (2021)	Fake news sobre a pandemia da COVID-19: percepção de profissionais de saúde e seus familiares	Conhecer a percepção de profissionais de saúde e seus familiares acerca das <i>fake news</i> relacionadas à pandemia da COVID-19.
Barros & Damascena (2021)	Assistência farmacêutica na pandemia da Covid-19: uma pesquisa documental	Discutir as propostas de reorganização da assistência farmacêutica durante a pandemia da Covid-19 pelas secretarias de saúde dos estados brasileiros e do Distrito Federal
Cantudo-Cuenca et al. (2021)	Drug-drug interactions between treatment specific pharmacotherapy and concomitant medication in patients with COVID-19 in the first wave in Spain	Avaliar a prevalência e a gravidade das interações medicamentosas potenciais e reais nas terapias para COVID-19 e medicações concomitantes em pacientes hospitalizados com infecção SARS-CoV-2 confirmada.
Capasso et al. (2021)	Emergent Drug and Nutrition Interactions in COVID-19: A Comprehensive Narrative Review	Avaliar as informações atuais sobre os possíveis mecanismos, bem como os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de alguns agentes farmacológicos usados no tratamento de COVID-19 e/ou suas interações secundárias com a nutrição.
Farias et al. (2021)	Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: um estudo na Atenção Primária à Saúde	Avaliar a prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos na Atenção Primária à Saúde (APS) e seus fatores associados.

Quadro 2. Tabela de identificação de artigos selecionados para a revisão sistemática. (continuação)

Autor (Ano)	Título do artigo	Objetivo do estudo
Melo et al. (2021)	Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19	Discorrer sobre a automedicação no cenário da pandemia de Covid-19 e a circulação maciça de informações relacionadas a intervenções terapêuticas medicamentosas
Oliveira et al. (2021)	Prevalência e fatores associados à polifarmácia em idosos atendidos na Atenção Primária à Saúde em Belo Horizonte-MG, Brasil	Analisar a prevalência de polifarmácia e de polifarmácia excessiva, bem como seus fatores associados, entre idosos atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Belo Horizonte-MG
Praxedes et al. (2021)	Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos segundo os Critérios de Beers: revisão sistemática	Identificar e avaliar a prevalência da prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI), segundo os Critérios de Beers, em idosos hospitalizados com ≥ 65 anos
Rezende et al. (2021)	Prevalência e fatores associados à polifarmácia em idosos residentes em Rio Branco, Acre, Brasil: estudo transversal de base populacional, 2014	Analisar a prevalência e os fatores associados à polifarmácia em idosos residentes em Rio Branco, Acre, Brasil, em 2014.
Rivas et al. (2021)	Polifarmacia en Chile: una investigación descriptiva	Realizar una análise sociológica da relação da polifarmácia e automedicação com a condição social do indivíduo.
Cattaneo et al. (2020)	Drug-Drug Interactions and Prescription Appropriateness in Patients with COVID-19: A Retrospective Analysis from a Reference Hospital in Northern Italy	Avaliar o risco de potenciais interações medicamentosas na admissão e durante a hospitalização em pacientes com COVID-19 tratados no hospital.
Correa et al. (2020)	Depressão em idosos de uma região rural do Sul do Brasil	Estimar a prevalência de depressão e seus fatores associados em idosos residentes da zona rural do município de Rio Grande/RS
Peris-Martí et al. (2020)	Specialized pharmaceutical care in social health centers in the times of COVID-19	Descrever a assistência farmacêutica desenvolvida por um serviço de farmácia hospitalar estabelecido em uma casa de repouso e, a partir de uma perspectiva mais global, analisar os pontos fortes e fracos encontrados a partir das várias experiências de farmácia hospitalar em todas as comunidades autônomas espanholas para lidar com esta pandemia.
Ross et al. (2020)	COVID-SAFER: Deprescribing Guidance for Hydroxychloroquine Drug Interactions in Older Adults	Quantificar o grau de polifarmácia e a carga de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) que idosos hospitalizados estão tomando e que interagiriam com a hidroxicloroquina.
Preskorn & Quadri (2020)	Why Are Patients With COVID-19 at Risk for Drug-Drug Interactions?	Informar aos profissionais de saúde sobre interações medicamentosas e a importância de avaliar seu risco grave em pessoas com a COVID-19.
Fanhani et al. (2019)	Consumo de medicamentos por idosos atendidos em um centro de convivência no noroeste do Paraná, Brasil	Avaliar o consumo dos medicamentos, por idosos de um centro de convivência, relacionado aos aspectos de seu uso racional.
Secoli et al. (2019)	Tendência da prática de automedicação entre idosos brasileiros entre 2006 e 2010: Estudo SABE	Examinar as tendências da prática de automedicação dos idosos do Estudo SABE entre 2006 e 2010.
Silvestre et al. (2019)	Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: comparação entre prestadores de serviços em saúde	Comparar a prescrição de medicamentos em idosos usuários do SUS com usuários de Plano de Saúde Suplementar à luz dos critérios de Beers.

Mediante a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, dos 58 artigos identificados na busca, após a leitura dos títulos foram excluídos 34 por duplicidade, restando assim 24, dos quais foram lidos seus resumos, sendo excluídos 5 por não aderência ao tema, restando 19 artigos onde, após serem lidos na íntegra, não houve exclusão de nenhum desses artigos. Portanto, 19 estudos foram inclusos para a presente revisão sistemática.

A população idosa no Brasil está em crescimento significativo, tornando-se o grupo que mais consome medicamentos globalmente. O país ocupa a sexta posição no mercado mundial em consumo de medicamentos (FANHANI et al., 2019). Esse fenômeno está intimamente ligado ao processo de envelhecimento, que está associado a doenças crônicas degenerativas, aumentando a demanda por serviços de saúde (FARIAS et al., 2021).

Fatores como tabagismo, consumo excessivo de álcool e obesidade contribuem para o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que são mais prevalentes em pessoas com mais de 65 anos. Essas condições, bem como também fatores sociais, frequentemente exigem o uso contínuo de medicamentos, favorecendo a polifarmácia (CORRÊA et al., 2020). Estudos mostram que os maiores afetados pela polifarmácia são idosos com menos de 8 anos de estudo básico (RIVAS et al., 2021).

Embora o elevado consumo de medicamentos possa afetar negativamente a qualidade de vida dos idosos, esses medicamentos também são essenciais para prolongar suas vidas (OLIVEIRA et al., 2021). Portanto, a polifarmácia, ou seja, o uso de múltiplos medicamentos, é uma realidade com a qual os profissionais de saúde precisam lidar, educando os pacientes para evitar seu uso indevido (SILVESTRE et al., 2019).

Segundo Chen, Tian e Zeng (2023), foi verificado que a média no consumo de medicamentos pela população idosa observada em internação hospitalar foi de 13 fármacos por dia, e que a prevalência de interações medicamentosas nessa população foi de 61,65%. Durante a pandemia de COVID-19, a polifarmácia se tornou ainda mais evidente devido à utilização de múltiplos medicamentos no tratamento e prevenção da doença, bem como múltiplos prescritores (PRESKORN; QUADRI, 2020). Pesquisas apontam para um aumento significativo no risco de interações medicamentosas adversas, hospitalizações mais frequentes e danos hepáticos e renais durante esse período (PRAXEDES et al., 2021).

No estudo de Cantudo-Cuenca e colaboradores (2022), foram analisados 174 pacientes internados dos quais interações medicamentosas foram detectadas em 152 pacientes (87,4%), com um total de 417 interações medicamentosas constatadas com 60 fármacos envolvidos, entre medicamentos relacionados ao tratamento da COVID-19 e outros medicamentos concomitantes usados durante a internação hospitalar, no qual o autor relaciona a quantidade de interações medicamentosas observadas com a idade do paciente em grandezas diretamente proporcionais.

No estudo de Cattaneo e colaboradores (2020), dos 68% de pacientes com COVID-19 foram expostos a pelo menos uma interação medicamentosa potencial, e 55% foram expostos a pelo menos uma interação medicamentosa (IM) potencialmente grave. A proporção de pacientes com interações medicamentosas potencialmente graves aumentou de 22% na admissão para 80% durante a hospitalização. A maioria das interações medicamentosas potencialmente graves apresentaram um risco aumentado de cardiotoxicidade (CATTANEO et al., 2020).

Em estudo com dados completos sobre os medicamentos usados de forma contínua por pacientes idosos, notou-se que 59,3% dos pacientes analisados utilizavam medicamentos com potencial risco de IM com a hidroxicloroquina, dos quais 43,2% destes apresentavam risco acima do moderado. Dentre os medicamentos mais comuns observados no estudo estavam antipsicóticos, anti-hipertensivos e antidiabéticos (ROSS et al., 2020).

Um estudo realizado em uma unidade básica de saúde mostrou um aumento significativo na prevalência de polifarmácia entre os idosos durante a pandemia de COVID-19, com um aumento de 44% para 69%. Além disso, foram identificadas prescrições de medicamentos potencialmente inadequados e um alto risco de interações medicamentosas (OLIVEIRA et al., 2021).

Os erros mais comuns associados à polifarmácia em idosos incluem prescrições inadequadas, doses incorretas, frequência inapropriada e uso prolongado ou insuficiente de medicamentos, além de interações medicamentosas indesejadas (REZENDE et al., 2021).

A automedicação também contribui significativamente para a polifarmácia e para as interações medicamentosas indesejadas em idosos (SECOLI et al., 2019). Estudos mostram que a população idosa apresenta a maior taxa de automedicação no Brasil, especialmente durante a pandemia de COVID-19 (MELO et al., 2021). Outro fator de contribuição importante para a automedicação de pacientes idosos é o fato desse público ser o mais vulnerável à propagação de *fake news*, destacando a importância do papel do profissional farmacêutico na orientação sobre o uso correto e racional de medicamentos (BARRETO et al., 2021). O farmacêutico é frequentemente o profissional de saúde mais acessível e possui conhecimento especializado sobre os medicamentos utilizados pelos idosos (PERIS-MARTÍ et al., 2020).

Estudos demonstram a eficácia das intervenções farmacêuticas na promoção do uso racional de medicamentos em idosos, destacando a importância da atuação do farmacêutico na equipe multidisciplinar de saúde (BARROS; DAMASCENA, 2021).

O estudo de Barros e Damascena (2021) evidenciou que a presença do farmacêutico realizando intervenções de Assistência Farmacêutica nesses idosos é de extrema importância na melhoria da qualidade de vida, da farmacoterapia e na prevenção de eventos adversos, apontando também o impacto e a multidimensionalidade dessas intervenções, com a participação ativa desse profissional na equipe multidisciplinar se observou reduções reais na polifarmácia desses pacientes e detecção do uso inapropriado e até mesmo desnecessários de medicamentos.

4. CONCLUSÃO

Com isso, é possível afirmar que a polifarmácia, como um dos fatores mais determinantes para interações medicamentosas, é um problema complexo que afeta principalmente a população idosa, apresentando riscos de problemas relacionados ao uso de medicamentos que vão desde reações adversas leves até reações mais graves, podendo levar a óbito.

Tendo em vista a seriedade e complexidade do problema, é necessário a atuação do profissional farmacêutico de forma ativa na farmacoterapia do paciente, tanto na questão de educação em saúde, quanto na intervenção da própria farmacoterapia,

discutindo com a equipe multidisciplinar o melhor tratamento possível para o paciente idoso, promovendo o uso racional e responsável de medicamentos.

REFERÊNCIAS

- [1] ALVES, N. R.; et al. Evaluation of drug interactions between antihypertensive and oral hypoglycemic agents. ID on line. Revista de psicologia, v. 13, n. 44, p. 374-392. 2019.
- [2] BARRETO, M. S.; et al. Fake news sobre a pandemia da COVID-19: percepção de profissionais de saúde e seus familiares. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 55, p. e20210007. 2021.
- [3] BARROS, D. S.; DAMASCENA, H. L. Assistência farmacêutica na pandemia da Covid-19: uma pesquisa documental. Trabalho, Educação e Saúde, v. 19, p. e00323155. 2021.
- [4] CANTUDO-CUENCA, M. D.; et al. Drug-drug interactions between treatment specific pharmacotherapy and concomitant medication in patients with COVID-19 in the first wave in Spain. Sci Rep. Jun 14; 11(1):12414. 2021.
- [5] CAPASSO, R.; et al. Emergent Drug and Nutrition Interactions in COVID-19: A Comprehensive Narrative Review. Nutrients. May 4;13(5):1550. 2021.
- [6] CASANOVA, O.; PENTEADO, S. T.; LINARTEVICH, V. F. Análise de interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva em um hospital no sul do Brasil. Fag Journal Of Health (FJH), v. 1, n. 1, p. 81-88. 2019.
- [7] CASARIN, G. D. F. Percepção dos usuários de polifarmácia sobre medicamentos de uso contínuo em uma estratégia saúde da família no norte do Rio Grande do Sul. 2021.
- [8] CATTANEO, D.; et al. Drug-Drug Interactions and Prescription Appropriateness in Patients with COVID-19: A Retrospective Analysis from a Reference Hospital in Northern Italy. Drugs Aging. Dec; 37(12): 925-933. 2020.
- [9] CAVALCANTE, Mirian Lopes et al. Análise de possíveis interações medicamentosas no tratamento da COVID-19 associado a terapia oncológica do câncer de mama. Revista de Casos e Consultoria, v. 13, n. 1. 2022.
- [10] CHEN, Z.; TIAN F.; ZENG Y. Polypharmacy, potentially inappropriate medications, and drug-drug interactions in older COVID-19 inpatients. BMC Geriatr. Nov 25;23(1):774. 2023.
- [11] CÓRRALO, V. S.; et al. Polifarmácia e fatores associados em idosos diabéticos. Revista de Salud Pública, v. 20, p. 366-372, 2018.
- [12] CORRÊA, M. L.; et al. Depressão em idosos de uma região rural do Sul do Brasil. Ciencia & saude coletiva, v. 25, p. 2083-2092. 2020.
- [13] CORTES, A. L. B.; et al. Prevalência de interações medicamentosas envolvendo medicamentos de alta vigilância: estudo transversal. Revista Mineira de Enfermagem, v. 23, p. 1-6. 2019.
- [14] ESTEVAM, A. C. O impacto do farmacêutico na gestão da polifarmácia. Instituto Universitário Egas Moniz. Tese de Doutorado. 2021.
- [15] FANHANI, H. R.; et al. Consumo de medicamentos por idosos atendidos em um centro de convivência no noroeste do Paraná, Brasil. Revista brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 10, p. 301-314. 2019.
- [16] FANHANI, H. R.; et al. Consumo de medicamentos por idosos atendidos em um centro de convivência no noroeste do Paraná, Brasil. Revista brasileira de Geriatria e Gerontologia, v. 10, p. 301-314. 2019.
- [17] FARIA, A. L. G.; et al. Avaliação das interações medicamentosas e possíveis efeitos colaterais em pacientes idosos da clínica cardiovascular. Diálogos Interdisciplinares, v. 8, n. 10, p. 21-28. 2019.
- [18] FARIAS, A. D.; et al. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: um estudo na Atenção Primária à Saúde. Ciência & Saúde Coletiva, v. 26, p. 1781-1792. 2021.
- [19] GALIZA, F. T. Segurança do paciente idoso relacionada à terapêutica medicamentosa no tratamento da covid-19. Santana RF (Org.), v. 2. 2020.

- [20] KIRCHNER, G. A.; et al. Possíveis interações medicamentosas de fitoterápicos e plantas medicinais incluídas na relação nacional de medicamentos essenciais do SUS: revisão sistemática. 2022.
- [21] LI, Y.; BAI, W.; HASHIKAWA, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, v. 92, n. 6, p. 552-555. 2020.
- [22] MARQUES, P. P.; et al. Polifarmácia em idosos comunitários: resultados do estudo Fibra. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 22. 2020.
- [23] MASCARELO, A.; et al. Prevalência e fatores associados à polifarmácia excessiva em pessoas idosas institucionalizadas do Sul do Brasil. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 24. 2021.
- [24] MELO, J. R. R.; et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, p. e00053221. 2021.
- [25] MORAES, E. N.; et al. COVID-19 nas instituições de longa permanência para idosos: estratégias de rastreamento laboratorial e prevenção da propagação da doença. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, p. 3445-3458. 2020.
- [26] OLIVEIRA, M. V. P.; BUARQUE, D. C. Polifarmácia e medicamentos potencialmente inapropriados em idosos admitidos em um hospital terciário. *Geriatr., Gerontol. Aging(Impr.)*, p. 38-44. 2018.
- [27] OLIVEIRA, P. C.; et al. Prevalência e fatores associados à polifarmácia em idosos atendidos na Atenção Primária à Saúde em Belo Horizonte-MG, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, p. 1553-1564. 2021.
- [28] OLIVEIRA, P. C.; et al. Prevalência e fatores associados à polifarmácia em idosos atendidos na Atenção Primária à Saúde em Belo Horizonte-MG, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, p. 1553-1564. 2021.
- [29] PEREIRA, F. A. Capacidade funcional e respiratória em idosos sobreviventes a hospitalização por COVID-19. Tese de Doutorado. Instituto Politécnico de Lisboa, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. 2021.
- [30] PERIS-MARTÍ, J. F.; et al. Specialized pharmaceutical care in social health centers in the times of COVID-19. *Farm Hosp* ; 44(7): 43-48, 2020
- [31] PRADO, M. F.; et al. Análise da subnotificação de COVID-19 no Brasil. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 32, p. 224-228. 2020.
- [32] PRAXEDES, M. F.; et al. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos segundo os Critérios de Beers: revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, p. 3209-3219. 2021.
- [33] PRESKORN, S. H.; QUADRI, S. Why Are Patients With COVID-19 at Risk for Drug-Drug Interactions? *J Psiquiatria Pract. Nov*; 26(6):485-492. 2020.
- [34] REZENDE, G. R.; et al. Prevalência e fatores associados à polifarmácia em idosos residentes em Rio Branco, Acre, Brasil: estudo transversal de base populacional, 2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, p. 2021.
- [35] REZENDE, G. R.; et al. Prevalência e fatores associados à polifarmácia em idosos residentes em Rio Branco, Acre, Brasil: estudo transversal de base populacional, 2014. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, p. e2020386. 2021.
- [36] RIVAS, C.; et al. Polifarmacia en Chile: una investigación descriptiva / Polipharmacy in Chile: a descriptive research. *Rev. ANACEM (Impresa)*; 15(2): 112-117. 2021.

Capítulo 10

Uso da fluoxetina no tratamento da depressão em adolescentes

Maria Jose Amaro Gomes

Jakeline dos Santos Lopes

Ana Cecília Ferreira de Souza

Tallita Marques Machado

Resumo: A depressão é um transtorno psiquiátrico que acomete a população em geral, mas atinge de forma grave crianças e adolescentes, por apresentar um risco de suicídio aumentado nesta faixa etária. Embora a farmacoterapia seja um dos pilares do tratamento da depressão, várias questões sobre a utilização de agentes antidepressivos nessa faixa etária permanecem ainda sem respostas definitivas e são fontes de intensos debates. Assim, ressalta-se a importância das pesquisas relacionadas à medicalização da depressão. O presente trabalho teve como objetivo evidenciar o impacto da fluoxetina no tratamento da depressão em adolescentes, bem como demonstrar suas vantagens e desvantagens, abordando com conhecimentos atuais sobre o assunto. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa da literatura utilizando artigos científicos publicados nas bases de dados do PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Scientific Electronic Library Online no período de março de 2016 a abril 2024. Foram analisados 21 artigos, os quais pode-se observar que a fluoxetina é um dos inibidores da recaptação da serotonina mais utilizado tanto no tratamento quanto na prevenção de uma recaída da depressão em crianças e adolescentes, ela também se mostrou ser o inibidor seletivo de recaptação de serotonina com menos efeitos adversos no tratamento da depressão e ansiedade.

Palavras-chave: Fluoxetina; Depressão; Antidepressivos; Adolescência.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico cujo tratamento realizado por meio da utilização de antidepressivos e que cada vez mais vem afetando os indivíduos em diversas faixas etárias, especialmente em adolescentes (Capitão et al., 2023). Dentre os acometidos, clinicamente, os jovens com depressão relatam frequentemente problemas na regulação das emoções, além dos sintomas típicos de mau humor e irritabilidade, que em comparação com pares não deprimidos, a investigação mostra que os adolescentes com depressão apresentam uma maior reatividade a estímulos negativos e são menos capazes de se envolverem na reavaliação cognitiva, ou seja, a capacidade de mudar a interpretação de uma situação negativa a fim de reduzir o afeto negativo (Schäfer et al., 2017).

A adolescência pode ser entendida como a fase de desenvolvimento que ocorre entre a infância e a vida adulta, caracterizada por fase de consideráveis mudanças físicas, psicológicas, cognitivas e socioculturais, sendo considerada como período esperado de crise (Miliauskas; Faus, 2020).

Os transtornos depressivos tem se tornado comuns em adolescentes, afetando mais de 1 a cada 10 adolescentes entre 13 e 17 anos (Merikangas et al., 2007; Findling et al., 2020), sendo uma das principais fontes de incapacidade durante a adolescência, além de estarem associados a disfunções psicossociais, altos custos sociais e a mortalidade prematura em comparação com a população em geral (Croatto et al., 2023). Segundo Rentz-Fernandes (2017), as dificuldades de ajustamento social, baixo autoconceito, e também, a autoimagem são um dos fatores desencadeantes da depressão.

A depressão quando presente durante adolescência prejudica o desempenho acadêmico e relacionamentos com colegas e aumenta o risco de depressão recorrente na idade adulta (Davies et al., 2018). Além disso, representa um fator de risco significativo para ideação suicida, tentativas de suicídio e suicídios consumados, sendo esta categorizada como a terceira principal causa de morte em adolescentes em todo o mundo. Apesar da alta prevalência e morbidade e mortalidade, as opções de tratamento farmacológico para a depressão são limitadas para jovens (Findling et al., 2020).

O tratamento do transtorno depressivo nos adolescentes é um importante desafio de saúde pública, com controvérsias contínuas sobre a eficácia e segurança dos antidepressivos (Athreya et al., 2022). O uso de medicamentos durante esse período sensível de desenvolvimento fisiológico e cognitivo do cérebro produz mudanças neurobiológicas, algumas das quais podem durar mais do que o curso do tratamento (Harris et al., 2017).

Dentre os medicamento utilizados no tratamento da depressão, encontra-se a fluoxetina que devido à sua recaptação da serotonina produz um efeito ativador elevando os níveis do neurotransmissor serotonina, responsável pela regulação de funções como humor, bem-estar, sono, apetite e concentração. O efeito antidepressivo inicial surge em 2 a 4 semanas de tratamento, sendo um dos principais antidepressivos prescritos para o tratamento da depressão em adultos (Santos; Barroso, 2020).

A partir do exposto, este estudo teve como objetivo revisar o padrão do perfil farmacológico dos tratamentos utilizados por adolescentes que são diagnosticados com depressão.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. DEPRESSÃO

A depressão tornou-se um problema significativo de saúde pública afetando a saúde de aproximadamente 350 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a adolescência um período de pico de início da depressão, apresentando uma prevalência superior em relação a população em geral, tendo uma prevalência anual de 8% e uma prevalência ao longo da vida de 11%. Além disso, as taxas de resposta ao tratamento são muito piores para psicoterapia e farmacoterapia em adolescentes do que em adultos, assim, uma melhor compreensão dos potenciais mecanismos fisiopatológicos associados a depressão em adolescentes é crucial para melhorar a eficácia dos tratamentos disponíveis (Guo, 2024).

Sintomas de depressão, ansiedade e estresse são fenômenos interligados e que transitam entre afeto negativo, desconforto emocional e alterações fisiológicas, os sintomas depressivos são considerados o preditor psicológico mais frequentemente associado à baixa qualidade de vida (Freitas et al., 2023).

A adolescência representa uma fase de desenvolvimento caracterizada por inúmeras alterações biológicas, cognitivas e mudanças psicológicas. Durante esta fase de desenvolvimento, determinantes sociais, como contexto familiar, ambiente escolar, comunidade, relacionamento estabelecido com pares e cultura (Viana; Noronha, 2022). No contexto familiar, a depressão em adolescentes pode desencadear sentimentos de impotência e insegurança em seus familiares, pois se sentem desqualificados para cuidar da criança ou adolescente, devido ao pouco conhecimento sobre a doença e medo de ver o jovem nesta situação crítica. Esses sentimentos revelam a dificuldade das famílias em lidar com a desordem, levando ao estresse, tensões, conflitos, desarmonia, e exigindo mudanças significativas na organização da família (Pontes et al., 2023).

2.2. USO DE MEDICAMENTOS E DE PSICOFÁRMACOS

A utilização de psicofármacos na adolescência está se tornando cada vez mais frequente, visto que a disponibilidade de novos medicamentos e o conhecimento sobre os transtornos psicológicos têm aumentado. Onde tem se observado a necessidade de doses mais altas em adolescentes do que em pessoas adultas para que se consiga resultados positivos durante o tratamento devido os adolescentes apresentarem um metabolismo hepático mais rápido e uma maior filtração glomerular (Lima et al., 2022).

Os psicofármacos são utilizados no tratamento de problemas mentais e comportamentais, os quais os efeitos adversos em adolescentes têm sido debatidos na literatura como Síndrome de Dress, agravamento de depressão e tentativas de suicídio, síndrome neuroléptica maligna, efeitos extrapiramidais, problemas metabólicos e cardiovasculares como obesidade e risco aumentado de diabetes. Dentre os psicofármacos mais utilizados têm se destacado a fluoxetina (Pande et al., 2018).

A fluoxetina é um inibidore seletivo da recaptção de serotonina (ISRS) que tem se mostrado promissora no fornecimento de um custo/benefício positivo para o tratamento da depressão em jovens (Whittington et al., 2004), sendo aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para o tratamento de depressão em pacientes adolescentes juntamente como o escitalopram (Lukmanji et al., 2020).

Os efeitos colaterais dos ISRS, como a fluoxetina por exemplo, podem induzir

mania, hipomania e ativação comportamental (agitação, impulsividade, conduta desafiante). Assim a resposta à terapia antidepressiva em adolescentes é mais heterogênea quando comparada com a dos adultos, onde os principais desafios do planejamento do tratamento incluem determinar quais pacientes se beneficiarão do tratamento antidepressivo agudo, aumentos de dosagem, tratamento de continuação e tratamento de manutenção (Athreya et al., 2022).

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo da literatura do tipo revisão integrativa, que teve como tema central “A utilização de fluoxetina no tratamento da depressão em adolescentes”. Os dados foram levantados por meio de consulta na plataforma PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde foram utilizados os seguintes descritores fluoxetina, tratamento, depressão, adolescentes. Os operadores booleanos AND e OR.

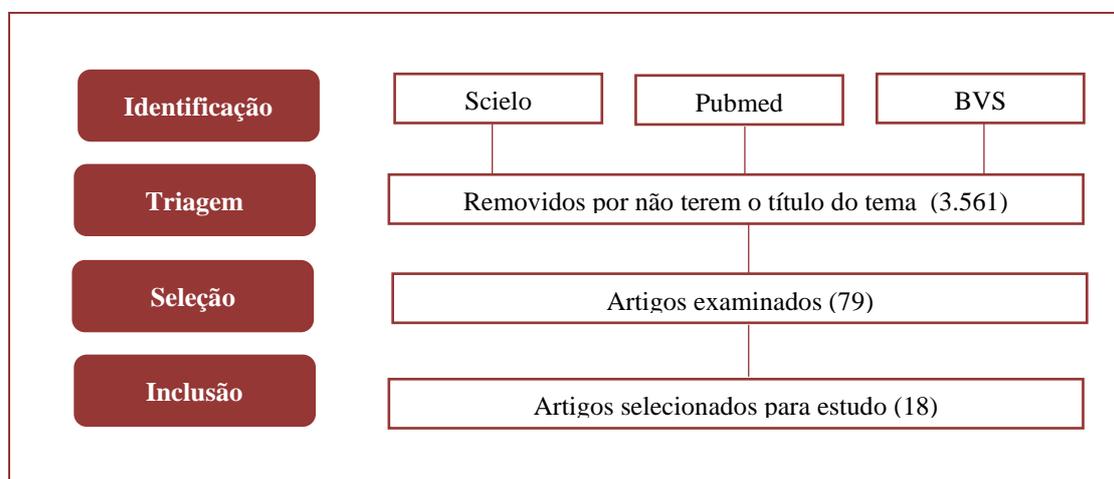
Os critérios de inclusão foram artigos publicados no período março de 2016 a abril de 2024, nos idiomas português e inglês, e que abordassem a utilização de fluoxetina no tratamento da depressão em adolescentes, bem como sua comprovação em ensaios *in vitro* ou *in vivo*. Os critérios de exclusão foram estudos que não apresentassem nenhuma correlação da fluoxetina no tratamento da depressão em adolescentes, bem como e publicações duplicadas.

Os artigos foram analisados e sintetizados de forma crítica, a fim de discutir informações obtidas que correspondem especificamente ao tema pretendido para compor esta revisão. Em seguida, os dados foram tabulados em formato de planilha no Excel, em qual se incluíram: os nomes dos autores, ano de publicação, título do artigo e objetivo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos artigos pesquisados (Figura 1), foram selecionados 18 artigos para compor esta revisão (Quadro 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos utilizados neste estudo.



Quadro 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa do estudo sobre o uso da fluoxetina no tratamento de adolescentes com depressão

Autor (Ano)	Título do artigo	Objetivo
<u>Athreya</u> et al. (2022)	Evidências de aprendizado de máquina orientaram a previsão precoce de resultados agudos no tratamento de crianças e adolescentes deprimidos com antidepressivos.	Examinar ferramentas de inteligência artificial para a previsão de resultados precoces em crianças e adolescentes deprimidos tratados com fluoxetina, duloxetina ou placebo.
Capitão et al. (2022)	ACUTE NEURAL EFFECTS OF FLUOXETINE ON EMOTIONAL REGULATION IN DEPRESSED ADOLESCENTS.	Investigar os efeitos neurais da fluoxetina na reatividade emocional e na reavaliação cognitiva na depressão adolescente.
Costa et al (2021)	Inatividade física e sintomas de depressão, ansiedade e estresse em adolescentes estudantes.	Comparar a prática de atividade física habitual e sintomas de depressão, ansiedade e estresse entre estudantes adolescentes de escolas públicas de tempo integral e parcial.
Croatto et al. (2022)	The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: An umbrella review of the evidence from randomised controlled trials	Agregar as principais evidências de para melhoria da saúde física de pessoas com transtornos de humor que apresentam risco aumentado de doenças médicas comórbidas em comparação com a população em geral.
Draghi et al. (2019)	Symptoms of anxiety and depression in children with developmental coordination disorder: a systematic review.	Encontrar evidências dos sintomas de ansiedade/depressão em crianças com transtorno do desenvolvimento da coordenação, em comparação com seus pares com desenvolvimento típico, tanto em nível de grupo quanto individual, e identificar quantas ferramentas diferentes são usadas para medir ansiedade e/ou depressão.
<u>Findling</u> et al. (2020)	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vilazodone in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder with Twenty-Six-Week Open-Label Follow-Up.	Avaliar a eficácia e segurança a longo prazo da vilazodona em crianças e adolescentes pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo maior (TDM).
Freitas et al. (2023)	Sintomas de depressão, ansiedade e estresse em estudantes da saúde e impacto na qualidade de vida.	Avaliar a associação entre qualidade de vida e presença de sintomas de depressão, ansiedade e estresse em estudantes universitários da área da saúde.
Guancino et al. (2020)	Prevenção de Ansiedade Infantil a partir do Método Friends.	Verificar se a sintomatologia de ansiedade de crianças diminui após a participação destas no Método FRIENDS.
<u>Guo</u> et al. (2024)	The relationship between serum resolvin D1, NLRP3, cytokine levels, and adolescents with first-episode medication-naïve major depressive disorder.	Comparar RvD1 e NLRP3 entre adolescentes com TDM e HCs.
Horn et al. (2021)	School Performance and Symptoms of Depression, Anxiety, and Stress in Adolescents.	Verificar a correlação entre desempenho escolar e sintomas de depressão, ansiedade e estresse em 432 estudantes de escola pública com idade entre 15 e 18 anos.
Lima et al. (2022)	O uso de antidepressivos em crianças e adolescentes e seus efeitos colaterais.	Analisar o uso de antidepressivos em pacientes da faixa etária infantil e adolescente e seus efeitos colaterais.
<u>Lukmanji</u> et al (2020)	Antidepressant Prescriptions, Including Tricyclics, Continue to Increase in Canadian Children.	Descrever tendências nas recomendações de antidepressivos para crianças canadenses de 1 a 18 anos de idade durante 2012 a 2016.
Miliauskas et al. (2020)	Saúde mental de adolescentes em tempos de Covid-19: desafios e possibilidades de enfrentamento	Verificar a melhor forma de lidar com a saúde mental dos adolescentes, devido o distanciamento social devido ao COVID.
Meneses et al. (2024)	Relação entre depressão, ansiedade, estresse e dependência de smartphone em estudantes de enfermagem na COVID-19.	Verificar a relação entre sintomas de depressão, ansiedade, estresse e dependência de smartphone em estudantes de enfermagem na COVID-19.

Quadro 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa do estudo sobre o uso da fluoxetina no tratamento de adolescentes com depressão (Continuação)

Autor (Ano)	Título do artigo	Objetivo
Pande et al. (2020)	Este ilustre desconhecido: considerações sobre a prescrição de psicofármacos na primeira infância.	Discutir aspectos relacionados aos hábitos de prescrição e uso de psicofármacos na primeira infância.
Pontes et al. (2023)	Children and Adolescents with Depression: Perception of Family Caregivers.	Analisar a percepção dos familiares sobre a experiência de conviver e cuidar de crianças e adolescentes com transtorno depressivo.
Schiavo et al. (2020)	Child Development, Maternal Depression and Associated Factors: A Longitudinal Study.	Analisar a percepção de familiares sobre a experiência de conviver e cuidar de crianças e adolescentes com transtorno depressivo; identificar os recursos mobilizados pelas famílias para responder às demandas da depressão infantojuvenil
Viana et al. (2022)	Life Satisfaction, Affects at School and Depression Symptoms among Adolescents.	Examinar a relação entre satisfação com a vida e sintomas de depressão entre adolescentes brasileiros e verificou os efeitos diretos dos afetos positivos e negativos na escola, além do efeito mediador dessas variáveis na relação entre satisfação com a vida e sintomas de depressão.

*RvD1: Resolvinina de série D1; *NLRP3: NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3; *TDM: Transtorno Depressivo Maior; *HCS: High Carbon Stock

De acordo com Meneses e colaboradores (2024), devido à pandemia, inúmeras instituições educacionais em todo o mundo foram obrigadas a fechar suas portas e a adaptar-se aos métodos de ensino e aprendizagem online para fornecer o material necessário e tentar manter o ano e as atividades acadêmicas. A mudança repentina nos métodos de ensino sobrecarregou muitos estudantes, provocando cargas de trabalho ainda mais estressantes que passaram a gerar mais sintomas de depressão e ansiedade entre os estudantes. Assim, as medidas de isolamento social vêm impactando um espectro maior da população, sendo os adolescentes especialmente vulneráveis ao adoecimento mental neste contexto, devido à importância dos pares e do convívio em grupo para essa faixa etária (Miliauskas et al., 2020).

Com o retorno as aulas normais, Costa e colaboradores (2021) demonstraram que os estudantes adolescentes do sistema público de ensino demonstraram alto índice de inatividade física, com maior proporção de inativos nas escolas de período integral. Além disso, esses estudantes vivenciam aspectos negativos de ansiedade, estresse e depressão. A média de idade para o estudo foi de 15,95 ± 1,15 anos e vários motivos foram observados para esta causa, como a condição financeira e o convívio familiar. A pesquisa foi realizada através de um questionário assim foi possível rastrear os sintomas da depressão e da ansiedade e estresse dos participantes da pesquisa. Quanto ao estresse, dos 516 adolescentes, 99 (19,2%) responderam que têm dificuldade em se acalmar na maior parte da semana; 137 (26,6%) tiveram reações exageradas às situações algumas vezes na semana; 130 (25,2%) afirmaram que estavam bastante nervosos na maior parte da semana; 147 (28,5%) disseram que algumas vezes na semana notaram que estavam ficando agitados e não tiveram paciência quando foram interrompidos; 133 (25,8%), durante algumas vezes na semana, acharam difícil relaxar, indicando sintomas de estresse.

Segundo Guancino e colaboradores (2020), os Transtornos de Ansiedade têm se desenvolvido com mais frequência em crianças em idade escolar, prejudicando sua saúde, relações sociais e desenvolvimento global. No estudos de Draghi e colaboradores (2019), mostram que as evidências indicaram que 100% dos estudos avaliados apresentaram

mais sintomas de ansiedade e depressão em crianças com transtorno do desenvolvimento da coordenação do que em seus pares com desenvolvimento típico. No nível individual, encontramos crianças com sintomas clínicos de ansiedade em 17-34% (transtorno do desenvolvimento da coordenação) e 0-23% (desenvolvimento típico) e de depressão em 9-15% (transtorno do desenvolvimento da coordenação) e 2-5% (desenvolvimento típico).

Pande et Al. (2020) abordaram uma questão importante sobre o uso de psicotrópicos na primeira infância, ao qual, fala que à regulamentação e orientação dos psicofármacos utilizados na infância é definida como *off label*, ou seja, o uso de drogas farmacêuticas que não seguem as indicações homologadas para aquele fármaco, não são aprovada pelas agências de regulação, devido a diferenças na indicação do medicamento, na faixa etária e peso, na dose, na frequência, na via de administração ou na apresentação indicada. A diversidade de novos medicamentos que tratam a saúde mental, o uso de antidepressivos nesta população torna-se relevante, por isso, deve-se realizar um diagnóstico preciso e avaliar a farmacodinâmica destes fármacos no organismo dos mais jovens, individualizando cada caso e evitando os problemas relacionados à medicação (Lima et al., 2022)

Segundo Capitão e colaboradores (2022), a depressão na adolescência pode estar associada à redução do processamento visual de imagens aversivas e que a fluoxetina pode agir para reduzir tais sinais, isto poderia refletir um mecanismo chave pelo qual os adolescentes deprimidos se envolvem com sinais negativos anteriormente evitados.

Dentre os antidepressivos recomendados para uso em adolescentes, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina é a classe de antidepressivos mais recomendada. Evidências de revisões sistemáticas sugerem que a fluoxetina pode ser o antidepressivo mais eficaz para os adolescentes. A fluoxetina foi aprovada nos Estados Unidos pela FDA para tratar transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo e depressão em crianças e adolescentes, além disso, as evidências sugerem que a fluoxetina é eficaz na prevenção da recaída da depressão em crianças e adolescentes e é considerada o único inibidor da recaptção de serotonina que os benefícios superavam os riscos (Lukmanji et al., 2020).

5. CONCLUSÃO

Através dos dados obtidos, pode-se observar uma prevalência significativa da depressão entre adolescentes, destacando a crescente utilização da terapia medicamentosa, possuindo uma abordagem mais eficaz quando aliada a psicoterapia. No entanto, o uso de antidepressivos nesse grupo permanece um tema de investigação para otimizar a terapêutica existente, dada a considerável vulnerabilidade presente para essa faixa etária. Além disso, o uso da fluoxetina tem se mostrado uma alternativa para o tratamento de diferentes graus de depressão. Entretanto, a eficácia da farmacoterapia varia consideravelmente devido à heterogeneidade dos pacientes e aos padrões de resposta individualizados, enfatizando a necessidade de uma análise aprofundada ao desenvolver novos tratamentos para doenças depressivas.

REFERÊNCIAS

- [1] ATHREYA, A. P. et al. Evidence for machine learning guided early prediction of acute outcomes in the treatment of depressed children and adolescents with antidepressants. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 63, n. 11, p. 1347-1358, 2022.
- [2] BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial–2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.
- [3] CAPITÃO, L. P. et al. Acute neural effects of fluoxetine on emotional regulation in depressed adolescents. **Psychological Medicine**, v. 53, n. 10, p. 4799-4810, 2023.
- [4] COSTA, M. P. da S. et al. Inatividade física e sintomas de depressão, ansiedade e estresse em adolescentes estudantes. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, p. eAPE03364, 2021.
- [5] CROATTO, G. et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: An umbrella review of the evidence from randomised controlled trials. **Molecular psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 369-390, 2023.
- [6] DAVIES, D. et al. Different Longitudinal Relationships Between Childhood Adversity, Adolescent/Adult Social Support, and Dimensions of Depressive and Psychotic Symptoms in 2 General Population Cohorts. **Schizophrenia Bulletin**, v. 43, p. S115-S115, 2017.
- [7] DRAGHI, T. T. G. et al. Symptoms of anxiety and depression in children with developmental coordination disorder: a systematic review. **Jornal de pediatria**, v. 96, n. 1, p. 08-19, 2020.
- [8] FINDLING, R. L.; MCCUSKER, E.; STRAWN, J. R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vilazodone in children and adolescents with major depressive disorder with twenty-six-week open-label follow-up. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**, v. 30, n. 6, p. 355-365, 2020.
- [9] FREITAS, P. H. B. de et al. Sintomas de depressão, ansiedade e estresse em estudantes da saúde e impacto na qualidade de vida. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 31, p. e3884, 2023.
- [10] GUANCINO, L.; TONI, C. G. de S.; BATISTA, A. P. Prevenção de ansiedade infantil a partir do Método Friends. **Psico-USF**, v. 25, p. 519-531, 2020.
- [11] GUO, J. et al. The relationship between serum resolvin D1, NLRP3, cytokine levels, and adolescents with first-episode medication-naïve major depressive disorder. **BMC psychiatry**, v. 24, n. 1, p. 285, 2024.
- [12] HARRIS, J. J.; REYNELL, C. Como os antidepressivos influenciam o sinal BOLD no cérebro em desenvolvimento. **Neurociência cognitiva do desenvolvimento**, v. 25, p. 45-57, 2017.
- [13] HORN, A. M.; DA SILVA, K. A.; PATIAS, N. D. Desempenho escolar e sintomas de depressão, ansiedade e estresse em adolescentes. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 37, 2021.
- [14] DE LIMA, A. G. C. et al. O uso de antidepressivos em crianças e adolescentes e seus efeitos colaterais: The use of antidepressants in children and adolescents and their side effects. **Journal Archives of Health**, v. 3, n. 2, p. 264-269, 2022.
- [15] LUKMANJI, A. et al. Antidepressant prescriptions, including tricyclics, continue to increase in Canadian children. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 30, n. 6, p. 381-388, 2020.
- [16] MENESES, M. O.; ANDRADE, E. M. L. R. Relação entre depressão, ansiedade, estresse e dependência de smartphone em estudantes de enfermagem na COVID-19. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 32, p. e4057-e4057, 2024.
- [17] MILIAUSKAS, C. R.; FAUS, D. P. Saúde mental de adolescentes em tempos de Covid-19: desafios e possibilidades de enfrentamento. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 30, p. e300402, 2020.
- [18] PANDE, M. N. R.; AMARANTE, P. D. de C.; BAPTISTA, T. W. de F. Este ilustre desconhecido: considerações sobre a prescrição de psicofármacos na primeira infância. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, p. 2305-2314, 2020.
- [19] PONTES, E. R. et al. Children and adolescents with depression: Perception of family caregivers. **Paidéia (Ribeirão Preto)**, v. 33, p. e3312, 2023.
- [20] RENTZ-FERNANDES, A. R. et al. Autoestima, imagem corporal e depressão de adolescentes em diferentes estados nutricionais. **Revista de salud pública**, v. 19, p. 66-72, 2017.

- [21] SCHÄFER, J. O. et al. Emotion regulation strategies in depressive and anxiety symptoms in youth: A meta-analytic review. **Journal of youth and adolescence**, v. 46, p. 261-276, 2017.
- [22] SCHIAVO, R. de A.; PEROSA, G. B. Child development, maternal depression and associated factors: A longitudinal study. **Paidéia (Ribeirão Preto)**, v. 30, p. e3012, 2020.
- [23] DIAS-VIANA, J. L.; NORONHA, A. P. P. Life satisfaction, affects at school and depression symptoms among adolescents. **Paidéia (Ribeirão Preto)**, v. 32, p. e3203, 2022.
- [24] WHITTINGTON, C. J. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. **The lancet**, v. 363, n. 9418, p. 1341-1345, 2004.

Capítulo 11

Tendências recentes em diagnóstico e tratamento da sífilis: revisão sistemática

Alcilene Pinto Rodrigues

Aldilene Batista de Souza

Ingrid Oziane da Silva Quintino

Marcelle Marques da Cruz

Rodrigo Queiroz de Lima

Resumo: A sífilis é uma doença sexualmente transmissível causada pela bactéria *Treponema pallidum*. Se não tratada adequadamente, pode levar a complicações graves, afetando diversos órgãos do corpo. O diagnóstico precoce e o tratamento eficaz são essenciais para prevenir complicações e interromper a transmissão da doença. Dessa forma o objetivo é revisar os diversos tipos de sífilis, assim como os métodos de diagnóstico utilizados e as modalidades de tratamento empregadas nos últimos cinco anos, considerando as preocupações contemporâneas associadas à doença. Foi realizado uma revisão sistemática nas plataformas National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) com intuito de responder a pergunta: Em pacientes com suspeita de sífilis, qual foi o tipo de sífilis e diagnóstico utilizado para permitir um tratamento precoce e eficaz? Os critérios de inclusão foram artigos em inglês ou português; publicados de 2019 a 2024. Os critérios de exclusão: artigos repetidos, insuficiência de dados e que não se enquadram ao objetivo da pesquisa. Foi identificado um total de vinte artigos os quais destacaram que a sífilis ainda é desafiadora infecção sexualmente transmissível continua a impactar os esforços de controle e prevenção globalmente. Os tipos de sífilis abordados incluíram casos congênitos, neurosífilis, oculares e gestacionais. Com relação aos testes de diagnóstico, variam desde os sorológicos mais comuns, como VDRL, até métodos mais avançados, como análises de microRNAs (miRNAs), Reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction - PCR), PCR com transcrição reversa (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction - RT-PCR) entre outros. Em conclusão, os estudos apresentados sublinham a importância crucial da detecção precoce e do tratamento adequado da sífilis, tanto na gestação quanto nas fases iniciais da doença, para prevenir complicações graves como a sífilis congênita. O rastreamento ampliado, é fundamental para identificar casos ocultos, enquanto a consideração de manifestações menos comuns, como a sífilis ocular, amplia a compreensão da doença. Além disso, as pesquisas sobre biomarcadores de miRNA, abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. É fundamental pesquisas mais abrangentes e do desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico, voltados para diferentes facetas da doença, com potencial impacto na redução da morbimortalidade associada. Além disso, ressalta-se a urgência na capacitação dos profissionais de saúde para assegurar diagnósticos precisos e tempestivos, visando otimizar o tratamento e promover melhores desfechos para os pacientes.

Palavras-chave: Diagnóstico precoce, Sífilis adquirida, Técnicas diagnósticas.

1. INTRODUÇÃO

A sífilis adquirida é uma doença infecciosa sistêmica causada pela bactéria *Treponema pallidum*, transmitida principalmente por contato sexual desprotegido. A sua incidência tem crescido significativamente nas últimas décadas, representando um importante problema de saúde pública em todo o mundo. A detecção precoce e o tratamento adequado são fundamentais para controlar a disseminação da doença e prevenir suas complicações (Pinho *et al.*, 2024; Goncalves-Maciel *et al.*, 2022; Machado *et al.*, 202; Silva *et al.*, 2023).

Durante o período de 2007 a 2018, estima-se que tenham ocorrido 45.196 casos de sífilis gestacional subnotificados no Brasil, o que representa uma cobertura de apenas 87,12% dos casos registrados. Após a correção desses dados subnotificados, a taxa de incidência estimada de sífilis gestacional no Brasil aumentou de 8,74 para 10,02 por 1000 nascidos vivos durante o mesmo período (de Oliveira *et al.*, 2023).

No Brasil, observou-se um aumento significativo na taxa de sífilis adquirida ao longo do tempo. Entre 2011 e 2017, essa taxa passou de 12,3 para 81,4 casos por 100.000 habitantes, representando um crescimento bruto de 561%. Da mesma forma, a incidência de sífilis durante a gravidez também apresentou uma tendência ascendente, aumentando de 2,2 para 16,9 por 1.000 nascidos vivos no período de 2007 a 2017, o que representa um crescimento bruto de 660%. Além disso, a sífilis congênita registrou um aumento na taxa, passando de 2,00 para 8,8 por 1.000 nascidos vivos entre 2007 e 2017, refletindo um crescimento bruto de 338% (Marques dos Santos *et al.*, 2020).

Entre 2011 e 2019, estudo revelou uma mudança significativa no panorama da sífilis, com o registro de 62.765 casos entre idosos no Brasil. Este aumento foi observado tanto em homens quanto em mulheres e em todas as faixas etárias, destacando-se especialmente o crescimento significativo no sexo feminino e no grupo etário de 70 a 79 anos. Essa tendência de aumento foi observada em todas as regiões do país, com maior destaque para as regiões Nordeste e Sul (Barros *et al.*, 2023).

Levando em consideração os dados citados acima, percebe-se quão essencial é o diagnóstico precoce e os tipos de tratamentos adequados para cada caso, pois é possível implementar técnicas eficazes para o diagnóstico precoce da sífilis adquirida. As abordagens diagnósticas devem ser sensíveis o suficiente para detectar casos assintomáticos, uma vez que a sífilis pode se apresentar de forma subclínica em muitos pacientes, tornando-se um desafio. Além disso, é necessário considerar a disponibilidade de recursos laboratoriais e a capacitação dos profissionais de saúde para realizar os testes de maneira eficiente e precisa (Monteiro *et al.*, 2023; Dos Santos *et al.*, 2022).

O tratamento precoce da sífilis é essencial para interromper a transmissão da doença e prevenir suas complicações, como lesões neurológicas, cardiovasculares e o desenvolvimento de sífilis congênita em gestantes. No entanto, as estratégias terapêuticas devem ser adaptadas à realidade específica, levando em conta fatores como a resistência antimicrobiana e a disponibilidade de medicamentos (Mocelin *et al.*, 2023).

Portanto, o objetivo é revisar sobre os tipos de sífilis, bem como os diagnósticos utilizados visando os tipos de tratamento, evidenciadas nos últimos cinco anos. Espera-se que este trabalho contribua para o aprimoramento das práticas clínicas e de saúde pública voltadas para o controle da sífilis, visando melhorar a qualidade de vida e reduzir a carga dessa enfermidade.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A sífilis, uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada pela bactéria *Treponema pallidum*, representa uma preocupação de saúde pública global devido à sua prevalência e complicações associadas (Satyaputra *et al.*, 2023). É uma das ISTs mais comuns mundialmente, com milhões de novos casos estimados anualmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023).

O *Treponema pallidum*, o agente causador da sífilis, é transmitido principalmente através de relações sexuais desprotegidas, incluindo sexo vaginal, anal e oral. A transmissão vertical ocorre quando a mãe infectada transmite a bactéria para o feto durante a gravidez ou parto. Além disso, a sífilis pode ser transmitida através de transfusão sanguínea, embora isso seja menos comum devido aos rigorosos protocolos de triagem (Wu *et al.*, 2021; Mitjà *et al.*, 2023).

É caracterizada por uma progressão de estágios clínicos distintos: sífilis primária, secundária, latente e terciária. Cada estágio apresenta sintomas específicos e implicações clínicas. Os sintomas iniciais podem incluir úlceras genitais (chacras) na sífilis primária, erupções cutâneas, febre e linfadenopatia na sífilis secundária, seguidos por um período latente assintomático e, em estágios avançados, complicações graves, como danos neurológicos, cardiovasculares e lesões cutâneas destrutivas (Delfosse *et al.*, 2021).

A sífilis afeta amplamente diferentes faixas etárias e grupos demográficos, sendo mais prevalente em jovens adultos sexualmente ativos, especialmente aqueles com comportamentos de risco, como múltiplos parceiros sexuais e uso de drogas recreativas (Domingues *et al.*, 2021).

Mulheres grávidas e fetos possuem risco de complicações sérias sem tratamento precoce. O controle da sífilis continua sendo um desafio de saúde pública, exigindo uma estratégia abrangente que inclua educação, acesso aos serviços de saúde, triagem, diagnóstico e tratamento oportunos. É crucial direcionar essas ações para grupos vulneráveis e adotar abordagens holísticas que abordam os determinantes sociais da saúde, visando reduzir tanto a incidência quanto as complicações associadas à sífilis (Eppes *et al.*, 2022).

2.1. DESAFIOS ENCONTRADOS PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DA SÍFILIS NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS

Nos últimos cinco anos, têm surgido diversos obstáculos no diagnóstico precoce da sífilis, uma IST, com implicações significativas na saúde pública devido às complicações graves associadas, como danos neurológicos e cardíacos, além do risco de óbito (Pham *et al.*, 2022). Um desafio chave é a falta de conscientização e instrução sobre a sífilis, tanto na população em geral quanto entre os profissionais de saúde (Queiroz *et al.*, 2020). Essa lacuna de conhecimento resulta em atrasos no diagnóstico e tratamento, pois a sífilis muitas vezes não é considerada uma suspeita diagnóstica pelos profissionais de saúde, levando a diagnósticos tardios ou equivocados (Machefsky *et al.*, 2021).

Um desafio adicional é a acessibilidade limitada aos serviços de saúde e aos testes de diagnóstico, especialmente em regiões rurais ou economicamente desfavorecidas, onde os serviços de saúde são escassos e os testes de sífilis podem não estar prontamente disponíveis, dificultando o diagnóstico precoce e o tratamento adequado (Rac *et al.*, 2020). Além disso, há preocupações crescentes com a resistência aos antibióticos usados no

tratamento da sífilis, o que pode comprometer sua eficácia e complicar ainda mais o manejo da doença (Luo *et al.*, 2021).

Para superar esses desafios, é essencial implementar medidas abrangentes, incluindo campanhas de conscientização pública, capacitação de profissionais de saúde, melhor acesso aos serviços de saúde e testes diagnósticos, além de vigilância contínua da resistência aos antibióticos (Paiva *et al.*, 2022).

3. METODOLOGIA

Para atingir este objetivo foi realizada uma revisão sistemática, que consiste em um método rigoroso de pesquisa que envolve a identificação, avaliação e síntese de evidências disponíveis em uma determinada área temática. As pesquisas foram realizadas em fevereiro 2024, com auxílio das bases de dados: National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) com uso dos Descritores em Saúde (DeCS). Os DeCs foram selecionados para responder a seguinte pergunta PICO (Tabela 1): Em pacientes com suspeita de sífilis, qual foi o tipo de sífilis e diagnóstico utilizado para permitir um tratamento precoce e eficaz?

Tabela 1: Pergunta PICO para revisão sistemática.

Sigla	Componente	Componentes do cenário clínico	Termos em português (DeCs)	Termos em inglês (DeCs)
P	População	Suspeita sífilis	Sífilis Pacientes Triagem	Syphilis Patients Triage
I	Intervenção	Diagnóstico precoce; Teste sorológicos; testes moleculares;	Diagnóstico Precoce Testes Sorológicos Técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico (NAATs) Técnicas e Procedimentos Diagnósticos	Early Diagnosis Serologic Tests Nucleic Acid Amplification Techniques Diagnostic Techniques and Procedures
C	Comparação	Se houver uma alternativa ou comparação relevante	-	-
O	Desfecho	Tratamento precoce e eficácia	Terapêutica Prognóstico Resultados do Tratamento Eficácia Protocolos Clínicos	Therapeutics Prognosis Treatment Outcome Efficacy Clinical Protocols

Nota: DeCs: Descritores em Saúde.

Os critérios de inclusão foram artigos de periódicos indexados: em texto completo; escritos em inglês ou português; publicados no período de 2019 a 2024. Em seguida foram lidos os títulos e resumos dos artigos e observado os critérios de exclusão: artigos que não abordam o tema pesquisado, repetidos, insuficiência de dados e que não se enquadram ao objetivo da pesquisa. Os artigos selecionados então foram lidos na íntegra observado informações pertinentes à presente revisão sistemática. Para análise final desses dados, foi estruturada uma planilha em Microsoft Excel, com os dados dos artigos.

4.RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de 2019 a 2024, ocorreram variações significativas nos padrões e tendências da sífilis, proporcionando uma oportunidade essencial para a análise e discussão do tema. Dez artigos foram selecionadas para uma análise detalhada, predominantemente estudos ou relatos de casos com uma maioria de pacientes do sexo masculino. Os tipos de sífilis abordados incluíram casos congênitos, neurosífilis, oculares e gestacionais (Quadro 1).

Quadro 01. Artigos selecionado da presente revisão sistemática

Autor Ano	Objetivo	Sexo	Tipo de sífilis	Técnica de Diagnóstico Precoce	Doenças associadas	Tipo de Testes	Resultados
Adriaans <i>et al.</i> , (2021)	Apresentar estudo de caso de idoso com linfadenopatia cervical associada a sífilis	Masculino	-	Sorologia	Sim	Sorológico	O diagnóstico precoce ajuda no tratamento contra a sífilis.
Cook e Gompels (2020)	Descrever uma apresentação de sífilis e lesão renal aguda	Masculino	-	Sorologia	Sim	Sorológico	Diagnóstico precoce ao grupo de Homens que fazem sexo com homens (HSH). Complicações renais na sífilis são raras e irreversível, mas no caso foi reversível.
Dogra <i>et al.</i> , (2020)	Apresentar caso raro de sífilítica com granuloma de coróide.	Feminino	Ocular	-	Sim	TPHA*	Tratamento completo da lesão em 14 dias.
Hayashida <i>et al.</i> , (2020)	Descrever o perfil da sífilis gestacional no estado, a incidência em regionais, a época do diagnóstico e o tratamento	Feminino	Gestacional	Sorologia	Sim	Sorológico	O Paraná registrou, entre 2010 e 2018, 12.011 casos de sífilis gestacional, o que corresponde a 8,5 a cada 1.000 nascidos vivos.
Hegde <i>et al.</i> , (2023)	Apresentar estudo de caso de lactente com sífilis congênita	-	Congênita	Laboratoriais	Sim	VDRL	Que o diagnóstico precoce ainda é uma estratégia para o diagnóstico.
Huang <i>et al.</i> , (2020)	Usar a análise de microarranjos para detectar a expressão diferencial de miRNAs em células mononucleares do sangue periférico (CMSP) de pacientes com sífilis.	Masculino e feminino	-	miRNAs, PCR, RT-PCR	Sim	Sorologia	Perfis genéticos podem estar associado a tolerância imunológica de infecção por sífilis
Jia <i>et al.</i> , (2020)	Identificar microRNAs específicos em CMSP	Masculino e feminino	Sífilis secundária	Biologia molecular	Sim	Sequenciamento de miRNAs, PCR, RT-PCR	Sororrápidos estão relacionados com a função imunológica do hospedeiro.

Quadro 01. Artigos selecionado da presente revisão sistemática

Autor Ano	Objetivo	Sexo	Tipo de sífilis	Técnica de Diagnóstico Precoce	Doen- ças assoc iadas	Tipo de Testes	Resultados
Klein et al., (2019)	Relatar a incidência de sífilis ocular em recém-diagnosticado.	Masculino e feminino	Ocular	Sorológico	Sim	VDRL e TPHA	93/123 pacientes (76%) foram submetidos a exame oftalmológico. 23/93 pacientes (25%) tiveram sífilis ocular e em 12/23 (52%) pacientes, os sintomas e achados oculares levaram à investigação da sífilis. 18/23 (78%) tiveram envolvimento do nervo óptico, e o mais comum foi o edema inflamatório do disco. A idade avançada e a doença em estágio terciário estiveram associadas às manifestações oculares. O vírus do HIV foi associado a achados oculares, mas não ao nervo óptico..
Koliou et al., (2022)	Descrever o caso de um lactente jovem com múltiplas fraturas de ossos longos diagnosticado com sífilis congênita.	Masculino	Congênita	Punção lombar (PL) e sorológico	Sim	Sorologia	É preciso mais estudos acerca dos tipos de diagnósticos para o caso de sífilis óssea em lactentes.
Liu et al., (2019)	Identificar o benefício do diagnóstico precoce para os lactentes portadores de sífilis.	Lactente	Congênita	Laboratorial	Sim	PLT, WBC, CRP, ALT, AST, EC e sorologia	1/58 paciente faleceu. 12/58 (41,3%) pacientes pioraram para MODS (síndrome de disfunção de múltiplos órgãos). O prognóstico das crianças com sífilis é pior. Função hepática mais gravemente comprometida. Deve haver uma conscientização dobre o diagnóstico da sífilis em lactentes.

Nota= TPHA: exame Treponema Pallidum Reação de Hemaglutinação; HSH: Homens que fazem sexo com homens; CMSP: células mononucleares do sangue periférico; VDRL: VenerealDiseaseResearchLaboratory (Estudo Laboratorial de Doenças Venéreas);ALE: encefalite límbica autoimune; IV: intravenoso; PCR: Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction); RT-PCR - Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa; ALT: Alanina Aminotransferase; AST: AspartatoAminotransferase; TRUT: Teste Rápido de Urease em Tecido; TPPA: Teste de Partículas de Aglutinação de Treponema Pallidum.

Com relação aos testes de diagnóstico, variam desde os sorológicos mais comuns, como VDRL, até métodos mais avançados, como análises de microRNAs, Reação em cadeia da polimerase, PCR com transcrição reversa, Teste de hemaglutinação para detecção de anticorpos contra *Treponema pallidum* e Proteína C-reativa, especialmente nos casos de neurosífilis. Independentemente dos diagnósticos obtidos nos casos estudados, todos os artigos corroboram a necessidade de estudos mais abrangentes sobre os diferentes tipos de sífilis, bem como a criação de novos testes para alguns casos específicos da doença (Jia *et al.*, 2020).

Segundo Hayashida *et al.* (2020), a análise dos dados abrangendo o período de 2010 a 2018 no estado do Paraná revela uma evolução positiva na assistência pré-natal no que diz respeito à prevenção da sífilis congênita, refletida na melhoria dos índices de detecção precoce da sífilis gestacional e no tratamento das gestantes. Apesar desses avanços, ainda há margem para aprimoramentos significativos na fase de pré-concepção e durante o pré-natal, visando à erradicação da incidência de sífilis congênita no estado. Dessa forma é necessários que os achados passem por triagem específica para adequar o melhor tratamento.

Hegde *et al.* (2023) enfatizam a importância de distinguir a sífilis congênita de outras condições infantis diante do ressurgimento de doenças negligenciadas. O diagnóstico e tratamento são guiados pela história materna, achados clínicos e resultados de testes, sendo crucial considerar a sífilis congênita no diagnóstico diferencial de lactentes com citopenia hematológica, devido à simplicidade e acessibilidade do tratamento, evitando investigações extensas.

Koliou *et al.* (2022) ressaltam a importância de considerar a sífilis congênita ao avaliar fraturas em lactentes muito jovens, apesar de sua raridade. A presença de sintomas como hepatoesplenomegalia ou anemia deve levantar essa possibilidade, pois a desmineralização óssea decorrente da sífilis pode resultar em fraturas patológicas, reforçando a necessidade de detecção precoce e manejo adequado durante a gravidez para evitar complicações para o feto e o recém-nascido.

Lui *et al.* (2019) destacam os graves resultados da sífilis congênita, especialmente em casos de sepse, onde lactentes frequentemente apresentam disfunção de órgãos, marcadores inflamatórios elevados e sinais clínicos como distensão abdominal, esplenomegalia, hepatomegalia e exantema. As alterações patológicas incluem fibrose em órgãos como fígado, baço, pâncreas e placenta. No entanto, é crucial considerar que alguns sinais clínicos podem ser inespecíficos, exigindo cuidadosa diferenciação da sepse devido à sífilis congênita de outras causas neonatais.

Os dados apresentados por Adriaansens *et al.* (2021) destacam a importância do rastreamento da sífilis em uma variedade de grupos populacionais, não apenas nos considerados de alto risco. Esta recomendação é fundamentada na constatação de que a história médica ou sexual do paciente nem sempre oferece indicações claras sobre a presença da doença. Portanto, ampliar o escopo do rastreamento pode ser crucial para identificar casos que, de outra forma, poderiam passar despercebidos.

A contribuição de Dogra *et al.* (2020) sobre a sífilis ocular acrescenta outra dimensão ao espectro de manifestações da doença. A descrição das diferentes apresentações oftalmológicas da sífilis ressalta a necessidade de considerar essa infecção em pacientes com lesões oculares, especialmente aquelas que não se enquadram nos padrões típicos de outras doenças oftalmológicas comuns.

Huang *et al.* (2020) sugerem uma possível associação entre os perfis de expressão de miRNA e a tolerância imunológica, assim como a infecção persistente por *T. pallidum*, destacando o potencial dos miRNAs, como o miRNA-195-5p, como biomarcadores para a persistência do patógeno. Esses resultados apontam para uma direção promissora em pesquisas futuras e desenvolvimento de terapias mais eficazes para o tratamento da sífilis.

Apesar de haver diferentes diagnósticos para cada tipo de sífilis, corroborando com todos os estudos acima citados, os tratamentos mais comumente utilizados além dos cirúrgicos são os medicamentosos, incluindo o uso da penicilina, que têm demonstrado alta eficácia na erradicação da infecção, principalmente em suas fases iniciais. A penicilina G benzatina é o tratamento de escolha, administrada por via intramuscular. Para pacientes alérgicos à penicilina, alternativas como a doxiciclina ou a tetraciclina podem ser usadas, embora a eficácia possa ser ligeiramente inferior. Os resultados do tratamento são geralmente positivos, com a maioria dos pacientes apresentando uma resposta significativa e resolução dos sintomas. Contudo, a eficácia do tratamento diminui nas fases mais avançadas da doença, onde os danos causados podem ser irreversíveis, embora a progressão da infecção possa ser interrompida. A adesão ao tratamento e o seguimento adequado de novos tipos de tratamentos são cruciais para garantir a cura completa e evitar a recorrência da doença, destacando a importância da educação e do acesso aos cuidados de saúde para populações vulneráveis.

5. CONCLUSÃO

Os estudos apresentados sublinham a importância crucial da detecção precoce e do tratamento adequado da sífilis, tanto na gestação quanto nas fases iniciais da doença, para prevenir complicações graves como a sífilis congênita. Apesar dos avanços na assistência pré-natal, há necessidade de aprimoramentos contínuos, especialmente na fase pré-concepcional. O diagnóstico diferencial, é essencial para diferenciar a sífilis de outras condições infantis e evitar investigações extensivas. O rastreamento ampliado, é fundamental para identificar casos ocultos, enquanto a consideração de manifestações menos comuns, como a sífilis ocular, amplia a compreensão da doença. Além disso, as pesquisas sobre biomarcadores de miRNA, abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Em síntese, a abordagem abrangente e integrada, aliada à educação e ao acesso universal aos cuidados de saúde, é essencial para a erradicação da sífilis e a melhoria dos resultados de saúde pública. Além disso, ressalta-se a urgência na capacitação dos profissionais de saúde para assegurar diagnósticos precisos e tempestivos, visando otimizar o tratamento e promover melhores desfechos para os pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1] ALMEIDA, M. C. et al. Políticas de resposta à sífilis e suas avaliações: uma revisão de escopo. *Fronteiras em Saúde Pública*, v. 10, p. 1002245, 2022.
- [2] BARROS, Z. D. S. et al. Syphilis detection rate trend in aged people: Brazil, 2011–2019. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 26, p. e230033, 2023.
- [3] DE OLIVEIRA, G. L. Estimating the real burden of gestational syphilis in Brazil, 2007–2018: a Bayesian modeling study. *The Lancet Regional Health–Americas*, v. 25, 2023.

- [4] DELFOSSE, A. et al. High prevalence of syphilis in women, minors and precarious patients: a cross-sectional study in a Reunion Island sexually transmitted infection clinic, 2017–2020. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 35, n. 11, p. 2287-2292, 2021.
- [5] DOMINGUES, C. S. B. et al. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections, 2020: congenital syphilis and child exposed to syphilis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 54, p. e2020597, 2021.
- [6] EPPES, C. S.; STAFFORD, I.; RAC, M. Syphilis in pregnancy: an ongoing public health threat. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 227, n. 6, p. 822-838, 2022.
- [7] GONCALVES-MACIEL, L. H. et al. Prevalence of arboviruses and other infectious causes of skin rash in patients treated at a tertiary health unit in the Brazilian Amazon. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 16, n. 10, p. e0010727, 2022.
- [8] LUO, Y.; XIE, Y.; XIAO, Y. Laboratory diagnostic tools for syphilis: current status and future prospects. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 10, p. 574806, 2021.
- [9] MACHADO, L. F. A. et al. The epidemiological impact of STIs among general and vulnerable populations of the Amazon region of Brazil: 30 years of surveillance. *Viruses*, v. 13, n. 5, p. 855, 2021.
- [10] MACHEFSKY, A. M. et al. A new call to action to combat an old nemesis: addressing rising congenital syphilis rates in the United States. *Journal of Women's Health*, v. 30, n. 7, p. 920-926, 2021.
- [11] MARQUES DOS SANTOS, M.; et al. Trends of syphilis in Brazil: a growth portrait of the treponemic epidemic. *PloS One*, v. 15, n. 4, p. e0231029, 2020.
- [12] MOCELIN, H. J. S. et al. Barriers and facilitators to confronting HIV/AIDS and syphilis experienced by Venezuelan women living in Brazil Factores facilitadores y barreras que tienen las mujeres venezolanas residentes en Brasil respecto de la infección por el VIH/sida y la sífilis. *Rev Panam Salud Publica*, p. e3-e3, 2023.
- [13] MONTEIRO, I. P. et al. Prevalence of sexually transmissible infections in adolescents treated in a family planning outpatient clinic for adolescents in the western Amazon. *PloS One*, v. 18, n. 6, p. e0287633, 2023.
- [14] PAIVA, J. C. D. L. et al. Análise do impacto das campanhas de comunicação no âmbito do projeto "Sífilis Não": uma ferramenta nacional de indução e promoção da saúde. *Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública*, v. 19, n. 23, p. 15884, 2022
- [15] PHAM, M. D. et al. Point-of-care diagnostics for diagnosis of active syphilis infection: needs, challenges and the way forward. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 13, p. 8172, 2022.
- [16] PINHO, E. C. C. et al. Social and individual vulnerability factors associated with syphilis among populations living on islands in the Brazilian Amazon. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, n. 1, p. 23, 2024.
- [17] QUEIROZ, R. D. P. et al. Double trouble: challenges in the diagnosis and management of ocular syphilis in HIV-infected individuals. *Ocular Immunology and Inflammation*, v. 28, n. 7, p. 1040-1048, 2020.
- [18] RAC, M. W.; STAFFORD, I. A.; EPPES, C. S. Congenital syphilis: a contemporary update on an ancient disease. *Prenatal Diagnosis*, v. 40, n. 13, p. 1703-1714, 2020.
- [19] SILVA, F. M. D. S. P.; LINS, A. C.; MARTINEZ-ESPINOSA, F. E. Screening for infectious diseases in prenatal and childbirth: quality assessment in the municipality of Manaus, Amazonas. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 6, p. 26918-26932, 2023.
- [20] TUDDENHAM, S.; GHANEM, K. G. Management of adult syphilis: Key questions to inform the 2021 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted infections treatment guidelines. *Clinical Infectious Diseases*, v. 74, suplemento 2, p. S127-S133, 2022.
- [21] TUDDENHAM, S.; HAMILL, M. M.; GHANEM, K. G. Diagnosis and treatment of sexually transmitted infections: a review. *Jama*, v. 327, n. 2, p. 161-172, 2023.
- [22] WU, M. Y. et al. Effect of syphilis infection on HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Infections*, v. 97, n. 7, p. 525-533, 2021.

Capítulo 12

Plantas medicinais no tratamento antifúngico da candidíase vulvovaginal: revisão sistemática

Anne Beatriz Carvalho Silva

Micael Santos da Silva

Jeferson Raphael Gonzaga de Lemos

Rodrigo Queiroz de Lima

Resumo: A utilização de plantas medicinais pela sociedade vem de muito tempo atrás, com o seu uso para fins terapêuticos. Essa prática engloba a medicina tradicional, que se fundamenta em conhecimentos e habilidades passadas de geração em geração. De modo geral, esta prática é notória principalmente quanto ao uso de fitoterápicos com associação a eficácia aos tratamentos relacionados as doenças humanas fungicas. O objetivo foi identificar as plantas medicinais com efeitos antifúngicos no tratamento da candidíase vulvovaginal, afim de evidenciar as principais espécies de plantas medicinais com atividade antifúngica, apresentar as importantes estruturas químicas com ação antifúngica presente nas plantas medicinais e descrever as técnicas de extração de uso nas espécies botânicas no tratamento da patologia em estudo por meio de uma revisão sistemática. Possui o intuito de expor informações, quanto aos métodos eficazes e alternativos de tratamento para patologias fungicas, por meio de plantas medicinais, drogas vegetais e fitoterápicos. O estudo busca contribuir para a comunidade científica além de incentivar o uso alternativo, racional e seguro de plantas medicinais para o tratamento contra os fungos relacionados a candidíase vulvovaginal. Com a finalidade de agrupar evidências embasadas cientificamente, foram utilizadas as bases de dados: BVS (Biblioteca Virtual em saúde), Scielo, Pubmed e ScienceDirect. Com o uso dos descritores: Plantas Medicinais, Candidíase Vulvovaginal e antifúngicos. Neste estudo foram encontrados 216 artigos científicos, porém após realizar a etapa de triagem resultou na inclusão de 12 artigos nesta pesquisa. Conclui-se nesta revisão que foram identificadas 24 espécies vegetais cientificamente comprovadas, eficazes no tratamento da candidíase vulvovaginal, sendo possível visualizar a parte da espécie botânica utilizada para melhor preparação para o uso da planta medicinal.

Palavras-chave: Plantas Medicinais, antifúngicos, Candidíase vulvovaginal

1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas com finalidade medicinal é antigo, com surgimento na China por volta de 3000 a.C. Inicialmente seu uso ocorria junto a rituais e orações, sendo considerado o único meio tradicional de prevenção ou tratamento de patologias e lesões dentro de comunidades tradicionais (MARCHI *et al.*, 2016). Dentre as patologias que foram observadas, a que foi constatado ter relatos frequentes e se tornou permanente ao longo do tempo foram as infecções fúngicas principalmente as oportunistas invasivas, no que gerou um problema de saúde público. Por muito tempo tratadas de forma intuitiva por diversos povos por meio da observação. Nas últimas décadas os estudos em prol do melhor tratamento da Candidíase ganharam maior relevância, comprovando por métodos técnico-científico no que antes apenas era um tratamento empírico (PACHECO *et al.*, 2015)

A candidíase vulvovaginal é uma doença causada por fungos de espécies distintas, com maior prevalência a levedura da espécie *Candida albicans*, em que afeta homens e mulheres, porém mais comum entre o gênero feminino e em idade reprodutiva. Essa levedura é encontrada na mucosa de indivíduos saudáveis, e por ser oportunista se proliferam em condições favoráveis para o seu crescimento os quais podem provir do não uso de preservativos nas relações sexuais, má higiene na região íntima, estresse, mudança brusca de temperatura, queda da imunidade, má alimentação e dentre outros fatores que podem levar ao desenvolvimento de infecções e disseminações quando não tratado corretamente (ALVES *et al.*, 2022).

Uma das plantas medicinais mais utilizada no tratamento da candidíase é a *Arrabidaea chica*, conhecida popularmente como Crajirú nativa da região Amazônica, em que trata infecções fúngicas e herpes (BRANDRÃO *et al.*, 2021). Outra planta medicinal que já tem os seus estudos comprobatórios quanto a sua eficácia são as folhas do Orégano (*Origanum vulgare L.*), em que se pode encontrar dois componentes principais, o timol que tem a capacidade de diminuir a propagação de fungos e o carvacrol, este último eficaz para sanar o crescimento de bactérias. Em caráter social o seu uso gera uma alternativa orgânica e em cunho ambiental reduz a necessidade de produção de antissépticos inorgânicos, com isso garante uma vantagem econômica para o tratamento (TINOCO *et al.*, 2021).

Mediante o exposto, a candidíase vulvovaginal é uma infecção extremamente comum e o tratamento para essa enfermidade tende a ser longo, por existir recidiva e sendo assim, de elevado custo tanto para manter o tratamento até a inexistência dos sintomas, quanto para a indústria farmacêutica em desenvolver novos fármacos mais eficazes e sem tanta toxicidade. Uma alternativa para essa problemática é o uso das plantas medicinais, as quais podem auxiliar o tratamento e servir como uma terapia alternativa.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CANDIDÍASE VULVOVAGINAL

A candidíase vulvovaginal é uma das condições mais prevalentes entre mulheres que procuram atendimento médico devido a uma variedade de sintomas vulvovaginais. Sua prevalência pode variar devido a fatores tanto internos quanto externos, contribuindo para afetar até 60% das mulheres em idade reprodutiva. Esta infecção é extremamente comum em mulheres férteis de todos os estratos sociais, sendo a segunda causa mais frequente de vaginite nos Estados Unidos e a mais comum na Europa. Ela tem

um impacto significativo no conforto e bem-estar das mulheres, manifestando-se através de sintomas como odor desagradável na região íntima, dor ao urinar, desconforto durante a relação sexual, coceira, vermelhidão e corrimento vaginal.

Certos comportamentos de higiene genital e práticas sexuais podem facilitar o desenvolvimento desta condição. Produtos de higiene feminina, como lâminas, sprays, chuveiros, cremes de levedura e óleos para remoção de pelos pubianos, podem modificar o ambiente genital, embora não sejam necessariamente causadores de doenças vaginais. No entanto, seu uso pode resultar em sintomas que imitam infecções vulvares e vaginais, complicando o diagnóstico e tratamento. Outros fatores, como o uso prolongado de roupas apertadas que restringem a ventilação na região íntima e a falta de uso de preservativos, também podem contribuir para o desenvolvimento da candidíase vulvovaginal. Além disso, fatores ambientais, como mudanças bruscas de temperatura, também podem desempenhar um papel nesse cenário (BARDIN, 2022).

2.2. FITOTERÁPICOS

Os fitoterápicos, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada nº 48 de 2004, são os medicamentos preparados através de plantas ou partes de plantas medicinais (folhas, raízes, folhas, frutos, flores ou sementes), que demonstram características de cura, prevenção, diagnósticos ou tratamento sintomático de doenças, validadas em estudos etnofarmacológicos, documentações tecnocientíficas ou ensaios clínicos de fase 3 (ANVISA, 2004).

O uso do medicamento fitoterápicos é a amostra de uma prática sociocultural da humanidade, que vem cada vez mais sendo aceita e apresentam grande utilização por toda sociedade, por apresenta teor cultural é inserido em diversos povos afim de tratar, curar enfermidades. Com a comprovação científica dos fitoterápicos houve um estimo a adesão ao seu uso por meio de membros da área da saúde em suas aplicações em tratamentos ao paciente (SILVA, 2003).

2.3. PLANTAS MEDICINAIS

O Brasil tem sido detentor de maior biodiversidade do planeta que, além de possuir uma condição de rica diversidade étnica e cultural que representa um grande conhecimento tradicional associado ao uso de plantas medicinais (MESSIAS *et al.*, 2015).

Plantas medicinais são caracterizadas como uma espécie de vegetal, cultivada ou não, usada com finalidades para fins terapêuticos. O termo erva está ligado ao modo primário da planta ou, seja sua forma bruta (matéria prima dos fitoterápicos), como flores, folhas, frutos, sementes, caules, madeira, casca, raízes, rizomas, entre outras partes (BUENO; MARTINEZ; BUENO, 2016). A utilização das plantas medicinais como fins terapêuticos vêm sendo registrado há cerca de muito tempo pela sociedade da China, Índia Egito e Grécia (ALVES, 2013). As plantas medicinais podem ser classificadas em: estimulantes, emolientes, fortificantes, calmantes, diuréticas, coagulantes, sudoríferas, hipotensoras, reguladores intestinais, colagogas, reconstituintes, depurativas e remineralizantes (RUDDER, 2002).

3. METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi conduzida por meio da pesquisa de artigos científicos em revistas indexadas em acervos eletrônicos nas seguintes bases de dados: PubMed, ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os termos de pesquisa utilizados foram "Plantas Medicinais", "Candidíase Vulvovaginal" e "antifúngicos". Os critérios de inclusão adotados foram artigos em idiomas Português e Inglês, publicados no período de 2015 a 2023. Foram excluídos artigos que não estavam relacionados ao tema pesquisado, bem como aqueles que apresentavam duplicidade ou insuficiência de dados.

Os artigos selecionados foram inicialmente avaliados com base no título e resumo, e posteriormente foram lidos na íntegra para identificação de informações pertinentes à revisão sistemática. Para a análise final dos dados, foi utilizada uma planilha no software Microsoft Excel, na qual foram registrados os dados dos artigos selecionados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da revisão sistemática foi identificado um total de 216 artigos científicos ao realizar as etapas da triagem com critérios de exclusão foi possível incluir um total de 12 artigos para esta revisão descritos no Quadro 01.

Quadro 1 – Artigos selecionados na revisão sistemática

Autor/ano	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
CALIXTO <i>et al.</i> , 2022	Experimental	Investigar o potencial antifúngico do extrato de <i>Syngonanthus nitens</i> em um sistema de cristal líquido para tratar a candidíase vulvovaginal causada por <i>Candida albicans</i> .	Caracterização do sistema mostraram a aplicabilidade da formulação.
BORA, 2016	Experimental	Investigar a atividade anticandidal in vitro de algumas plantas medicinais e cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> contra espécies de <i>Candida</i>	Potencial como agente antifúngico para candidíasee contra <i>P. aeruginosa</i>
FREITAS <i>et al.</i> , 2018	Experimental	Avaliar taninos da casca de <i>Stryphnodendron adstringens</i> contra espécies de <i>Candida</i> e sua eficácia em vaginite por <i>Candida</i> em testes animais.	F2 e F2.4 inibiram o crescimento de <i>Candida</i> , incluindo cepas resistentes, e um gel com F2 tratou com sucesso infecções vaginais por <i>C. albicans</i> e <i>C. glabrata</i> em camundongos
MORENO <i>et al.</i> 2018a	Experimental	Avaliar o potencial do medicamento bruto como agente anti- <i>Candida</i> com ação anti-inflamatória	O extrato foi eficaz para inibir o crescimento de leveduras
NILUFAR <i>et al.</i> , 2019	Randomizado controlado	Comparar o efeito da curcumina e do creme vaginal de clotrimazol no tratamento da CVV	Grupos não diferiram em sintomas, mas curcumina teve mais culturas negativas que clotrimazol.
MORENO <i>et al.</i> , 2018b	Experimental	Desenvolver sistemas de entrega eletropulverizados à base de quitosana	Extratos de <i>L. cuneifolia</i> , <i>L. divaricata</i> , <i>L. nitida</i> , <i>Z. punctata</i> e <i>T. andina</i> têm forte potencial antifúngico e antioxidante para o tratamento da candidíase vulvovaginal.
ROMERO-CERECERO <i>et al.</i> , 2017	Clínico randomizado	Avaliar a eficácia e tolerabilidade de um extrato padronizado de <i>A. pichinchensis</i> 7% (intravaginal) em pacientes com candidíase vulvovaginal	O extrato de <i>A. pichinchensis</i> via intravaginal foi eficaz contra a candidíase vulvovaginal, com boa tolerabilidade, sem diferenças estatísticas em relação ao Clotrimazol.

Quadro 1 – Artigos selecionados na revisão sistemática (continuação)

Autor/ano	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
NAVES <i>et al.</i> , 2019	Experimental	Caracterizar quimicamente e avaliar as atividades biológicas dos extratos etanólico e aquoso da folha, casca e semente de <i>Garcinia brasiliensis</i> .	O fukugiside encontrado no LAE demonstra uma significativa atividade antibacteriana e antifúngica
TOLEDO <i>et al.</i> , 2020	Experimental	Avaliar a atividade anti- <i>Candida albicans</i> in vitro e in vivo do óleo essencial descarregado (EO) e carregado (ME+EO) de <i>Cymbopogonardus</i> na microemulsão (ME).	O extrato melhorou a eficácia do óleo essencial no tratamento da candidíase vulvovaginal, resultando na erradicação da infecção em três dias.
MOHAMED <i>et al.</i> , 2020	Experimental	Avaliar o uso de óleo essencial em in vitro	Extratos mostram potencial contra candidíase e câncer.
AKWONGO <i>et al.</i> , 2022	Transversal	Avaliar o uso de ervas/ plantas medicinais.	Mulheres preferem medicamentos fitoterápicos
ARAUJO <i>et al.</i> , 2020	Experimental	Avaliar a atividade de diferentes compostos utilizando nanopartículas	Nanopartículas com atividade antifúngica em um modelo murino de CVV

Conforme quadro 1, foram identificadas 24 plantas medicinais com potencial eficácia no tratamento da candidíase vulvovaginal, destaca-se os trabalhos de Bora (2016) que apresentou diferentes espécies com atividade farmacológica para o tratamento fungico de diferentes tipos de *Candida*. Avaliou os ensaios *in vitro* a *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* com as plantas medicinais: *Cinnamomum porrectum*, *Lippia nodiflora*, *Cestrum nocturnum*, *Trachyspermum ammi* e *Sida carpinifolia*.

A investigação revelou a importância dos recursos naturais na busca por terapias antifúngicas inovadoras, estudos mostraram que o extrato aquoso da seiva fresca do xilema do jatobá da espécie *H. courbaril* possui atividade antifúngica, notadamente contra *Cryptococcus neoformans* (Costa et al., 2014), evidenciando seu potencial terapêutico. Já a *Curcuma longa* L., conhecida como açafrão-da-terra, também revelou atividade antifúngica contra *Candida parapsilosis* e *Colletotrichum lindemuthianum* (Pacheco et al., 2015; Sousa et al., 2010), ressaltando sua importância como possível agente terapêutico. Aloe vera, reconhecida por sua ampla aplicação na indústria farmacêutica e cosmética, possui componentes antifúngicos como mananas acetiladas, ácido málico e antraquinonas (Flores-López et al., 2016), contribuindo para a busca de novos tratamentos contra infecções fúngicas.

O orégano, além de sua eficácia antifúngica superior às nanopartículas de prata, demonstrou propriedades antimicrobianas e antioxidantes (Nunes et al., 2016; Muneratto; Gallo; Nicoletti, 2021). Isso sugere seu potencial como alternativa terapêutica, especialmente contra *Candida albicans* (López-Rivera et al., 2018). Esses achados reforçam a importância da investigação de recursos naturais na busca por novos tratamentos antifúngicos. No entanto, são necessárias mais pesquisas para compreender melhor os mecanismos de ação desses compostos e sua viabilidade clínica.

Conforme mostrado no quadro 2, os métodos de preparação para uso das plantas medicinais envolveram diferentes processos para produção principalmente de extrato vegetal por meio das técnicas de maceração, infusão, decocção e turbolise, além de ter sido utilizada os óleos essenciais de algumas espécies.

Quadro 2. Plantas medicinais identificadas com atividade antifúngica para Candidíase Vulvovaginal.

Autor/ano	Planta medicinal	Parte utilizada	Preparação	Classe fitoquímica
AKWONGO <i>et al.</i> , 2022	<i>Clerodendrum umbellatum</i>	raízes	Maceração e decocções	Taninos, flavonóides, polifenóis e antocianinas, alcalóides, glicosídeos de antraquinona, glicosídeos cardíacos, glicosídeos de saponina, carboidratos.
	<i>Hallea rubrostipulata</i>			
	<i>Khaya anthothecca</i>			
	<i>Momordica foetida</i>			
	<i>Piliostigma thonningii</i>			
	<i>Sansevieria dawei</i>			
BORA, 2016	<i>Cestrum nocturnum</i>	folhas	-	Terpenos, flavonoides, isoflavonoides, tióis.
	<i>Cinnamomum porrectum</i>	folhas		
	<i>Lippia nodiflora</i>	folhas		
	<i>Sida carpinifoli</i>	folhas		
	<i>Trachyspermum ammi</i>	sementes		
FREITAS <i>et al.</i> , 2018	<i>Stryphnodendron adstringens (Mart.)</i>	Casca do caule	-	Taninos condensados (proantocianidinas)
MOHAMED <i>et al.</i> , 2020	<i>Mentha longifolia</i>	folhas	óleo essencial	mentona, butyloctanol, eugenol, a-tocoferol
MORENO <i>et al.</i> , 2018a	<i>Tetraglochin cristatum (Britton)</i> <i>Rothm</i>	folhas e caules (partes aéreas)	Extrato	taninos, flavonóides, fenólicos simples e fenilpropanóides
MORENO <i>et al.</i> , 2018b	<i>Larrea cuneifolia</i>	folhas e caules (partes aéreas)	Pó da planta. Extratos hidroalcoólicos dos arbustos	Fenóis não flavonóides; flavonóides fenólicos; tanino condensado total (proantocianidinas); taninos hidrolisados
	<i>Larrea divaricata</i>			
<i>Larrea nitida</i>				
	<i>Zuccagnia punctata</i>			
	<i>Tetraglochin andina</i>	folhas e caules (partes aéreas)	Pó da planta. Extratos hidroalcoólicos dos arbustos	Fenóis não flavonóides; flavonóides fenólicos; tanino condensado total (proantocianidinas); taninos hidrolisados
NAVES <i>et al.</i> , 2019	<i>Garcinia brasiliensis</i>	folhas, cascas e semente	Extrato etanólicos; Infusão de folhas e cascas; Turbolise das sementes.	fenólicos, xantonas, benzofenona spolisopreniladas e flavonoides
NILUFAR <i>et al.</i> , 2019	<i>Curcuma longa</i> Linn	rizoma	Maceração	taninos, alcaloides, saponinas, flavonoides
RAMOS <i>et al.</i> , 2016	<i>Syngonanthus nitens</i>		Extrato	Flavonas
ROMERO-CERECERO <i>et al.</i> , 2017	<i>Ageratina pichinchensis</i>		Extrato	triterpeno
TOLEDO <i>et al.</i> , 2020	<i>Cymbopogon nardus</i>	Folhas	óleo essencial	citronelal; geraniol; gerania; citronelol e eneral

A classe fitoquímica mais mencionada que tiveram destaque foram os terpenos. De acordo com Felipe e Bicas (2016), que os óleos essenciais são principalmente compostos por terpenos e junto com os seus derivados. Essas substâncias são compostas por um

grupo de moléculas orgânicas produzidas como metabólitos secundários, que possuem propriedades aromáticas e antimicrobianas. A grande diversidade dos compostos presentes nesses óleos inibe a proliferação de fungos, bactérias e vírus (SAAD *et al.*, 2016).

Os diversos estudos citados apresentam uma gama de abordagens para investigar o potencial antifúngico de diferentes compostos e extratos vegetais no tratamento da candidíase vulvovaginal (CVV), uma condição causada principalmente pela *Candida albicans*. Embora cada pesquisa adote métodos específicos, é possível identificar algumas semelhanças significativas entre elas.

Muitos estudos têm como objetivo principal investigar a eficácia de produtos naturais, como extratos de plantas medicinais e óleos essenciais, no tratamento da CVV. Essa abordagem está alinhada com uma tendência crescente de buscar alternativas naturais e fitoterápicas para o manejo de doenças, o que é refletido no interesse das mulheres por medicamentos fitoterápicos, como observado por Akwongo *et al.* (2022).

Outro ponto em comum entre os estudos é a busca por compostos que não apenas combatam a infecção fúngica, mas também apresentem outras propriedades benéficas, como atividade anti-inflamatória e antioxidante (Moreno *et al.*, 2018). Isso sugere uma abordagem holística no desenvolvimento de terapias para a CVV, visando não apenas a eliminação do fungo, mas também o alívio dos sintomas e a promoção da saúde vaginal.

Portanto, apesar das diferenças nos métodos e nos compostos testados, esses estudos compartilham uma preocupação comum em encontrar abordagens seguras e eficazes para o tratamento da CVV, utilizando recursos naturais e técnicas inovadoras de pesquisa.

5. CONCLUSÃO

Através da presente revisão sistemática, foi possível identificar 24 espécies de plantas medicinais com potencial atividade contra o patógeno responsável pela Candidíase Vulvovaginal. Além disso, foram destacados aspectos como a parte da planta utilizada, métodos de preparação, substâncias e grupos químicos relacionados ao efeito antifúngico. Esses achados fornecem insights valiosos para a identificação de plantas medicinais com propriedades antifúngicas que podem ser exploradas no desenvolvimento seguro e eficaz de fitoterápicos para o tratamento da candidíase vulvovaginal.

REFERÊNCIAS

- [1] BARDIN, M. G. *et al.* Hábitos de higiene genital e atividade sexual entre mulheres com vaginose bacteriana e/ou candidíase vulvovaginal. **Revista brasileira de ginecologia** 44(2): 169-177, São Paulo, Brasil, 2022.
- [2] BORA, L. Anticandidal activity of medicinal plants and *Pseudomonas aeruginosa* strains of clinical specimens. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, 49(3), 276-280, 2016
- [3] BRANDÃO, C. M. M. *et al.* Ação do extrato de *Arrabidaea chica* em biofilmes de *Candida albicans*, efeito citotóxico em fibroblastos e queratinócitos, e nas propriedades físico/mecânicas de resina de poli(metilmacrilato). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e292101320667, 2021.
- [4] BUENO, J. A.; MARTINEZ, B. B.; BUENO, J. C. Manual de plantas medicinais e fitoterápicos utilizados na cicatrização de feridas. Univerisade do Vale do Sapucaí – (UNIVAS), Pouso Alegre – MG. 2016.

- [5] COSTA, M. P. *et al.* Antifungal and cytotoxicity activities of the fresh xylem sap of *Hymenaeacourbaril* L. and its major constituent fisetin. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 14, p. 1-7, 2014.
- [6] D'SOUZA, S. P. *et al.* Pharmaceutical Perspectives of Spices and Condiments as Alternative Antimicrobial Remedy. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, v. 22, n. 4, p. 1002-1010, 2017.
- [7] DAS, S.; *et al.* Isolation and characterization of novel protein with anti-fungal and anti-inflammatory properties from *Aloe vera* leaf gel. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 48, n. 1, p. 38-43, 2011.
- [8] FELIPE, L. O.; BICAS, J. L. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Química Nova Escola**, v. 39, n. 2, p. 120-130, 2017.
- [9] FILARDI, F. L. R. *et al.* Brazilian Flora 2020: Innovation and collaboration to meet Target of the Global Strategy for Plant Conservation (GSPC). **Rodriguésia**, v. 69, p. 1513-1527, 2018.
- [10] FLORES-LÓPEZ, M. L. *et al.* Compositional feature and bioactive properties of whole fraction from *Aloe vera* processing. *Industrial Crops and Products*, v. 91, p. 179-185, 2016.
- [11] FREITAS, A. L. D. *et al.* Proanthocyanidin polymerictannins from *Stryphnodendron adstringens* are effective against *Candida* spp. isolates and for vaginal candidiasis treatment. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 216, p. 184-190, abr. 2018.
- [12] FREITAS, V. S.; RODRIGUES, R. A. F.; GASPI, F. O. G. Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (*L.*) *Burm. f.* **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, p. 299-307, 2014.
- [13] LIMA, J. M. *et al.* Prospecção fitoquímica de *Sonchus oleraceus* e sua toxicidade sobre o microcrustáceo *Artemia salina* Planta Daninha, v. 27, p. 7-11, 2009.
- [14] LOIZZO, M. R. *et al.* Análise fitoquímica e atividades antivirais in vitro do essencial óleos de sete espécies do Líbano. **Chem Biodivers**, v. 5, n. 3, p. 461-70, Zurique, 2008.
- [15] LÓPEZ-RIVERA, R. J. *et al.* Efecto antifúngico de emulsiones a base de aceite esencial de orégano mexicano (*Lippigraveolens*), contra *Candida albicans*. **Rev Salud Jalisco**, [s. l.], v. 1, n. 5, p. 42-45, abr. 2018.
- [16] MARCHI, J. P. *et al.* *Curcuma longa* L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, Umaurama, v. 20, n. 3, p. 189-194, 30 mar. 2016.
- [17] MESSIAS, M. C. T. B. *et al.* Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em Ouro Preto, MG, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 1, p. 76-104, 2015.
- [18] MOHAMED, Y. T. *et al.* Anticandidal and anti-carcinogenic activities of *Mentha longifolia* (Wild Mint) extracts in vitro. **Journal of King Saud University - Science**, v. 32, n. 3, p. 2046-2052, abr. 2020.
- [19] MORENO, M. A. *et al.* Tetraglochin andina Ciald.: A medicinal plant from the Argentinean highland and with potential use in vaginal candidiasis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 216, p. 283-294, abr. 2018 a.
- [20] MORENO, L. *et al.* Electrospayed chitosan microcapsules as delivery vehicles for vaginal phytoformulations. *Carbohydrate Polymers*, v. 201, p. 425-437, 1 dez. 2018 b.
- [21] MUNERATTO, V. M.; GALLO, T. C. B.; NICOLETTI, V. R. Oregano essential oil encapsulation followed by the complex coacervation method: Influence of temperature, ionic strength, and pH on the release kinetics in aqueous medium. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 45, p. e003221, 2021.
- [22] NASCIMENTO, A.; PRADO, A. C. K. AROMATERAPIA: O Poder Das Plantas E Dos Óleos Essenciais. Recife: Fiocruz-PE; ObservaPICS, 2020
- [23] NAVES, V. M. L. *et al.* Antimicrobial and antioxidant activity of *Garcinia brasiliensis* extracts. **South African Journal of Botany**, v. 124, p. 244-250, ago. 2019.
- [24] NILUFAR, A. *et al.* The effect of curcumin-based and clotrimazole vaginal cream in the treatment of vulvovaginal candidiasis. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 8, n. 12, p. 3920, 2019.

- [25] NUNES, T. *et al.* Atividade antifúngica de nano partícula de prata e óleo essencial de orégano contra *Microsporumgypseum*.. In: II Congresso Paranaense De Microbiologia - Simpósio Sul-Americano DemicrobiologiaAmbiental, 2016. Anais eletrônicos... Campinas, Galoá, 2016.
- [26] PACHECO, D. R., *et al.* Avaliação da atividade Antifúngica de *Cúrcuma longa L.* sobre *Candida parapsilosis*. **Rev Patol Trop**, v. 44, n. 3, p. 258-270, 2015.
- [27] RAMOS, S. *et al.* SyngonanthusnitensBong. (Rhul.)-Loaded Nanostructured System for Vulvovaginal Candidiasis Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 8, p. 1368–1368, 22 ago. 2016.
- [28] ROMERO-CERECERO, O. *et al.* Effectiveness of *Ageratinapi chinchensis* Extract in Patients with Vulvovaginal Candidiasis. A Randomized, Double-Blind, and Controlled Pilot Study. *Phytotherapy Research*, v. 31, n. 6, p. 885–890, 16 mar. 2017.
- [29] RUDDER, E. A. M. C. 2002. Guia compacto das plantas medicinais. Editora Rideel; 478.
- [30] SAAD, G. A. *et al.* Fitoterapia Contemporânea: Tradição e Ciência na Prática Clínica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016
- [31] SILVA M. I. G. Utilização de Fitoterápicos nas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF) no Município de Maracanaú-CE. Fortaleza, 144p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, 2003.
- [32] SOUSA, A. L. *et al.* Bioatividade do Extrato Aquoso do Açafrão (*Curcuma longa*) sobre o Crescimento Micelial de *Colletotrichum lindemunthianum*. 2010
- [33] TINOCO, Rúben Ivan; *et al.* Inhibition of *Candida albicans* by oregano (*Lippia spp*) essential oil from Municipality of Rodeo, Durango, México. **Microbiology & Health Education**, v. 3, n. 1, p. 70-76, 2021
- [34] TOLEDO, G. *et al.* Improved in vitro and in vivo Anti-*Candida albicans* Activity of *Cymbopogon nardus* Essential Oil by Its Incorporation into a Microemulsion System. **International Journal of Nanomedicine**, v. Volume 15, p. 10481–10497, dez. 2020.
- [35] WOLFFENBUTTEL, A. N. Bases químicas dos óleos essenciais e aromaterapia: Abordagens técnica e científica. Belo Horizonte: Editora Laszlo, 2016. 494 p.

www.poisson.com.br
contato@poisson.com.br

@editorapoisson



<https://www.facebook.com/editorapoisson>

