

Microbiologia e Saúde Integrada Perspectiva Interdisciplinar

Volume 1

Organizadores

Júlio César Silva
Carlos Vinicius Barros Oliveira
Francivânia Vieira da Silva
Iasminy Macedo
Isaac Moura Araújo
Mylene Teles de Lima
Olivia Caroline Maia de Moura
Priscilla Ramos Freitas
Raimundo Luiz Silva Pereira
Rakel Olinda Macedo da Silva
Vinícius Bezerra de Freitas Pereira



Microbiologia e Saúde Integrada Perspectiva Interdisciplinar

Volume 1

Organizadores

Júlio César Silva
Carlos Vinicius Barros Oliveira
Francivânia Vieira da Silva
Iasminy Macedo
Isaac Moura Araújo
Mylene Teles de Lima
Olivia Caroline Maia de Moura
Priscilla Ramos Freitas
Raimundo Luiz Silva Pereira
Rakel Olinda Macedo da Silva
Vinícius Bezerra de Freitas Pereira



Editora Omnis Scientia

MICROBIOLOGIA E SAÚDE INTEGRADA: PERSPECTIVAS INTERDISCIPLINARES

Volume 1

1ª Edição

RECIFE - PE

2025

Editor-Chefe

Dr. Daniel Luís Viana Cruz

Organizadores

Júlio César Silva

Carlos Vinicius Barros Oliveira

Francivânia Vieira da Silva

Iasminy Macedo

Isaac Moura Araújo

Mylene Teles de Lima

Olivia Caroline Maia de Moura

Priscilla Ramos Freitas

Raimundo Luiz Silva Pereira

Rakel Olinda Macedo da Silva

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira

Conselho Editorial

Dr. Amâncio António de Sousa Carvalho – ESS-UTAD – Portugal

Dr. Cássio Brancaleone – UFFS – Brasil

Dr. Marcelo Luiz Bezerra da Silva – UEPa – Brasil

Dra. Pauliana Valéria Machado Galvão – UPE – Brasil

Dr. Plínio Pereira Gomes Júnior – UFRPE – Brasil

Dr. Walter Santos Evangelista Júnior – UFRPE – Brasil

Dr. Wendel José Teles Pontes – UFPE – Brasil

Editores de Área - Ciências da Saúde

Dr. Amâncio António de Sousa Carvalho

Dra. Camyla Rocha de Carvalho Guedine

Dra. Cristieli Sérgio de Menezes Oliveira

Dr. Hugo Barbosa do Nascimento

Dr. Marcio Luiz Lima Taga

Dra. Pauliana Valéria Machado Galvão

Assistente Editorial

Thialla Larangeira Amorim

Imagem de Capa

Canva e Freepik

Edição de Arte

Vileide Vitória Larangeira Amorim

Revisão

Os autores



**Este trabalho está licenciado com uma Licença Creative Commons – Atribuição-
NãoComercial-SemDerivações 4.0 Internacional.**

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

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Lumos Assessoria Editorial

M626

Microbiologia e saúde integrada : perspectivas
interdisciplinares [recurso eletrônico] / organizadores
Júlio César Silva ... [et al.]. — 1. ed. — Recife :
Omnis Scientia, 2025.
Dados eletrônicos (pdf).

Inclui bibliografia.

ISBN 978-65-6036-962-7

DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7

1. Microbiologia médica. 2. Educação em saúde.
3. Profissionais da área da saúde - Formação. 4. Saúde
pública - Brasil. I. Silva, Júlio César.

CDD23: 616.9041

I-160525

Bibliotecária: Priscila Pena Machado - CRB-7/6971

Editora Omnis Scientia

Av. República do Líbano, nº 251, Sala 2205, Torre A,
Bairro Pina, CEP 51.110-160, Recife-PE.

Telefone: +55 87 99914-6495

editoraomnisscientia.com.br

contato@editoraomnisscientia.com.br



PREFÁCIO

Vivemos em uma era marcada por desafios cada vez mais complexos no campo da saúde, que exigem uma abordagem integrada, crítica e interdisciplinar. A coletânea “Microbiologia e Saúde Integrada: Perspectivas Interdisciplinares” nasce justamente desse imperativo: oferecer à comunidade científica e acadêmica uma visão ampliada sobre questões urgentes que atravessam a microbiologia, a clínica, a saúde coletiva e a educação em saúde.

Reunindo esforços de pesquisadores e estudantes de diferentes áreas, esta obra transita por temáticas como a insuficiência cardíaca em idosos, o papel da vitamina D no sistema imunológico, a resistência bacteriana, entre outras discussões relevantes e atuais. Cada capítulo reflete um compromisso com a produção de conhecimento fundamentado, metodologicamente rigoroso e voltado para a transformação da realidade sanitária brasileira, especialmente no contexto do interior do país.

Este livro é resultado de uma construção coletiva que valoriza tanto a pesquisa quanto a prática, ampliando horizontes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, preventivas e educativas. Ao articular dados epidemiológicos, revisões integrativas e propostas de intervenção, a coletânea convida o leitor a refletir sobre os caminhos possíveis para uma saúde mais equitativa, baseada em evidências e sustentada pelo diálogo entre ciência e sociedade.

Destinada a profissionais da saúde, docentes, estudantes de graduação e pós-graduação e a todos os interessados nas interfaces entre microbiologia e saúde pública, esta coletânea representa uma contribuição significativa para a formação e atuação crítica em contextos acadêmicos e assistenciais.

Desejamos que esta leitura inspire novas perguntas, estimule investigações e fortaleça o compromisso com uma ciência comprometida com o bem comum.

SUMÁRIO

CAPÍTULO I.....17

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E QUALIDADE DE VIDA DOS IDOSOS: PRINCIPAIS IMPACTOS

Amanda Olinda Oliveira

Ana Georgina Amaro Alencar Bezerra Matos

Ewerton Yago de Sousa Rodrigues

Francivânia Vieira da Silva

Iarny Silvestre de Alencar

Júlio César Silva

Luis Henrique Leandro Soares

Maria Clara Alcantara de Freitas

Priscilla Ramos Freitas

Raimundo Luiz Silva Pereira

Rakel Olinda Macedo da Silva

Sheila Alves Gonçalves

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira

Vitória Beatriz Roberto Silva

DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7/17-37

CAPÍTULO II.....38

A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Analice Melo de Oliveira

Amanda Olinda Oliveira

Andrezza Cristina Moura dos Santos

Cicera Laura Roque Paulo

Cicero Leonardo de Moraes Pinto

Fabíola Fernandes Galvão Rodrigues

Francivânia Vieira da Silva

Glaucia Maria França da Silva
Iarny Silvestre de Alencar
Iasminy Macedo
João Arthur de Oliveira Borges
Júlio César Silva
Lívia Pereira Ferreira
Olivia Caroline Maia de Moura
Priscilla Ramos Freitas
Raimundo Luiz Silva Pereira
Rakel Olinda Macedo da Silva
Sara Kathelyn Moreira de Alencar
Vinícius Bezerra de Freitas Pereira
Yasmin Thially Bento da Silva Vitorino
Yedda Maria Lobo Soares de Matos

DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7/38-53

CAPÍTULO III.....54

PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Eucalyptus citriodora* (MYRTACEAE): UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Francivânia Vieira da Silva
Amanda Olinda Oliveira
Antonio César Vieira da Silva
Carlos Vinicius Barros Oliveira
Fabíola Fernandes Galvão Rodrigues
Heryka Regina Abrantes da Costa
Iarny Silvestre de Alencar
Iasminy Macedo
Júlio César Silva
Leandro Marques Correia
Marina Micaelle Rodrigues Siqueira

Priscilla Ramos Freitas
Raimundo Luiz Silva Pereira
Rakel Olinda Macedo da Silva
Sara Gonçalves Vieira
Vinícius Bezerra de Freitas Pereira
DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7/54-64

CAPÍTULO IV.....65

**ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA
ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Jessika Souza da Silva
Amanda Olinda Oliveira
Andressa de Alencar Silva
Aretha Feitosa de Araújo
Carlos Renan Batista Tomaz
Francivânia Vieira da Silva
Iarny Silvestre de Alencar
Isaac Moura Araújo
Isadora Gomes de Souza
José Mateus de Jesus Castro
Iasminy Macedo
Júlio César Silva
Larissa Rolim de Oliveira
Maria Gabriely de Lima Silva
Mateus Ricardo da Silva
Priscilla Ramos Freitas
Rakel Olinda Macedo da Silva
Romário Matheus Conceição de Oliveira
Vinícius Bezerra de Freitas Pereira
DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7/65-80

CAPÍTULO V.....81

A INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS NA INFÂNCIA

José Vinicius Galvão De Sousa

Amanda Olinda Oliveira

Brenda da Silva Vilar Freitas

Camila Bezerra Nobre

Francivânia Vieira da Silva

Iasminy Macedo

Israele Fernandes Rodrigues

Jade Oliveira Brito Peixoto

Jaqueliney Rodrigues Soares Guimarães

Júlio César Silva

Leandro Marques Correia

Luís Pereira-de-Morais

Mylene Teles de Lima

Paula Patrícia Marques Cordeiro

Patrícia Pereira Tavares de Alcântara

Priscilla Ramos Freitas

Raimundo Luiz Silva Pereira

Rakel Olinda Macedo da Silva

Thaís Pereira Lopes

Vinicius Bezerra de Freitas Pereira

DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7/81-97

CAPÍTULO VI.....98

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DA HIDRALAZINA E SEUS DERIVADOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Luiz Roberto Torres de Almeida

Raimundo Luiz Silva Pereira

Marina Micaelle Rodrigues

Camila Bezerra Nobre
Carla Mikevely de Sena Bastos
Cicera Datiane de Moraes Oliveira-Tintino
Daniel Sampaio Alves
Daniely Sampaio Arruda Tavares
Dárcio Luiz de Sousa Júnior
Jade Oliveira Brito Peixoto
Júlio César Silva
Leandro Marques Correia
Maria Aparecida Santiago da Silva
Mylene Teles de Lima
Olivia Caroline Maia de Moura
Paula Patrícia Marques Cordeiro
Priscilla Ramos Freitas
Rakel Olinda Macedo da Silva
Vanessa Lima Bezerra
Vinícius Bezerra de Freitas Pereira

DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7/98-107

CAPÍTULO VII.....108

ESTUDO COMPARATIVO DA VETORIZAÇÃO ENTRE A DOXORRUBICINA LIVRE E EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS PH SENSÍVEIS PARA CÉLULAS MCF-7: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Mylene Teles de Lima
Brenda da Silva Vilar Freitas
Carlos Renan Batista Tomaz
Daniel Sampaio Alves
Iasmyny Macedo
Israele Fernandes Rodrigues
Jade Oliveira Brito Peixoto
José Mateus de Jesus Castro

Júlio César Silva
Luís Pereira-de-Morais
Maria Gabriely de Lima Silva
Olivia Caroline Maia de Moura
Patrícia Pereira Tavares de Alcântara
Priscilla Ramos Freitas
Rakel Olinda Macedo da Silva
Romário Matheus Conceição de Oliveira
Thaís Pereira Lopes
Vinícius Bezerra de Freitas Pereira

DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7/108-129

CAPÍTULO VIII.....130

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA: O PAPEL DAS BOMBAS DE EFLUXO E NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Olivia Caroline Maia de Moura
Aretha Feitosa de Araújo
Carlos Vinicius Barros Oliveira
Francisco Nascimento Pereira Junior
Isaac Moura Araújo
Isadora Gomes de Souza
Jade Oliveira Brito Peixoto
Júlio César Silva
Leandro Marques Correia
Maria Aparecida Santiago da Silva
Mateus Ricardo da Silva
Mylene Teles de Lima
Priscilla Ramos Freitas
Rakel Olinda Macedo da Silva
Sara Gonçalves Vieira
Vinícius Bezerra de Freitas Pereira

DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7/130-146

CAPÍTULO IX.....147

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E POTENCIALIZADORA DO ÓLEO ESSENCIAL DE PURA FLOR de *Calendula officinalis* EM ASSOCIAÇÃO À LUZ LED AZUL FRENTE A *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*

Samara Batista da Silva

Antonio César Vieira da Silva

Cicera Datiane de Moraes Oliveira-Tintino

Cicero Leonardo de Moraes Pinto

Daniel Sampaio Alves

Heryka Regina Abrantes da Costa

Jade Oliveira Brito Peixoto

Júlio César Silva

Lívia Pereira Ferreira

Maria Aparecida Santiago da Silva

Maria Hellena Garcia Novais

Marina Micaelle Rodrigues Siqueira

Mylene Teles de Lima

Olivia Caroline Maia de Moura

Priscilla Ramos Freitas

Raimundo Luiz Silva Pereira

Rakel Olinda Macedo da Silva

Sara Kathelyn Moreira de Alencar

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira

DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7/147-164

CAPÍTULO X.....165

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA HANSENÍASE NA MACRORREGIÃO DO CARIRI-CE ENTRE OS ANOS DE 2017 A 2022

Vinícius Xavier Ferreira Andrade

Andressa de Alencar Silva

Andrezza Cristina Moura dos Santos
Daniel Sampaio Alves
Glaucia Maria França da Silva
Jade Oliveira Brito Peixoto
Júlio César Silva
Lucas Yure Santos da Silva
Luis Henrique Leandro Soares
Maria Hellena Garcia Novais
Mylene Teles de Lima
Priscilla Ramos Freitas
Rakel Olinda Macedo da Silva
Sheila Alves Gonçalves
Vinícius Bezerra de Freitas Pereira
Yasmin Thially Bento da Silva Vitorino
Yedda Maria Lobo Soares de Matos

DOI: 10.47094/978-65-6036-962-7/165-177

CAPÍTULO XI.....178

O MÉTODO CLÍNICO CENTRADO NA PESSOA COMO FERRAMENTA DE MELHORIA DA ASSISTÊNCIA MÉDICA

Wendson Cavalcante Bernardino
Ana Georgia Amaro Alencar Bezerra Matos
Carla Mikevely de Sena Bastos
Daniely Sampaio Arruda Tavares
Dárcio Luiz de Sousa Júnior
Ewerton Yago de Sousa Rodrigues
Jade Oliveira Brito Peixoto
Júlio César Silva
Larissa Rolim de Oliveira
Maria Aparecida Santiago da Silva
Maria Clara Alcantara de Freitas

Maria Hellena Garcia Novais

Priscilla Ramos Freitas

Rakel Olinda Macedo da Silva

Vanessa Lima Bezerra

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira

Vitória Beatriz Roberto Silva

DOI: [10.47094/978-65-6036-962-7/178-198](https://doi.org/10.47094/978-65-6036-962-7/178-198)

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E QUALIDADE DE VIDA DOS IDOSOS: PRINCIPAIS IMPACTOS

Amanda Olinda Oliveira¹;

<https://orcid.org/0009-0000-4790-6609>

Ana Georgina Amaro Alencar Bezerra Matos²;

<https://orcid.org/0000-0003-3478-1573>

Ewerton Yago de Sousa Rodrigues³;

<https://orcid.org/0009-0000-0814-8200>

Francivânia Vieira da Silva⁴;

Iarny Silvestre de Alencar⁵;

<https://orcid.org/0009-0000-4624-5570>

Júlio César Silva⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Luis Henrique Leandro Soares⁷;

<http://lattes.cnpq.br/5943652008925796>

Maria Clara Alcantara de Freitas⁸;

<http://lattes.cnpq.br/9478394339702750>

Priscilla Ramos Freitas⁹;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Raimundo Luiz Silva Pereira¹⁰;

<https://orcid.org/0000-0001-8205-7120>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Sheila Alves Gonçalves¹²;

<https://orcid.org/0000-0001-9263-4964>

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira¹³;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Vitória Beatriz Roberto Silva¹⁴.

<https://orcid.org/0009-0004-9118-3101>

RESUMO: A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição crônica e progressiva que afeta significativamente a qualidade de vida dos idosos, impactando aspectos físicos, mentais e sociais. Este estudo tem como objetivo analisar os principais fatores que influenciam a qualidade de vida dos idosos com IC, bem como as limitações associadas ao estágio da doença e as terapêuticas mais eficazes para sua melhoria. Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases de dados MEDLINE® e LILACS. Os achados demonstraram que fatores como sarcopenia, fraqueza muscular inspiratória e transtornos psicossociais, como ansiedade e depressão, contribuem para a piora funcional, o aumento das hospitalizações e a perda da autonomia. A progressão da IC está diretamente relacionada à intensificação das limitações físicas, restringindo atividades diárias e comprometendo o bem-estar. Estratégias terapêuticas, incluindo reabilitação física, fortalecimento muscular, suporte psicossocial e acompanhamento multiprofissional, mostraram-se eficazes na mitigação desses impactos. Além disso, intervenções precoces e programas estruturados de reabilitação cardíaca, aliados à educação para o autocuidado, podem contribuir para a adaptação dos idosos à doença, melhorando sua funcionalidade e qualidade de vida. A implementação de políticas públicas que garantam o acesso a essas estratégias é essencial para um manejo mais eficaz da IC, reduzindo complicações e promovendo um envelhecimento mais saudável e ativo.

PALAVRAS-CHAVE: Idoso. Insuficiência cardíaca. Qualidade de vida.

HEART FAILURE AND QUALITY OF LIFE IN THE ELDERLY: MAIN IMPACTS

ABSTRACT: Heart failure (HF) is a chronic and progressive condition that significantly affects the quality of life of the elderly, impacting physical, mental and social aspects. This study aims to analyze the main factors that influence the quality of life of elderly people with HF, as well as the limitations associated with the stage of the disease and the most effective therapies for its improvement. This is an integrative review carried out in the MEDLINE® and LILACS databases. The findings demonstrated that factors such as sarcopenia, inspiratory muscle weakness and psychosocial disorders, such as anxiety and depression, contribute to functional deterioration, increased hospitalizations and loss of autonomy. The progression of HF is directly related to the intensification of physical limitations, restricting daily activities and compromising well-being. Therapeutic strategies, including physical rehabilitation, muscle strengthening, psychosocial support and multidisciplinary monitoring, have proven effective in mitigating these impacts. Furthermore, early interventions and structured cardiac rehabilitation programs, combined with self-care education, can contribute to the adaptation of elderly people to the disease, improving their functionality and quality of life. The implementation of public policies that guarantee access to these strategies is essential for more effective management of HF, reducing complications and promoting healthier and more active aging.

KEY-WORDS: Elderly. Heart failure. Quality of life.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) destacam-se pelo alto índice de mortalidade, correspondendo a 31% de todas as causas de mortes no mundo. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), mostram que cerca de 85% das mortes tiveram como causa principal o infarto agudo do miocárdio (IAM) e os acidentes vasculares cerebrais (AVC). É importante destacar que, das 17 milhões de mortes causadas por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no mundo, 37% estão relacionadas ao conjunto das DCV (Toledo *et al.*, 2023).

Os fatores de risco cardiovascular envolvem diversos aspectos, tais como: hereditariedade, gênero, idade, e doenças crônicas prévias (Hipertensão, Diabetes, Dislipidemia e Obesidade). Além disso, a situação socioeconômica e o estilo de vida, são importantes fatores de risco modificáveis que podem contribuir para acentuar os riscos cardiovasculares (Passaglia *et al.*, 2022).

Dentre as DCV, destaca-se a insuficiência cardíaca (IC). Essa pode ser classificada como uma síndrome crônica e progressiva, caracterizada por mudanças estruturais ou funcionais do coração. Essas modificações vão resultar em alterações da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEV), que pode ser especificado em IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi) ou IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) (Alataş *et al.*, 2021).

Dessa forma, a ICFEr é classificada quando a fração de ejeção (FE) for menor que 40%, a ICFEi quando FE estiver entre 40% a 49% e ICFEp quando os valores da FE estiverem maiores do que 50%. Essa classificação possui grande relevância, pois a mortalidade associada com IC, bem como a demanda de internação por esse motivo, está estreitamente relacionada com a avaliação da FE do ventrículo esquerdo, que é utilizado para fins de diagnóstico, estabelecimento de tratamento e prognóstico dessa síndrome (Dutra *et al.*, 2022).

A insuficiência cardíaca é a última fase comum em diversas doenças cardiovasculares. Ela gera a nível mundial elevados custos ao sistema de saúde, além de apresentar altas taxas de morbidade e mortalidade. Estimativas indicam que aproximadamente 64,3 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com essa patologia (Ribeiro *et al.*, 2024). No Brasil, dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), mostram um total de 207.007 internações por IC e 24.274 óbitos no período de janeiro a dezembro de 2023, dessas, 152.460 internações e 20.250 óbitos ocorreram entre idosos, evidenciando, a relevância dessa doença no grupo destacado (Brasil, 2024).

A IC impacta de forma desfavorável a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) nos campos físico, mental e social. Dessa forma, a QVRS em pacientes com IC é reduzida, mesmo quando equiparada com pacientes com idade e gênero similares com outras distúrbios contínuos debilitantes. No cenário atual, muitos portadores de IC valorizam a melhora da QVRS, após o tratamento, como tão importante quanto o prolongamento da vida,

ou até mesmo mais (Huang *et al.*, 2023).

Nesse viés, os idosos apresentam maiores impactos na qualidade de vida, bem como maior propensão a complicações relacionadas à IC. Assim, o avançar da idade pode ser considerado um dos maiores fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, pois o envelhecimento cardiovascular é uma consequência inerente do processo natural do envelhecimento biológico, sendo inevitável com o passar do tempo (Silva e Oliveira, 2021).

Logo, emerge a seguinte questão norteadora: Como a insuficiência cardíaca impacta na qualidade de vida dos idosos?

Este estudo justifica-se pela necessidade de compreender mais profundamente como a insuficiência cardíaca afeta a qualidade de vida dos idosos, considerando que, além dos sintomas clínicos, os pacientes enfrentam desafios relacionados à independência, à realização de atividades diárias e à integração social. A perda da autonomia, comum em idosos com insuficiência cardíaca, pode acarretar sentimento de impotência, isolamento e depressão, agravando ainda mais o estado geral de saúde.

Dessa forma, investigar como essa condição interfere nos aspectos físicos, emocionais e sociais da vida dos idosos pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de manejo clínico e intervenções que promovam o bem-estar e a melhora na qualidade de vida dessa população. A relevância do tema está no impacto direto que um tratamento mais eficaz e integral pode ter, tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde, ao reduzir internações e complicações associadas à insuficiência cardíaca.

REFERENCIAL TEÓRICO

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Definição e Epidemiologia

A Insuficiência Cardíaca é uma síndrome clínica que apresenta como característica principal a redução da capacidade do coração de suprir as necessidades metabólicas do organismo, tanto em repouso quanto durante atividades (Hortegal, 2023).

Esse distúrbio tem geralmente como fator principal a redução da função contrátil do músculo cardíaco, resultante da diminuição do fluxo sanguíneo coronariano. Entretanto, a insuficiência também pode ser originada pelo comprometimento das válvulas cardíacas, pressão externa em torno do coração, alguma patologia muscular cardíaca primária ou qualquer irregularidade que reduza a capacidade do coração de atuar como uma bomba eficiente (Guyton e Hall, 2021).

A fisiopatologia da IC aguda é complexa, pois envolve um desequilíbrio hemodinâmico caracterizado pela redução do débito cardíaco e pelo aumento das pressões de enchimento. A diminuição do débito cardíaco resulta em uma perfusão periférica insuficiente, enquanto o

aumento da pressão capilar pulmonar ocasiona congestão (Siqueira e Salemi, 2024).

Quando a capacidade do coração de bombear sangue é comprometida de forma intensa, o fluxo sanguíneo para os rins se torna insuficiente, com o intuito de que a eliminação de sal e água pelo sistema renal seja equivalente à quantidade ingerida. Em consequência disso, ocorre então uma retenção de líquido que persiste indefinidamente, a menos que intervenções terapêuticas significativas sejam aplicadas a fim de evitar esse resultado. Essa quantidade de líquido excessiva não traz benefício para a circulação, ao invés disso, sobrecarrega o coração já comprometido, resultando no desenvolvimento de edema generalizado, que pode ser extremamente nocivo e, em casos graves, levar até mesmo a morte (Guyton e Hall, 2021).

Tradicionalmente, a classificação da insuficiência cardíaca (IC) fundamenta-se na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), que calcula a proporção do volume diastólico final do ventrículo esquerdo ejetado em cada contração (Hortegal, 2023).

Os pacientes com IC podem ser classificados de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE): IC com FE reduzida (ICFER), IC com FE de faixa intermediária (ICFEi) e IC com FE preservada (ICFEp). Dessa forma, pessoas com a fração de ejeção (FE) menor que 40% são classificadas como ICFER, quando a FE estiver entre 40% a 49% são considerados como ICFEi e ICFEp quando os valores da FE estiverem maiores do que 50%. Essa classificação orienta a definição de abordagens terapêuticas adequadas para cada grupo específico (Alataş *et al.*, 2021).

No contexto epidemiológico, trata-se de uma condição clínica progressiva que acomete cerca de 1 a 3% dos adultos, com elevação substancial da prevalência em populações de idade mais avançada, apresentando taxa maior de 10% em indivíduos com mais de 70 anos de idade. Além disso, a IC é uma das causas que mais contribui para elevadas taxas de internação hospitalar e está associada a um elevado risco de óbito (Tatar *et al.*, 2024).

Em países desenvolvidos, a insuficiência cardíaca transformou-se em um relevante problema de saúde pública. Estima-se que 37,7 milhões de pessoas sejam afetadas globalmente, com uma ocorrência de 2 milhões de novos casos por ano. O Brasil está entre os países com alta taxa de mortalidade hospitalar e apresenta a baixa adesão ao tratamento como a principal causa de readmissão (Teixeira *et al.*, 2023).

De acordo com o DATASUS, o número de internações hospitalares relacionadas à IC no Brasil, de janeiro a agosto de 2024, foram de 132.532, sendo mais impactada a região sudeste com 56.776 internações por IC. Essas internações resultaram em despesas equivalentes a R\$ 327.430.639,42 (Brasil, 2024).

Diagnóstico

O diagnóstico da insuficiência cardíaca abrange múltiplos métodos e exames clínicos e laboratoriais, visando avaliar detalhadamente a função cardíaca e confirmar a existência da patologia.

A avaliação clínica é um fator essencial para o diagnóstico da IC. Dentre as alterações comuns na fase inicial da insuficiência cardíaca, destaca-se que os pacientes apresentam dispneia aos grandes esforços e edema. O edema, inicialmente restrito aos membros inferiores, tende a se estender para outras regiões do corpo e a acompanhar-se de hidropericárdio, hidrotórax e ascite, culminando em anasarca (Brasileiro Filho, 2021).

A insuficiência cardíaca pode ser classificada como direita, esquerda ou global, dependendo do ventrículo primariamente afetado. Na IC direita, ocorre inicialmente uma congestão sistêmica, manifestada por hepatomegalia congestiva e aumento da pressão venosa central (PVC), seguidos de edema nos membros inferiores. Por outro lado, na IC esquerda, a consequência primária é a congestão pulmonar, cuja principal manifestação é a dispneia. Na

insuficiência cardíaca congestiva, os sinais de congestão venosa periférica, como edema nos membros inferiores, e os sintomas de congestão pulmonar, como dispneia, surgem simultaneamente ou em curto intervalo de tempo. Com o avanço da condição, a IC esquerda tende a afetar o ventrículo direito e vice-versa, resultando na evolução para insuficiência cardíaca global, uma vez que formas isoladas de IC não se sustentam a longo prazo (Brasileiro Filho, 2021).

Nesse sentido, destaca-se a importância da solicitação de exames laboratoriais. Essa deve ser realizada, principalmente, na admissão dos pacientes com suspeita de IC, com o objetivo de complementar a avaliação clínica no diagnóstico da IC e colaborar no estabelecimento do perfil, prognóstico e condutas terapêuticas. Dentre os exames laboratoriais, destaca-se a importância dos peptídeos natriuréticos que podem ser utilizados de rotina na avaliação diagnóstica admissional devido ao seu alto valor preditivo de IC. Além desse, outros exames laboratoriais que são relevantes para ser solicitados na admissão do paciente com IC são: troponina, ureia, creatinina, proteína C-reativa, coagulograma, proteínas totais e frações, eletrólitos, hemograma completo, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubinas, glicemia, gasometria venosa, lactato e TSH, se o paciente apresentar idade igual ou superior à 60 anos ou suspeita ou doença tireoidiana (Teixeira *et al.*, 2024).

No que se refere aos exames de imagem, destaca-se: eletrocardiograma, ecocardiograma, cintilografia cardíaca e ressonância magnética cardíaca. O ecocardiograma visa avaliar a função do coração, a fração de ejeção e anomalias estruturais; a ressonância magnética cardíaca fornece imagens detalhadas da estrutura e função cardíaca, úteis para identificar causas específicas de insuficiência cardíaca e cintilografia cardíaca é útil para avaliar a perfusão do miocárdio e a função do coração (Marcondes-Braga *et al.*, 2021).

FATORES QUE INTERFEREM NA QUALIDADE DE VIDA

Qualidade de vida e saúde mental

Atualmente, a Qualidade de Vida (QV) pode ser interpretada de duas maneiras: generalizando-a ou relacionando-a à um campo da saúde. De maneira abrangente, a definição mais reconhecida é a da Organização Mundial da Saúde (OMS), que a caracteriza como a forma como o indivíduo percebe sua existência, levando em conta seu contexto cultural, princípios, emoções, aspirações e necessidades. Esse conceito abrange diversas dimensões, incluindo o bem-estar físico, mental e social, bem como a interação desses fatores com o meio em que o indivíduo está inserido (Aguiar *et al.*, 2021).

A definição de qualidade de vida relacionada à saúde integra e conecta os elementos presentes na conceituação genérica com aspectos relacionados à doença e às intervenções em saúde. Esse conceito é mais abrangente do que a definição de qualidade de vida proposta pela OMS, pois incorpora, além da percepção de saúde física e mental, outros fatores como a capacidade funcional, os aspectos físicos, sociais, econômicos e demais dimensões vinculadas ao processo saúde-doença (Jaarsma *et al.*, 2020).

A insuficiência cardíaca manifesta-se por sinais e sintomas clínicos definidos pela tríade composta por fadiga, dispneia e edema, os quais comprometem a capacidade física para a execução das atividades da vida cotidiana (Tinoco *et al.*, 2020).

Pessoas acometidas por insuficiência cardíaca enfrentam intenso estresse psicossocial e existencial, decorrente de uma condição patológica progressiva e debilitante que compromete sua capacidade laboral, restringe as interações sociais e exerce impacto negativo significativo sobre sua qualidade de vida. Estudos apontam elevados índices de distúrbios emocionais em indivíduos com insuficiência cardíaca, o que agrava sua morbidade, reduz a qualidade de vida e aumenta a mortalidade. O estresse psicossocial e seus determinantes estão correlacionados a uma intensificação da ativação neuro-hormonal, culminando em piores prognósticos (Cavalcante *et al.*, 2023).

O portador de insuficiência cardíaca apresenta significativa redução em sua qualidade de vida devido à progressão da doença, o que impacta diretamente sua rotina diária. Sendo, portanto, essencial uma análise abrangente tanto da percepção do paciente em relação à patologia quanto das formas pelas quais ela interfere em suas atividades cotidianas (Tinoco *et al.*, 2020).

Para esse propósito, diversos instrumentos têm sido aplicados, destacando-se o Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), uma ferramenta específica para essa condição clínica, de grande utilidade, especialmente na avaliação de pacientes idosos. O MLHFQ pode ser utilizado tanto como um instrumento isolado para avaliar a qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca quanto para medir o impacto de uma intervenção específica (Aguiar *et al.*, 2021).

Esse instrumento fundamenta-se no grau de interferência da insuficiência cardíaca na qualidade de vida dos pacientes, sendo empregado com o objetivo de promover uma melhoria na resposta adaptativa do indivíduo perante a doença e, conseqüentemente, elevar sua qualidade de vida (Miranda *et al.*, 2021).

Além disso, a avaliação funcional do paciente é tradicionalmente embasada na manifestação dos sintomas, conforme a Classificação da New York Heart Association (NYHA), a qual, apesar de apresentar certo grau de subjetividade, demonstra uma sólida correlação prognóstica. A Classe Funcional I corresponde a pacientes assintomáticos (ausência de dispneia) durante a realização de atividades habituais. A Classe II refere-se à presença de sintomas desencadeados por atividades rotineiras. Na Classe III, os sintomas manifestam-se diante de esforços mínimos, enquanto na Classe IV, os sintomas estão presentes mesmo em estado de repouso (Scariot *et al.*, 2020).

Examinar as características funcionais e clínicas, bem como sua correlação com a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) de pacientes acometidos por insuficiência cardíaca, revela-se de extrema relevância. Isso se deve ao fato de que a avaliação da qualidade de vida tem sido reconhecida como um importante indicador para orientar práticas assistenciais mais eficazes, promover tratamentos apropriados e subsidiar a formulação de políticas públicas voltadas à promoção da saúde e à prevenção desse agravo (Machado *et al.*, 2023).

MÉTODO

Tipo de estudo

Trata-se de estudo de revisão integrativa do tipo descritivo com abordagem qualitativa. A revisão integrativa compreende a análise de estudos relevantes que fundamentam a tomada de decisões e o aperfeiçoamento da prática clínica, possibilitando a síntese do estado atual do conhecimento sobre um tema específico, além de identificar lacunas que necessitam ser preenchidas por meio de novas pesquisas. Esse método de investigação permite a integração de diversos estudos publicados e facilita a obtenção de conclusões abrangentes em relação a uma área específica de estudo (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

O estudo terá um caráter descritivo ao permitir descrever as particularidades de determinada população e/ou o estabelecimento de relações entre as variáveis, através de técnicas padronizadas de coleta de dados (Gil, 2019).

No que se refere à natureza da pesquisa, o enfoque qualitativo permite a aproximação com a realidade, por lidar com o universo de significados, motivações, aspirações, crenças, valores e atitudes, demonstrando os aspectos mais profundos e complexos das relações, dos processos e dos fenômenos (Minayo, 2013).

Identificação da questão norteadora

O levantamento de dados foi realizado por meio de leitura criteriosa, detalhada e interpretativa de títulos, objetivos e resumos a fim de facilitar o fichamento dos mesmos com as informações referentes ao tema proposto.

Para encontrar respostas apropriadas à pergunta de pesquisa e com vistas a uma melhor definição da população, contexto e/ou situação problema, variáveis de interesses utilizamos a estratégia *Population, Variables and Outcomes* (PVO) para busca dos estudos, descrita no Quadro1.

Quadro1 – Descritores de assunto localizados no MeSH para os componentes da pergunta de pesquisa segunda estratégia PVO. Crato, CE, Brasil, 2024.

Itens da estratégia	Componentes	Descritores de assunto
<i>Population</i>	Idosos	<i>Aged</i>
<i>Variables</i>	Insuficiência Cardíaca	<i>Heart Failure</i>
<i>Outcomes</i>	Qualidade de Vida	<i>Quality of Life</i>

Fonte: próprio autor

Dessa forma, formulou-se a seguinte questão norteadora: Como a insuficiência cardíaca impacta na qualidade de vida dos idosos?

O estudo foi realizado na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE®) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no período de novembro a dezembro de 2024.

Foi utilizado o instrumento *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) para demonstrar o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis apenas artigos completos, disponíveis gratuitamente em meio eletrônico, indexados em periódicos inseridos nas bases de dados supracitada, na língua inglesa e portuguesa (Brasil) no período de 2020 a 2024.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos observacionais, clínicos, estudos epidemiológicos, com abordagem qualitativa e quantitativa, que descrevam o impacto da qualidade de vida em

pacientes de ambos os sexos com ICC. Foram excluídos estudos em duplicidade, relatos de experiência, dissertações de mestrado e teses de doutoramento, testes piloto e revisões narrativas.

Seleção da amostra

A seleção dos estudos ocorreu conforme os cruzamentos dos descritores encontrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) seguidos *pele Medical Subject Headings (MeSH)* “insuficiência cardíaca”; “idosos”; “qualidade de vida” com a associação do operador booleano “AND”.

Posteriormente, foi realizado uma seleção por filtros a partir dos critérios de legibilidade, exclusão e de inclusão. A amostra selecionada foi avaliada a partir da leitura dos títulos e resumos para a coleta final do estudo.

Análise dos dados

Inicialmente após identificar as publicações, foram realizadas apreciações do título, e resumo a fim de analisar a adequação destes com a questão norteadora e objetivos do presente estudo. Os estudos pré-selecionados foram lidos na íntegra minuciosamente e de forma criteriosa, analisando se atendem aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

Para essa finalidade, foi utilizado um instrumento criado e validado por Ursi (2005) para extrair informações fundamentais, como: título e ano do artigo, nome do periódico, objetivos propostos, tipo de estudo e principais desfechos. Ressalta-se que ao considerar o delineamento de cada estudo adaptou-se o instrumento para adequar-se a questão pesquisa e extração dos dados essenciais.

Os artigos selecionados foram tabulados e organizados de acordo com os objetivos no Microsoft Excel. Posteriormente, foi feita uma leitura extenuante dos resultados para categoriza-los e analisa-los conforme a discussão da autora.

Aspectos éticos

De acordo com o que preconiza a resolução CNS 466/12, esse trabalho não necessitou de validação do Comitê de Ética e Pesquisa por não utilizar diretamente seres humanos ou modelos animais.

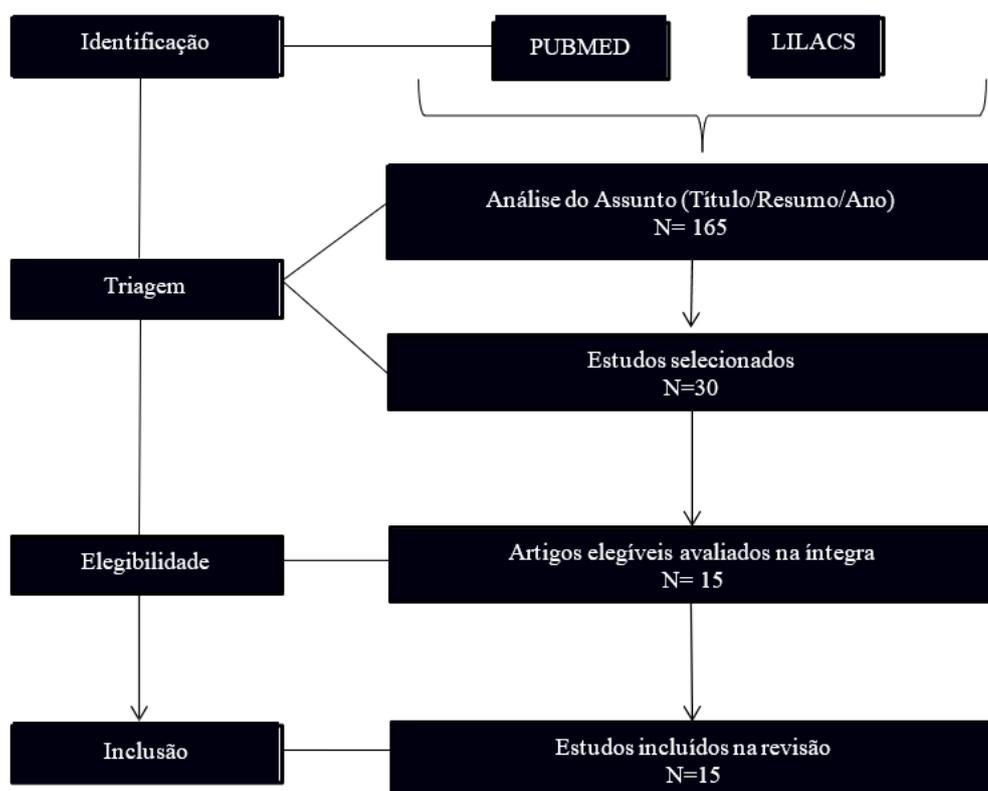
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificadas 165 referências primárias nas bases de dados/bibliotecas virtuais selecionadas.

Após a identificação, os artigos foram submetidos a um processo de triagem, por meio de análise do assunto, que incluía leitura do título, resumo e análise segundo critérios de inclusão e exclusão. Nesse processo, os artigos duplicados entre bases de dados e repetidos entre os selecionados foram identificados, tendo sido realizada a seleção definitiva das referências elegíveis para leitura na íntegra.

Utilizou-se o instrumento *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) para relatar o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, conforme representado na Figura 1.

Figura 1 -Seleção dos artigos nas bases de dados. Crato (CE), Brasil (2025).



Fonte: Dados da pesquisa, 2025.

Os artigos foram lidos de forma crítica e organizados em eixos temáticos que concentravam pela similaridade de seus resultados, são eles:

- ✓ Fatores influenciadores na qualidade de vida de idosos com insuficiência cardíaca;
- ✓ Limitações da qualidade de vida de idosos associados ao estágio da insuficiência

cardíaca;

- ✓ Terapêuticas potencializadoras da qualidade de vida dos idosos com insuficiência cardíaca.

Segue abaixo a discussão contextualizada dos achados apresentados no diagrama dos resultados.

Fatores influenciadores na qualidade de vida de idosos com insuficiência cardíaca

De acordo com estudos analisados verifica-se que a qualidade de vida dos idosos com insuficiência cardíaca (IC) é influenciada por uma interação complexa de fatores clínicos, funcionais e psicossociais. Entre esses, a sarcopenia tem sido amplamente identificada como um dos principais determinantes da piora funcional e prognóstica nesses pacientes.

O estudo de Nascimento *et al.* (2024) destaca que a coexistência de IC e sarcopenia compromete significativamente a capacidade funcional, reduzindo a independência e o bem-estar geral dos indivíduos acometidos. Esse impacto é potencializado pelo sedentarismo decorrente da limitação cardiorrespiratória imposta pela IC, além da presença de comorbidades associadas, que contribuem para um ciclo progressivo de descondicionamento físico e perda funcional.

Dessa forma, a sarcopenia nesses pacientes está diretamente relacionada à redução da autonomia e à piora da qualidade de vida.

Corroborando essa perspectiva, o estudo de Thomaz *et al.* (2024) demonstrou que pacientes submetidos ao treinamento de resistência em circuito (TRC) apresentaram um aumento significativo no consumo de oxigênio de pico (VO_{2pico}), na força muscular e nos escores de qualidade de vida mensurados pelo *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ). Esses achados evidenciam que a preservação da função muscular por meio de exercícios resistidos pode ser uma estratégia eficaz para mitigar os impactos negativos da IC na qualidade de vida.

Além da sarcopenia, a fraqueza muscular inspiratória também se apresenta como um fator determinante na limitação funcional desses pacientes. O estudo de Marchese *et al.* (2020) evidenciou que essa condição está presente em aproximadamente 30% a 50% dos indivíduos com IC e fração de ejeção reduzida (ICFER), estando fortemente correlacionada à limitação ao esforço e à piora da qualidade de vida, especialmente em estágios mais avançados da doença.

Esse achado reforça a importância da musculatura respiratória na progressão da incapacidade funcional, uma vez que o aumento do trabalho respiratório leva à redistribuição do fluxo sanguíneo para o diafragma, reduzindo a perfusão dos músculos periféricos e intensificando a fadiga.

No âmbito psicossocial, há evidências de que sintomas ansiosos são altamente prevalentes entre indivíduos com IC, atingindo cerca de 50% dos pacientes avaliados. Essa alta incidência está diretamente correlacionada a piores escores de qualidade de vida, refletindo o impacto negativo da instabilidade emocional na adaptação à doença crônica.

A literatura destaca a interação bidirecional entre IC e transtornos do humor, indicando que a depressão e a ansiedade não apenas reduzem a qualidade de vida desses pacientes, mas também comprometem a adesão ao tratamento e estão associadas a um maior risco de hospitalizações.

Diante desses achados, fica evidente a necessidade de uma abordagem terapêutica multidimensional que contemple tanto os aspectos físicos quanto os emocionais da IC. Estratégias que combinam programas de fortalecimento muscular, reabilitação cardiorrespiratória e suporte psicossocial são fundamentais para minimizar os impactos negativos da doença e melhorar os desfechos clínicos, promovendo uma melhor qualidade de vida para os idosos com IC (Gomes e Bocchi, 2020).

Limitações da qualidade de vida de idosos associados ao estágio da insuficiência cardíaca

Considerando a análise dos estudos selecionados observa-se que a relação entre as limitações na qualidade de vida dos idosos e o estágio da insuficiência cardíaca (IC) é amplamente documentada na literatura. À medida que a doença progride para estágios mais avançados, os sintomas tornam-se mais debilitantes, impactando diretamente as atividades diárias e o bem-estar geral dos pacientes.

A classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) é um dos principais instrumentos para avaliar a gravidade da IC e suas repercussões na funcionalidade do paciente. Indivíduos classificados nas classes III e IV da NYHA apresentam maior limitação física, com perda progressiva da autonomia e maior dependência para a realização de atividades cotidianas. Marchese *et al.* (2020) demonstraram que pacientes em estágios avançados da IC apresentam comprometimento significativo da resposta hemodinâmica central, refletindo-se em menor adaptação ao esforço físico. Durante a realização do exercício inspiratório (EI) com diferentes cargas, foi observado um aumento significativo da frequência cardíaca (FC) e do débito cardíaco (DC) nos pacientes que realizaram o exercício com carga de 60%, sugerindo uma maior sobrecarga cardiovascular nesses indivíduos. Já a carga de 30% resultou em uma redução do volume sistólico (VS), indicando que o esforço imposto pode exacerbar as limitações hemodinâmicas nos estágios mais avançados da IC.

Esses achados reforçam que, à medida que a doença progride, há uma piora na capacidade de resposta cardiovascular ao exercício, contribuindo para o declínio funcional e a redução da qualidade de vida.

A história de hospitalizações prévias também se correlaciona com a gravidade da IC e com a piora da qualidade de vida dos pacientes. Gomes e Bocchi (2020) apontam que internações frequentes são um fator preditivo para menor qualidade de vida, possivelmente devido ao impacto da descompensação clínica recorrente e ao estresse psicológico associado a internações repetidas.

Nesse contexto, Figueiredo et al. (2020) destacam que fatores como classe funcional avançada da NYHA (III-IV), internações recorrentes e sintomas de ansiedade são preditores significativos de pior qualidade de vida. A análise multivariada evidenciou que essa piora não se restringe apenas aos aspectos físicos, mas também se estende às dimensões emocionais, especialmente nos pacientes com sintomas de ansiedade e histórico de hospitalizações frequentes.

Além disso, Silva et al. (2021) evidenciaram que idosos com IC apresentam um declínio progressivo da capacidade funcional à medida que a doença evolui para estágios mais avançados. Esse declínio foi refletido pelo aumento dos escores do MLHFQ, que passaram de $50,98 \pm 15,52$ para $61,76 \pm 19,95$ ao longo do período de acompanhamento, indicando piora na qualidade de vida, sobretudo no domínio físico.

Adicionalmente, a aptidão aeróbica, medida pelo *Veterans Specific Activity Questionnaire* (VSAQ), apresentou valores inferiores ao esperado, confirmando um comprometimento significativo da capacidade cardiorrespiratória nesses pacientes.

Diante desses achados, torna-se evidente que a progressão da IC impõe limitações severas à qualidade de vida dos idosos, tanto em aspectos físicos quanto emocionais. A identificação precoce dos fatores que agravam essa condição pode contribuir para a implementação de estratégias terapêuticas mais eficazes, visando a manutenção da funcionalidade e a melhoria do bem-estar desses pacientes.

Terapêuticas potencializadoras da qualidade de vida dos idosos com insuficiência cardíaca

Os estudos analisados mostram que a integração de abordagens terapêuticas que combinam tratamentos farmacológicos e não farmacológicos é essencial para a melhoria da qualidade de vida dos idosos com insuficiência cardíaca (IC). Entre as intervenções não farmacológicas, os programas de reabilitação cardiovascular e o fortalecimento muscular vêm se destacando como estratégias eficazes na promoção da funcionalidade e da autonomia desses pacientes.

No contexto das intervenções físicas, Correa et al. (2019) avaliaram os efeitos do treinamento aeróbico (AET) e do treinamento muscular inspiratório (TMI) na mitigação das repercussões da IC. O AET demonstrou benefícios na modulação da expressão do microRNA-1, favorecendo a regeneração muscular e o aumento do fluxo sanguíneo nos membros inferiores, melhorando a perfusão muscular e reduzindo a miopatia esquelética.

Além disso, essa modalidade de treinamento foi associada à melhora da capacidade funcional e à redução de sintomas como fadiga e intolerância ao esforço.

Já o TMI mostrou-se eficaz no fortalecimento da musculatura respiratória, resultando em menor dispneia, melhora da perfusão muscular por meio da redução da atividade simpática e aumento da capacidade funcional, especialmente para pacientes com restrições à prática de exercícios aeróbicos.

Corroborando esses achados, Marchese *et al.* (2020) investigaram os efeitos do exercício inspiratório (EI) com diferentes cargas (30% e 60%) em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (ICFEr). O EI com carga de 60% promoveu um aumento significativo da frequência cardíaca (FC) e do débito cardíaco (DC), sugerindo um efeito positivo na resposta hemodinâmica central. Já a carga de 30% resultou em redução do volume sistólico, sem alterações significativas no DC, possivelmente devido à redistribuição do fluxo sanguíneo e às adaptações do sistema cardiovascular ao esforço. Esses achados reforçam o potencial do TMI de alta intensidade na melhora da função cardiovascular e da capacidade funcional dos pacientes com IC, sem induzir efeitos adversos significativos.

A reabilitação cardíaca baseada em exercícios tem sido amplamente recomendada para pacientes com ICFEr, proporcionando benefícios na capacidade funcional, na tolerância ao exercício e na qualidade de vida. No entanto, sua influência sobre desfechos clínicos mais robustos, como mortalidade e taxas de hospitalização, ainda não é completamente estabelecida.

Estudos indicam que a melhora clínica observada nesses pacientes está associada a adaptações fisiológicas, como o aprimoramento do controle neurovascular, a modulação da resposta inflamatória e a atenuação da miopatia esquelética. Evidências também demonstram que o treinamento aeróbico reduz significativamente a atividade nervosa simpática muscular e a vasoconstrição, fatores essenciais na fisiopatologia da IC e na regulação hemodinâmica desses pacientes (Sangali *et al.*, 2023).

Além da reabilitação física, a terapia de ressincronização cardíaca (TRC) tem sido uma opção terapêutica importante para pacientes com disfunção ventricular significativa. No entanto, Plata-Corona *et al.* (2023) indicam que aproximadamente 20-40% dos indivíduos submetidos à TRC não apresentam melhora significativa dos sintomas, sugerindo que fatores clínicos e ecocardiográficos, como a presença de bloqueio do ramo esquerdo (BRE), o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) e a excursão sistólica do plano anular tricúspide (TAPSE), podem influenciar a resposta ao tratamento. Pacientes com maior dissincronia ventricular tendem a obter melhores resultados com a TRC, enquanto aqueles com remodelamento adverso persistente continuam a enfrentar restrições severas em sua qualidade de vida.

Paralelamente, programas de reabilitação física multidomínio têm demonstrado efeitos positivos na qualidade de vida dos idosos com IC. O estudo de Whellan *et al.* (2022) evidenciou que intervenções focadas em força, equilíbrio, mobilidade e resistência resultam

em melhorias substanciais na qualidade de vida desses pacientes. Após três meses de intervenção, os pacientes apresentaram aumento significativo nas pontuações do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) e do SF-12, quando comparados ao grupo controle. O efeito positivo da reabilitação esteve diretamente associado à melhora do desempenho físico, avaliado por testes como a Bateria de Desempenho Físico Curto (SPPB) e a distância de caminhada de seis minutos (6MWD).

Além das intervenções físicas, o suporte psicossocial é fundamental na otimização da qualidade de vida dos idosos com IC. A elevada prevalência de ansiedade e depressão nessa população compromete não apenas o bem-estar emocional, mas também a adesão ao tratamento e a capacidade de autocuidado.

Nesse sentido, estratégias multidisciplinares que integram suporte psicológico, terapia cognitivo-comportamental e programas de educação em saúde têm demonstrado benefícios significativos na mitigação do impacto psicossocial da IC. Intervenções estruturadas voltadas para o suporte emocional e a reabilitação funcional são fundamentais para promover maior engajamento do paciente no manejo da doença, reduzir sintomas depressivos e minimizar os efeitos adversos da limitação funcional (Gomes e Bocchi, 2020).

Diante desses achados, evidencia-se que o manejo da IC em idosos deve envolver uma abordagem integrada, combinando intervenções físicas e psicossociais para potencializar a qualidade de vida. A incorporação de programas de reabilitação física, aliados a estratégias de suporte emocional e cognitivo, pode contribuir significativamente para a melhoria dos desfechos clínicos e funcionais desses pacientes, reduzindo as limitações impostas pela doença e promovendo um envelhecimento mais ativo e saudável.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A insuficiência cardíaca (IC) em idosos representa um desafio clínico significativo, impactando diretamente sua qualidade de vida. A presente revisão integrativa demonstrou que a qualidade de vida desses pacientes não é determinada apenas por fatores clínicos, mas também por aspectos psicossociais, como ansiedade e depressão, que podem exacerbar a percepção dos sintomas e comprometer a adesão ao tratamento.

Além disso, a sarcopenia, caracterizada pela perda progressiva de massa e força muscular, foi identificada como um fator determinante na piora da funcionalidade e na limitação das atividades diárias, aumentando o risco de incapacidade e hospitalizações recorrentes.

As hospitalizações prévias, por sua vez, foram associadas a um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos idosos com IC, refletindo o ciclo progressivo de descompensação clínica e fragilidade física e emocional.

Dessa forma, evidencia-se a importância de estratégias preventivas e do manejo otimizado desses pacientes para reduzir a necessidade de reinternações e melhorar seu

bem-estar geral.

Além disso, a progressão da IC está diretamente relacionada a uma piora na qualidade de vida, sendo que pacientes em estágios mais avançados da doença apresentam maior limitação funcional, fadiga intensa e restrição nas atividades cotidianas. Essa relação reforça a necessidade de intervenções precoces e contínuas para minimizar a progressão da doença e seus impactos adversos.

Outro ponto fundamental identificado é a relevância do acompanhamento multiprofissional, que inclui cardiologistas, fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos e outros profissionais de saúde. Esse modelo de cuidado integrado possibilita intervenções mais abrangentes, abordando não apenas o controle da IC, mas também a reabilitação funcional, o suporte emocional e a educação em saúde.

Além disso, terapias comportamentais, como a terapia cognitivo-comportamental, demonstraram benefícios na redução dos sintomas de ansiedade e depressão, favorecendo maior engajamento no autocuidado e melhor adaptação à doença. A adesão ao tratamento medicamentoso e às mudanças no estilo de vida também são influenciadas por esses fatores, sendo necessário um suporte contínuo para garantir melhores desfechos clínicos.

Nesse sentido, a implementação de programas estruturados de reabilitação cardíaca, aliados a estratégias individualizadas de suporte físico e emocional, pode proporcionar ganhos substanciais na qualidade de vida dos idosos com IC. O incentivo à atividade física supervisionada e a educação para o autocuidado são medidas fundamentais para mitigar os impactos negativos da doença. Além disso, políticas públicas que garantam acesso facilitado a essas intervenções são essenciais para um manejo mais eficaz e equitativo da IC na população idosa.

Por fim, observa-se que a IC impõe desafios multidimensionais que vão além da limitação cardíaca, afetando profundamente a funcionalidade, o bem-estar emocional e a participação social dos idosos. Assim, estratégias que combinem tratamento medicamentoso, reabilitação física, suporte psicossocial e acompanhamento multidisciplinar devem ser prioritárias para a promoção da qualidade de vida. Investimentos em pesquisas futuras, bem como o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, são fundamentais para aprimorar a assistência a essa população, reduzindo os impactos adversos da insuficiência cardíaca e promovendo um envelhecimento mais saudável e ativo.

REFERÊNCIAS

Aguiar N. M.; Junior P. S. L. A.; Silva C. S.; Santos I. L. F.; Silva D. L.; Freitas J. V. R.; Oliveira A. C. B. A. R. de; Matos L. N.; Cardoso P. M. M.; Corrêa S. M. C. Avaliação da qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 32, p. e8404, 4 ago. 2021

ALATAŞ, Ömer Doğan; BITEKER, Murat; DEMIR, Ahmet; YILDIRIM, Birdal; ACAR, Ethem; GÖKÇEK, Kemal; GÖKÇEK, Aysel. **Microalbuminúria e seu Significado Prognóstico em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Aguda com Fração de Ejeção Preservada, Intermediária e Reduzida.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 118, n. 4, p. 703-709, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20201144>. Acesso em: 3 nov. 2024.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo Patologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. **TABNET: informações de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0207>. Acesso em: 20 out. 2024.

CAVALCANTE, Vainava Nogueira; MESQUITA, Evandro Tinoco; CAVALCANTI, Ana Carla Dantas; MIRANDA, Jacqueline Sampaio dos Santos; JARDIM, Paola Pugian; BANDEIRA, Glaucio Martins da Silva; GUIMARÃES, Lais Marcelle Rufino; VENÂNCIO, Isabella Christina Diniz de Lemos; CORREA, Nathalia Manoela Condeixa; DANTAS, Angela Maria Rodrigues; TRESS, João Carlos; ROMANO, Ana Catarina; MUCCILLO, Fabiana Bergamin; SIQUEIRA, Marina Einstoss Barbosa; VIEIRA, Glaucia Cristina Andrade. Impacto de um Programa de Redução do Estresse, Meditação e Mindfulness em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica: Um Ensaio Clínico Randomizado. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Niterói, v. 120, n. 10, p. e20220768, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/8LrVpPbDQcJxLdgDxhgNBL/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 27 dez. 2024.

DA SILVA TEIXEIRA, Jessica et al. **Perfil clínico, farmacoterapêutico e laboratorial de pacientes internados com insuficiência cardíaca aguda.** *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, [S. l.]*, v. 28, n. 1, p. 344–364, 2024. DOI: 10.25110/arqsaude.v28i1.2024-10722.

Disponível em: <https://www.revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/10722>. Acesso em: 4 nov. 2024.

DUTRA, Giovanni Possamai; GOMES, Bruno Ferraz de Oliveira; CARMO JÚNIOR, Plínio Resende do; PETRIZ, João Luiz Fernandes; NASCIMENTO, Emilia Matos; PEREIRA, Basílio de Bragança; OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de. **Mortalidade por insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, n. 4, p. 694-700, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20210050>. Acesso em: 12 out. 2024.

FIGUEIREDO, José Henrique Cunha; OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de; PEREIRA, Basílio Bragança; FIGUEIREDO, Ana Elisa Bastos; NASCIMENTO, Emília Matos; GARCIA, Marcelo Iorio; XAVIER, Sergio Salles. **Efeito sinérgico da gravidade da doença, de sintomas de ansiedade e da idade avançada sobre a qualidade de vida de pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, n. 1,

p. 25-32, 2020. Disponível em: <http://www.arquivosonline.com.br>. Acesso em: [30/01/2025].

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

HORTEGAL, Renato A. **Decodificando os dilemas diagnósticos da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: aplicando a definição universal para uma melhor padronização diagnóstica**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia: Imagem Cardiovascular, São Paulo, v. 36, n. 3, p. e20230074, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230074>.

HUANG, Yuanrui et al. **Efeito na Qualidade de Vida de Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Reduzida/Preservada em Uso de Sacubitril/Valsartan**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Rio de Janeiro, v. 120, n. 8, p. e20220611, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220611>. Disponível em: <https://abccardiologia.org/en/>. Acesso em: 20 out. 2024

JAARSMA, Tiny et al. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. **European Journal of Heart Failure**, v. 23, n. 1, p. 157-174, 20 out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2008>. Acesso em: 27 dez. 2024

MARCONDES-BRAGA, Fabiana G. et al. **Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 6, p. 1174-1212, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20210367>. Acesso em: 3 nov. 2024.

MENDES, K.D.S; SILVEIRA, R.C.C.P; GALVÃO, C.M. **Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem**. Texto e Contexto Enferm. v.17, n.4, p. 758-764, 2008.

MINAYO, M. C. S. O Desafio do Conhecimento: Pesquisa Qualitativa em Saúde. 13. ed. São Paulo: Hucitec, 2013.

NASCIMENTO PMC, RODRIGUES JUNIOR LF, FELIX MEDIANO MF, GONÇALVES

DA SILVA V, TURA BR, NOGUEIRA FCS, et al. (2024) **Prevalência e impacto da sarcopenia em indivíduos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (estudo SARC-HF): Um protocolo de estudo observacional prospectivo**. PLoS ONE 19(3): e0300918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300918>

MINAYO, M. C. S. O. **Desafio do Conhecimento: Pesquisa Qualitativa em Saúde**. 13. ed. São Paulo: Hucitec, 2013.

MIRANDA, C. C. et al. Qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca:

análise de três anos em um serviço especializado. **Insuficiência cardíaca**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 16, n. 1, p. 2-7, mar. 2021.

PASSAGLIA, Luiz Guilherme; CERQUEIRA, Marina Lírio Resende; PIRES, Mariana Martins; CHAGAS, Lucas Vieira; CUNHA, Carolina Teixeira; RODRIGUES, Erika Nunes de Oliveira; DINIZ, Flávia Mariana Mendes; FERREIRA, Darkiane Fernandes; NOGUEIRA, Monique Rocha; BRAGA, Gisia Teodoro; TANIGUCHI, Fábio P.; RIBEIRO, Antonio Luiz Pinho. **Estatísticas Cardiovasculares do Programa Boas Práticas em Cardiologia – Dados de um Hospital Público Terciário Brasileiro**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 120, n. 2, e20220247, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20220247>. Acesso em: 3 nov. 2024.

RIBEIRO, Guilherme José Silva; NOBRE, Luciana Neri; SANTOS, Gabriela Rocha dos; MORIGUCHI, Emilio Hideyuki; PINTO, André de Araújo. **Associação entre insuficiência cardíaca e consumo de alimentos ultraprocessados em idosos**: um estudo transversal.

Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, Rio de Janeiro, v. 27, e240020, 2024.

SCARIOT, Fernanda Foureaux; RODRIGUES, André Luis; OLIVEIRA, Jéssica de; MACIEL, Danilo Salgado; RESENDE, Ronalt David; RODRIGUES, Luana Luis. Avaliação da qualidade de vida, capacidade funcional e força da musculatura respiratória em pacientes com insuficiência cardíaca. *Fisioterapia Brasil*, v. 21, n. 5, p. 483-491, 2020. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/1283490/avaliacao-da-qualidade-de-vida-capacidade-funcional-e-forca-da_iEoGC75.pdf. Acesso em: 30 dez. 2024.

SILVA, Paula Cristina; ALMEIDA NETO, Omar Pereira de; RESENDE, Elmiro Santos. Perfil epidemiológico, aptidão cardiopulmonar e qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com insuficiência cardíaca: um estudo longitudinal. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 19, n. 129, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01634-3>.

SILVA, Daylane Fernandes da; OLIVEIRA, Maria Liz da Cunha de. **Qualidade de vida em idosos cardiopatas**. Ciências Saúde, Brasília, v. 32, n. 1, p. 131-139, 2021.

SIQUEIRA, Suellen Rodrigues Rangel; SALEMI, Vera Maria Cury. **Importância do exame clínico na avaliação dos perfis hemodinâmicos e sua relação com desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca aguda**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 121, n. 5, p. e20240308, 2024. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240308>.

Thomaz SR, Goulart CDL, Turri-Silva N, Teixeira FA, Freitas L, Rodrigues GL, et al. (2024) **Melhorando a aptidão cardiorrespiratória e a qualidade de vida entre pacientes com insuficiência cardíaca: Um estudo comparativo entre treinamento de resistência em circuito e técnicas de liberação miofascial**. PLoS ONE 19(11): e0299348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299348>

TINOCO JMVP, SOUZA BPS, OLIVEIRA SX, OLIVEIRA JA, MESQUITA ET, CAVALCANTI ACD. Association between depressive symptoms and quality of life in outpatients and inpatients with heart failure. Rev Esc Enferm USP. 2021;55:e03686. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019030903686>

TOLEDO, N. N.; ALMEIDA, G. S.; SILVA, N. C.; COIMBRA, L.; MONTEIRO, S. A.;

BITAR, A. C. O.; HOMEM, F. B.; BRITO, I. **Risco cardiovascular e estilo de vida: comparação entre trabalhadores do ensino de Portugal e Brasil.** Revista Brasileira de Enfermagem, v. 77, n. 2, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2023-0354>. Acesso em: 20 out. 2024

WHELLAN, David; PASTVA, Amy M.; REEVES, Gordon; REED, Shelby D.; MCCAREY, Melissa M.; DUNCAN, Pamela; CHEN, Haiying; NELSON, M. Benjamin; MENTZ, Robert J.; KITZMAN, Dalane W. **Trajetória da qualidade de vida e seus mediadores em pacientes idosos com insuficiência cardíaca aguda descompensada recebendo uma intervenção de reabilitação multidomínio: resultados do estudo de terapia de reabilitação em pacientes idosos com insuficiência cardíaca aguda.** Circulation: Heart Failure, v. 15, e009695, dez. 2022. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009695. Disponível em: <http://ahajournals.org>. Acesso em: 1 fev. 2025.

CAPÍTULO II

A INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NO SISTEMA IMUNOLÓGICO E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Analice Melo de Oliveira¹;

<http://lattes.cnpq.br/6917958547984624>

Amanda Olinda Oliveira²;

<https://orcid.org/0009-0000-4790-6609>

Andrezza Cristina Moura dos Santos³;

<http://lattes.cnpq.br/9453061133052497>

Cicera Laura Roque Paulo⁴;

<https://orcid.org/0000-0001-5873-5892>

Cicero Leonardo de Moraes Pinto⁵;

<http://lattes.cnpq.br/6523814006214402>

Fabíola Fernandes Galvão Rodrigues⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-3901-6758>

Francivânia Vieira da Silva⁷;

Glaucia Maria França da Silva⁸;

Iarny Silvestre de Alencar⁹;

<https://orcid.org/0009-0000-4624-5570>

Iasminy Macedo¹⁰;

<https://orcid.org/0000-0003-3216-2330>

João Arthur de Oliveira Borges¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/1413085690464056>

Júlio César Silva¹²;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Lívia Pereira Ferreira¹³;

<https://orcid.org/0000-0002-7822-9855>

Olivia Caroline Maia de Moura¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/3026050474109876>

Priscilla Ramos Freitas¹⁵;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Raimundo Luiz Silva Pereira¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0001-8205-7120>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁷;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Sara Kathelyn Moreira de Alencar¹⁸;

<http://lattes.cnpq.br/8078789182773151>

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira¹⁹;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Yasmin Thially Bento da Silva Vitorino²⁰;

<http://lattes.cnpq.br/7810885792507382>

Yedda Maria Lobo Soares de Matos²¹.

<https://orcid.org/0000-0002-1837-2844>

RESUMO: O presente estudo tem como objetivo avaliar a ação antibiótica e modificadora do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* Tea Tree frente a bactérias multirresistentes. Será utilizado o Óleo Essencial de *Melaleuca alternifolia* (OEMA) comercializado de origem Australiana da marca Via Aroma. Em relação aos antibióticos que serão utilizados para as testagens serão obtidos da Sigma Aldrich, os quais serão utilizados eritromicina, gentamicina e norfloxacino. As seguintes cepas serão utilizadas: *Staphylococcus aureus* 10, e *Escherichia coli* 06. O OEMa terá concentração de 1024 µg/mL. Serão repicadas cepas bacterianas em placas de Petri contendo meio de cultura Heart Infusion Agar (HIA) e incubados a 37°C/24 horas. Essas cepas serão diluídas com salina, para a preparação do inóculo bacteriano, até atingir concentração de 0.5 na escala de McFarland. Para análise da atividade moduladora de antibióticos o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* deve ser utilizado em concentração subinibitória (CIM/8). Os resultados para as análises serão expressos como média geométrica e desvio padrão, analisados por análise de variância ANOVA seguida de teste post hoc de Bonferroni usando o software GraphPad Prism 9.0. Com a ampla aplicação do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* espera-se que o presente estudo tenha resultados significativos frente a sua aplicabilidade em bactérias multirresistentes assim propiciando para os pesquisadores um norte frente as pesquisas realizadas para produção de novos antibióticos para evitar a evolução de resistência aos antibióticos.

PALAVRAS-CHAVE: Óleo essencial. Resistência bacteriana. *Staphylococcus aureus*. *Escherichia coli*.

THE INFLUENCE OF VITAMIN D ON THE IMMUNE SYSTEM AND ITS RELATIONSHIP WITH AUTOIMMUNE DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: The present study aims to evaluate the antibiotic and modifying action of Melaleuca alternifolia Tea Tree essential oil against multiresistant bacteria. The Essential Oil of Melaleuca alternifolia (OEMa) sold in Australia by the Via Aroma brand will be used. Regarding the antibiotics that will be used for testing, they will be obtained from Sigma Aldrich, which will be used as erythromycin, gentamicin and norfloxacin. The following strains will be used: Staphylococcus aureus 10, and Escherichia coli 06. OEMa will have a concentration of 1024 µg/mL. Bacterial strains will be cultured in Petri dishes containing Heart Infusion Agar (HIA) culture medium and incubated at 37°C for 24 hours. These strains will be diluted with saline to prepare the bacterial inoculum until reaching a concentration of 0.5 on the McFarland scale. To analyze the modulatory activity of antibiotics, Melaleuca alternifolia essential oil should be used at a subinhibitory concentration (MIC/8). The results for the analyses will be expressed as geometric mean and standard deviation, analyzed by ANOVA analysis of variance followed by Bonferroni post hoc test using GraphPad Prism 9.0 software. With the wide application of Melaleuca alternifolia essential oil, it is expected that the present study will have significant results regarding its applicability in multiresistant bacteria, thus providing researchers with a guide for research carried out to produce new antibiotics to prevent the evolution of antibiotic resistance.

KEY-WORDS: Essential oil. Bacterial resistance. Staphylococcus aureus. Echerichia coli.

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas são desencadeadas por microrganismos patogênicos que invadem o tecido e provocam diversas desordens no hospedeiro. Nesse contexto, as infecções são consideradas um dos graves problemas de saúde pública, em decorrência do aumento da resistência bacteriana a antibióticos utilizados na prática clínica, fator que resulta em um difícil tratamento do indivíduo acometido (Guimarães et al., 2017).

Adicionalmente, as infecções bacterianas são uma preocupação a nível global devido ao seu elevado índice de morbidade e mortalidade. Fator que somado a resistência antibacteriana desenvolve complicações ao paciente acometido pela infecção provocada pelo patógeno, o que resulta a um maior tempo de internação, tornando o tratamento mais longo e exposição maior aos fármacos possibilitando o risco de desencadear efeitos adversos ao uso das medicações levando ao óbito (Brasil, 2022).

No período da pandemia do Coronavírus, houve o aumento de mecanismos de resistência adquiridos por bactérias tem se tornado comuns. O que decorreu por conta de um tratamento excessivo por parte da população para tentar impedir a contaminação do vírus, ou por parte dos profissionais, por conta dos casos de internações. Promoveu as

bactérias o ambiente propício para o seu desenvolvimento e de novas formas de resistência aos fármacos utilizados (Leal et al., 2021).

Dentre as principais bactérias que desenvolvem perfis de resistência aos fármacos estão a espécie *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e a *Escherichia Coli* (*E. coli*), em que *S. Aureus* apresenta uma resistência maior a Meticilina (Gabriela et al., 2020). Já em relação a espécie *E.coli* o seu principal mecanismo de resistência está associado com a produção de enzimas inativadoras, as β -lactamases que apresentam atividade restrita de degradação estando associado as penicilinas lábeis (Andrade et al., 2016).

Com o crescente desenvolvimento de novos mecanismos adquiridos pelos microrganismos, se torna imprescindível associar os tratamentos já existentes a novas fontes, juntando o conhecimento milenar sobre as plantas medicinais para a descobertas de novas alternativas para ajudar a diminuir ou inibir essa resistência bacteriana (Ferreira et al., 2022).

Óleos e extratos de plantas há muito tempo têm servido de base para numerosas aplicações na medicina popular, dentre elas, a produção de antissépticos tópicos, podendo ser utilizados em infecções provocadas por bactérias, fungos e vírus (Silva; Mariana Oliveira Santana; Silva, 2023).

Um dos óleos que se destacam no uso antisséptico e anti-inflamatório principalmente no combate a infecções cutâneas é o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, sua grande procura teve início na Segunda Guerra Mundial em que era muito utilizado nos doentes e feridos, mas teve uma cessação do seu uso logo após a descoberta da penicilina e logo volta a ser aplicado novamente na década de 70 após a resistência adquirida pelos patógenos (Oliveira et al., 2015).

HIPÓTESE

O óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (OEMA) pode apresentar uma importante atividade bacteriana frente a bactérias multiresistentes. O OEMa apresenta uma ampla aplicabilidade descrita na literatura possuindo ação fungicida, bactericida e antimicrobiana, utilizada na medicina tradicional há muitas décadas. É possível que o óleo comercializado também tenha atividade direta ou modificadora da ação de antibiótico frente a bactérias multirresistente podendo sua utilização atuar na problemática da resistência bacteriana.

REVISÃO DE LITERATURA

Infecções bacterianas

O processo infeccioso pode ocorrer por meio de diferentes patógenos, fungos, bactérias, vírus e protozoários, que estão presentes em diferentes ambientes. Nesse contexto, podem ser destacadas as infecções causadas por bactérias, considerando

que estas são as principais responsáveis pelo grande número de infecções atualmente, principalmente em ambientes com um grande número de patógenos, como o ambiente hospitalar (Rodrigues et al., 2022).

As infecções provocadas por bactérias são consideradas um grave problema de saúde pública, visto que estas influenciam diretamente nas elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Estas são principalmente desencadeadas no ambiente hospitalar resultando em um aumento do isolamento de cepas resistentes as suas formas de tratamento (Veloso; Campelo, 2017).

As infecções hospitalares podem ocorrer tanto de forma cruzada, que acontece por meio do paciente acometido pela doença transmitindo para os demais pacientes que estejam no âmbito hospitalar, como também acontecer de forma que haja a contaminação dos profissionais que estejam no atendimento (Shafer et al., 2019).

Levando em consideração os crescentes números de infecções em decorrência de bactérias, a ANVISA (2020) mostra que a resistência bacteriana a antibióticos chega a provocar cerca de 700 mil mortes por ano em todo o mundo, e ainda aponta que nos próximos anos esse valor pode aumentar, podendo chegar a 10 milhões de mortes.

Entre as bactérias que causam infecções em humanos se destacam tanto as Gram positivas como as Gram negativas, podendo estas infectar diferentes áreas do corpo humano, e usando como porta de entrada a pele, mucosas e regiões expostas devido aos dispositivos invasivos, como catéter. As infecções dependem da virulência e resistência do patógeno, alguns microrganismos já são provenientes da microbiota local do organismo desenvolvendo um importante papel para mantê-lo saudável, o problema está quando migra para outras regiões que não seja proveniente da microbiota local ou quando passa a estar presente em grande quantidade provocando assim uma desordem (MSF, 2020).

Resistência bacteriana

Desde os primórdios, os seres humanos convivem diariamente com bactérias, porém, as bactérias patogênicas apresentam um problema de resistência bacteriana, decorrente do uso inadequado e prolongado de antibióticos, além da não adesão ao tratamento prescrito pelos profissionais de saúde por parte dos pacientes que necessitam do tratamento (Carvalho et al., 2021; Vasconcelos et al., 2017).

Além desses, outro fator associado ao surgimento de casos de resistência bacteriana está também a pandemia do coronavírus, na qual tem havido um uso excessivo de medicamentos sem prescrição médica, tendo como base informações não científicas que não comprovam sua eficácia real do antibiótico utilizado. Como resultado dessas informações, a população passou a utilizar antibióticos, muitas vezes de amplo espectro, de maneira irregular, o que possivelmente ampliou o desenvolvimento de casos resistência bacteriana, na tentativa de tratar sintomas causados pela infecção do SARS-CoV-2 e até

mesmo evitar sua contaminação (Freire; Junior, 2022).

Esse mecanismo de resistência pode ocorrer devido a mutações genéticas ou à transferência de informações entre as bactérias, por meio do plasmídeo, através do processo de conjugação. Neste processo, as bactérias adquirem a capacidade de se manter em crescimento no ambiente da infecção e continuar se proliferando (Lima; Benjamim; Santos, 2017).

O aumento constante da resistência, principalmente em bactérias que possuem um grande potencial para causar infecções graves, tem provocado preocupações e criado a necessidade de desenvolver novas classes de antibióticos e medicamentos para combater esses patógenos (Brito; Cordeiro, 2012). As infecções causadas por microrganismos multirresistentes têm se tornando um problema mundial, devido ao crescente aumento de infecções causadas por essas bactérias resultando em maiores despesas de tratamento e morbimortalidade nos pacientes afetados (Pereira et al., 2015).

Segundo Monteiro et al (2020), além do uso incorreto de antibióticos, o consumo frequente de alimentos tratados com antimicrobianos para controlar microrganismos também tem contribuído para o surgimento de bactérias multirresistentes. Os antibióticos também tem sido amplamente utilizados em rações de frangos de corte, galinhas poedeiras e em suínos, com o intuito de melhorar a saúde do trato gastrointestinal desde a década de 50. Entretanto, devido ao aparecimento dos microrganismos resistentes aos mesmos e a possibilidade do surgimento desse problema devido ao uso indiscriminado dessas moléculas, outros aditivos estão sendo usados em substituição. Os prebióticos, probióticos e simbióticos se destacando entre os aditivos equilibradores da microbiota, pois eles podem ser utilizados melhorando as condições luminiais do trato gastrointestinal, sem gerar resistência microbiana, podendo promover ganho em desempenho e em melhoria de qualidade de produtos avícolas (Loureiro et al., 2016; Reis; Vieites, 2019).

Muitas bactérias podem causar mecanismos de resistências, entre estas, as espécies *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e *Escherichia coli* (*E. coli*) são uma das principais espécies capazes de desenvolver mecanismos de resistência estudadas (Borges; Guimarães, 2023). Dados epidemiológicos mostram que *Staphylococcus aureus* tem uma grande incidência em casos de infecção hospitalar e possui uma grande capacidade de adaptação e de resistência, alguns fatores pode promover sua patogenicidade, como lesões na pele, alimentos contaminados e baixa imunidade do indivíduo acometido como ocorre em ambientes hospitalares (Mello et al., 2020).

Em relação a espécie *S. aureus*, as formas de resistência desenvolvidas nestas bactérias são desencadeadas por meio de mutações em genes específicos, ou são obtidos através de genes de resistência de outras bactérias transportados através do plasmídeo (Cussolim et al., 2021). Além destes, também pode ser citados outras formas de mecanismos de resistências incluindo a redução das concentrações de antibióticos na bactéria, ocorrendo pela baixa penetração como também pelo efluxo desencadeado por

proteínas transmembrana, evitando sua chegada até o alvo e inativação do antibiótico por hidrólise ou até mesmo pela modificação enzimática tornando a terapêutica não funcional (Tintino et al., 2018).

Já em relação a espécie *Escherichia coli* bactéria Gram negativa também pertencente a flora bacteriana humana assim como *S. aureus*, estas cepas apresentam diferentes fatores de virulência o que permite que o microrganismo supere as defesas imunológicas do hospedeiro. Esses fatores de virulência incluem a adesina, fatores de aquisição do ferro e também as toxinas, plasmídeos e outros elementos genéticos moveis (Sarowska et al., 2019). A principal forma de *Escherichia coli* adquirir resistência é através da transferência horizontal de genes utilizando a: transformação, transdução e conjugação do material genético ocorrendo respectivamente pela fragmentação do DNA encontrado no ambiente, transferência do material genético através de bacteriófagos e através de pilus de conjugação genica. Assim o material é transferido diretamente de uma célula doadora para uma receptora (Abe; Nomura; Suzuki, 2020).

Staphylococcus Aureus

A espécie *Staphylococcus aureus* é classificada como uma bactéria Gram positiva presente na microbiota natural da pele, colonizando também as mucosas nasais. Mesmo esta sendo uma bactéria comensal, quando a barreira da pele é prejudicada interferindo na sua integridade, passa a ser uma porta de entrada para o microrganismo adentrar no organismo, deixando de ser uma bactéria comensal e passando a ser patogênica. Devido a esse fator é comum causar sintomas de infecções na pele, mas quando ingeridas através de alimentos contaminados podem provocar infecções gastrointestinais e podem chegar a ser letal para pessoas que apresentam sua imunidade diminuída (Obaidat; Stringer, 2019).

Esse microrganismo tem um potencial de adquirir resistência com maior facilidade como a resistência ao fármaco metilina (MRSA) que atualmente é um grande problema de saúde pública tendo uma grande taxa de mortalidade (Katsarou et al., 2019).

A metilina é um fármaco criado logo após a penicilina como uma forma de evitar a resistência que a espécie *S. aureus* já possuía a penicilina. Após ser aplicada na clínica por volta de 1959 a metilina controlou a infecção provocada por esta bactéria, no entanto no ano de 1961 o cientista britânico Jevons relatou o isolamento de uma cepa de MRSA, em que esta resistência foi produzida por um gene que codifica a proteína de ligação a penicilina 2a ou 2' (PBP2a ou PBP2') (*mecA*) que foi integrada no elemento cromossômico (SCC*mec*) de cepas de *S. aureus* sensível à metilina (Jokinen et al., 2017; Schulte e Munson., 2019).

As taxas de resistência da infecção por *S. aureus* e pelas cepas multirresistentes estão aumentando, dificultando todo o tratamento clínico. O mecanismo de resistência endógena inclui principalmente três aspectos que seria a permeabilidade da membrana

externa, sistema de efluxo e a produção excessiva da β -lactamase (GUO et al., 2020).

Quando a permeabilidade da membrana é reduzida todo o metabolismo energético da bactéria acaba sendo afetado, acarretando em uma absorção menor do medicamento levando assim a resistência, o que ocorre na resistência aos aminoglicosídeos, devido à baixa permeabilidade da membrana enfraquecendo a ingestão do medicamento (Anuj et al., 2019).

Já relacionado ao sistema de efluxo ele é o modulador chave para resistência do *S.aureus* podendo ser ativo por diferentes bombas de efluxos, às QacA, NorA e Smr, onde a QacA é um fator importante no MSRA (Zárate et al., 2019). O efluxo ativo onde passa o fármaco do meio intracelular para o meio extracelular gera resistência a diferentes antimicrobianos (Costa; Silva Junior., 2017).

Tanto esses fatores da permeabilidade da membrana e do sistema de efluxo acabam tendo uma grande influência na resistência aos antimicrobianos e quando se fala na β -lactamase não é muito diferente, tanto Staphylococcus aureus resistente à meticilina e Escherichia coli produtora de b-lactamases de largo espectro são resistentes à maioria dos b-lactâmicos, tendo grande prevalência nos últimos anos (Domingues, 2020).

Escherichia Coli

A espécie *Escherichia coli* é uma bactéria Gram-negativa pertencente a ordem das Enterobacteriales, anaeróbia facultativa podendo possuir flagelos ou não. Esse microrganismo acomete principalmente o trato urinário e intestinal sendo algumas cepas natural da microbiota intestinal, portanto normalmente não é uma bactéria patogênica, entretanto existem fatores que podem contribuir para a sua virulência e assim provocar infecções bem como o caso de alimentos e água que tem a presente *E. coli*, sendo assim indicativo de contaminação (Tortora, 2017).

Existem diferentes subtipos de espécie *E. coli* sendo classificadas de acordo com o sítio da infecção, como enteropatogênicas (EPEC) e as patogênicas extra intestinais (ExPEC). A EPEC é do tipo diarreiogênica, é reconhecida como um importante agente causador de diarreia principalmente em crianças de países em desenvolvimento que pode ser diferenciada pelos fatores de virulências como adesinas fimbriais e afimbriais, toxinas e invasinas. Dentre os vários tipos da espécie considerada enteropatogênica é possível encontrar: *E. coli enterotoxigênica (ETEC)*, *E. coli enteroinvasora (EIEC)*, *E. coli enterohemorrágica (EHEC)*, *E. coli produtora da toxina de Shiga (STEC)*, *E. coli enteroagregativa (EAEC)* e *E. coli aderente difusa (DAEC)* (Kaur e Dudeja, 2023; Souza et al., 2016).

O subtipo ExPEC apresenta patogenicidade quando atinge sítios extra intestinais nos seres humanos, acometendo principalmente o trato urinário, sistema nervoso central e o sistema sanguíneo. Porém esses não são os únicos sítios a serem afetados, qualquer

parte do organismo pode ser atingido (Silva R., 2022). Esse subtipo não apresenta um determinante específico de virulência, os estudos epidemiológicos mostram que existem mais de 50 genes que estão associados as patogenicidades de forma extraintestinal (Johnson; Russo, 2018).

Produtos naturais e atividade farmacológica

Com o crescente aumento de casos de resistência bacteriana, novos estudos estão sendo realizados acerca dos produtos naturais para o combate as infecções como uma forma emergente de encontrar novos antibióticos sem potencial resistência bacteriana (Newman; Cragg, 2020).

Como aponta Binhara (2021) os produtos naturais vêm sendo utilizados de maneira constante nos últimos anos como forma de combate as bactérias e como uma maneira sustentável, por ter baixa ou nula ação sobre o meio ambiente. Até mesmo na fermentação alcoólica os produtos naturais vêm sendo empregados como forma de evitar contaminação e fermentação indesejada por proliferação bacteriana não seletiva, que acaba trazendo prejuízos a fermentação ideal (Kronka; Mochenti, 2023).

Diversos estudos relatam a ação antimicrobiana de óleos essenciais extraído de plantas, seus metabolitos e demais componentes presentes (Falah, 2019; Porter; Morey; Monu, 2020). Os óleos essenciais (OE) como compostos naturais tem uma significativa ação antioxidante e antimicrobiana, com baixo custo, menos toxicidade além de apresentar uma maior acessibilidade (Atarés; Chiralt, 2016; Oliveira et al., 2022).

Diversos óleos essenciais possuem diferentes propriedades biológicas, como atividades anti-inflamatórias, sedativas, digestivas, antimicrobianas, antivirais ou antioxidantes, apresentando seu uso para fins inseticidas, medicinais e com etológicos (Loose; Pilger; Wagenlehner, 2020). Um dos óleos bastante utilizado é o de *Melaleuca alternifolia*, com ação inibitória de bactérias, inclusive empregada no uso de bactérias resistentes aos antibióticos. Entretanto é aplicada e eficaz em bactérias isoladas que propicia infecção cutânea como as bactérias do gênero *Staphylococcus* (Gioppo; Zancanaro; Bellaver, 2019).

Atividade antibacteriana do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* TEA TREE

A espécie *Melaleuca alternifolia* é uma planta nativa da Austrália, é conhecida popularmente como árvore do chá. O óleo essencial extraído da planta é amplamente utilizado na medicina popular com finalidade de ação antifúngica, antibacteriana e antiviral. Segundos estudos com o óleo essencial da espécie, as propriedades antifúngicas e bacterianas dar-se principalmente ao composto terpinen-4-ol, um monoterpeno, que é o

principal componente do óleo, sendo o principal mediador da atividade do TTO in vitro e in vivo (Felipe et al., 2018).

Observa-se na literatura uma ação antiacne, melhora de inflamação em dermatites e problemas bucais como a dor de dente e halitose (De Groot Eschmidt, 2016). O óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (OEMa) também é bastante aplicado na odontologia, tendo efeitos bactericidas e bacteriostáticos contra os periodontopatógenos de maior prevalência, *em que* estudos clínicos comprovaram a eficácia havendo diminuição da inflamação gengival, propriedades antioxidantes benéficas para o hospedeiro e redução das respostas imunoinflamatórias aos patógenos (Casarin et al., 2018).

Além disso no estudo realizado por Oliveira et al (2022) demonstrou que o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* teve ação de sensibilidade para a bactéria *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*, com maior atividade frente a espécie de bactéria Gram negativa. Dessa forma, é conhecido que o OEMa tem eficácia para o tratamento de inúmeras doenças desencadeada por microrganismos como fungos e bactérias resistentes aos antibióticos convencionais (Silva L et al., 2019).

MATERIAIS E MÉTODOS

Produtos utilizados

Para realização do presente trabalho de pesquisa será utilizado o Óleo Essencial de *Melaleuca alternifolia* (OEMa) comercializado de origem Australiana da marca Via Aroma que de acordo com o fabricante os produtos da marca são 100% puros sem aditivos ou diluições extraído através de processo de destilação a partir de folhas da planta possuindo certificação IBD. Em relação aos antibióticos que serão utilizados para as testagens serão obtidos da Sigma Aldrich, os quais serão utilizados eritromicina, gentamicina e norfloxacino.

Cepas bacterianas

As seguintes cepas multirresistentes serão utilizadas no estudo: *Staphylococcus aureus* 10, e *Escherichia coli* 06. Em que o seu perfil de resistência está descrito no estudo de Bezerra et al (2017).

Preparação de substancias

Para o óleo essencial a ser testados e os antibióticos que serão utilizados, inicialmente será pesado 10 mg de cada produto e adicionado 500 µL de DMSO. Essa solução será transferida para outro tubo e diluída em 9.265 µL de água destilada estéril, resultando em uma solução com teor final concentração de 1024 µg/mL.

Concentração Inibitoria Mínima (CIM)

Serão repicadas cepas bacterianas em placas de Petri contendo meio de cultura Heart Infusion Agar (HIA) e encubados a 37°C por 24 horas. Essas cepas serão diluídas em tubos de ensaio contendo salina, para a preparação do inóculo bacteriano, até atingir o correspondente a 0.5 na escala de McFarland. Posteriormente, serão preparados microtubos contendo, uma alíquota de 100µL de inóculo bacteriano, referente a 10% da solução total, e adicionado 900 µL de meio de cultura infusão de cérebro e coração (BHI) líquido a concentração 10%. Após o preenchimento dos microtubos, será transferido o volume de 100 µL da solução preparada para cada poço de placas de microdiluição contendo 96 poços e em seguida o óleo essencial será microdiluído, o que irá resultar em concentrações variadas de 512µg/mL a 8µg/ML. O último poço de cada coluna não será microdiluído com o óleo essencial para ser utilizado como controle positivo do crescimento bacteriano. Logo após, as placas serão incubadas a 37°C por 24 horas, e após esse período, será adicionado 20 µL de resazurina em cada um dos poços previamente preparados e serão mantidas 1 hora em temperatura ambiente. Logo após esse período, será avaliado a variação colorimétrica onde os poços que permanecerem com a cor azul tem como resultado negativo para o crescimento bacteriano e os poços que mudaram a coloração de azul para rosa tem como resultado positivo para o crescimento bacteriano (Mann; Markham, 1998; Coutinho et al., 2008)

Modificação da atividade antibiótica

Para análise da atividade moduladora de antibióticos óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* deve ser utilizado em concentração subinibitória (CIM/8). Inicialmente, serão preparados microtubos contendo 150 µL do inóculo bacteriano, correspondente a um volume de 10% do volume total, o volume correspondente a CIM/8 do óleo essencial e o volume restante para 1.500 µL de BHI a 10%. Os controles serão preparados utilizando 1.350 µL de meio BHI a 10% e 150 µL do meio BHI do inóculo bacteriano. Cada poço de uma placa de microdiluição será preenchido com 100 µL do óleo essencial. Seguindo este procedimento, microdiluições com 100 µL de eritromicina, gentamicina e norfloxacino em dose inicial concentração de 1.024 µg/mL serão realizadas. As placas irão ser incubadas em estufa a 37°C por 24 horas e, em seguida, o CIM desses antibióticos na presença do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* será determinado pela adição de resazurina. Todos os testes devem ser realizados em triplicata.

Análise estatística

Os resultados para as análises serão expressos como média geométrica e desvio padrão, analisados por análise de variância ANOVA seguida de teste post hoc de Bonferroni usando o software GraphPad Prism 9.0. Em que as diferenças com $p < 0,05$ serão

considerado significativas.

RESULTADOS ESPERADOS

Com a ampla aplicação do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* espera-se que o presente estudo tenha resultados significativos frente a sua aplicabilidade em bactérias multirresistentes assim propiciando para os pesquisadores um norte frente as pesquisas realizadas para produção de novos antibióticos para evitar a evolução de resistência aos antibióticos que crescem a cada dia, dificultando na evolução dos tratamentos e acarretando em morbidades e mortalidades dos pacientes acometidos por infecções por esses patógenos multirresistentes.

REFERÊNCIAS

- Abe, K. *et al.* Biofilms: hot spots of horizontal gene transfer (HGT) in aquatic environments, with a focus on a new HGT mechanism. **FEMS Microbiology** abr. 2018.
- Agencia nacional de vigilância sanitária. Resistência microbiana: saiba o que é e como evitar. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-o-que-e-e-como-evitar>>. Acesso em:20.ag.2023
- Alizadeh Behbahani, B.; Noshad, M.; Falah, F. Cumin essential oil: Phytochemical analysis, antimicrobial activity and investigation of its mechanism of action through scanning electron microscopy. **Microbial Pathogenesis**, v. 136, nov. 2019.
- Andrade, L.N.; Darini, A.L. C. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos. Curso Básico de Antimicrobianos divisão de **MI –CM –FMRP-USP**, 2016.
- Atarés, L.; Chiralt, A. Essential oils as additives in biodegradable films and coatings for active food packaging. **Trends in Food Science & Technology**, v. 48, p. 51–62, fev. 2016.
- Bezerra, C. F. *et al.* Vanillin selectively modulates the action of antibiotics against resistant bacteria. **Microbial Pathogenesis**, v. 113, p. 265–268, 1 dez. 2017.
- Binhara, R. Da C. Efeitos isolados e sinérgicos do óleo essencial de *Syzygium aromaticum* e isotiocinato de alilo frente a bactérias patogênicas. Disponível em: <<http://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/handle/1/29971>>. Acesso em: 24 set. 2023.
- Brasil. Ministério Da Saúde. Resistência microbiana: saiba o que é e como evitar. **Brasília, DF, 2022**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-o-que-e-e-como-evitar>>. Acesso em: 09nov. 2023.
- Carvalho, J. J. V. De *et al.* Bactérias multirresistentes e seus impactos na saúde pública: Uma responsabilidade social. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, 10 jun. 2021.

Casarin, M. *et al.* *Melaleuca alternifolia* and its application against dental plaque and periodontal diseases: A systematic review. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 2, 12 dez. 2017.

Cussolim, P. A. *et al.* Mecanismos de resistência do staphylococcus aureus a antibióticos. **Revista Faculdades do Saber**, v. 6, n. 12, 10 jan. 2021.

Da Costa, A. L. P.; Silva Junior, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, ago. 2017.

De Groot, A. C.; Schmidt, E. Tea tree oil: contact allergy and chemical composition. **Contact Dermatitis**, v. 75, n. 3, 13 maio 2016.

De Oliveira Souza, C. *et al.* Escherichia coli enteropatogênica: uma categoria diarreio gênica versátil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 7, jul. 2016

Domingues, I. L. Resistência aos Antibióticos em Infecções Adquiridas na Comunidade. **Repositório científico da UC**. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10316/92951>>. Acesso em: 22 set. 2023. **Ecology**, v. 96, n. 5, 28 fev. 2020.

Escherichia coli. **EcoSal Plus**, v. 8, n. 1, 8 fev. 2018.

Felipe, L. De O. *et al.* Lactoferrin, chitosan and *Melaleuca alternifolia* —natural products that show promise in candidiasis treatment. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 49, n. 2,

Ferreira, E. E. *et al.* A importância do uso de fitoterápicos como prática alternativa ou complementar na atenção básica: revisão da literatura. **Pesquisa, Society e Development**. v. 11, n. 1, 2022.

Freires, M. S. *et al.* Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, 7 jan. 2022.

Gioppo, A.; Zancanaro, V.; Bellaver, E. H. Atividade antibacteriana do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* frente a isolados multirresistentes produtores de ESBL e KPC causadores de infecções hospitalares. **Biotemas**, v. 32, n. 3, 20 ago. 2019.

Guimarães, C. C. *et al.* Atividade antimicrobiana in vitro do extrato aquoso e do óleo essencial do alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) e do cravo-da-índia (*Caryophyllus aromaticus* L.) frente a cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. **Revista brasileira de Biociência**, v. 15, n.2, 2017.

Guo, Y. *et al.* Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, n. 107, 17 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107>. Acesso em: 19.set.2023

Johnson, J. R.; Russo, T. A. Molecular Epidemiology of Extraintestinal Pathogenic

Jokinen, E. *et al.* Comparison of outcome and clinical characteristics of bacteremia caused by methicillin-resistant, penicillin-resistant and penicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains. **Infectious Diseases**, v. 49, n. 7, 28 fev. 2017.

Jordão, A.; V, J. *et al.* Mecanismo patológico da sepse em infecção por *Staphylococcus aureus*. **repositorio.animaeducacao.com.br**, 27 jun. 2023. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/36113>. Acesso em: 18 set. 2023.

Khademi, F.; Sahebkar, A. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of antibiotic-resistant *Listeria* species in food, animal and human specimens in Iran. **Journal of Food Science and Technology**, v. 56, n. 12, 24 ago. 2019.

Kronka, Andrei Mocheuti. Estudo de antimicrobianos naturais sobre bactérias Gram + (*Lactobacillus*) usados para controle e descontaminação da fermentação alcoólica. **Unesp.br**, 2023.

Leal W.S *et al.* Análise da automedicação durante a pandemia do novo coronavírus: Um olhar sobre a azitromicina. REASERevista Ibero-Americana de Humanidades, **Ciências e Educação**. v.7. n.8, 2021.

Lima, C. *et al.* Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. **CuidArte, Enferm**, p. 105–113, 2017.

Loose, M.; Pilger, E.; Wagenlehner, F. Anti-Bacterial Effects of Essential Oils against Uropathogenic Bacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 6, 25 jun. 2020.

Loureiro, R. J. *et al.* O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, jan. 2016.

Maestri, Gabriela *et al.* Quantificação de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e mecanismos de resistência nas mãos de manipuladores de alimentos em UANS hospitalares em SC. **Disciplinarum Scientia, Saúde**, v. 21, n. 1, p. 91-105, 2020.

Mann, C. M.; Markham, J. L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. **Journal of Applied Microbiology**, v. 84, n. 4, p. 538–544, maio 1998.

Mello, C. N. Produção de toxinas por *Staphylococcus* sp. isoladas de amostras de pele : uma revisão bibliográfica. **lume.ufrgs.br**, 2020.

Monteiro, R. F. *et al.* O uso indiscriminado de antimicrobianos para o desenvolvimento de micro-organismos resistentes. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 53, 23 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e3597.2020>. Acesso em: 30 ago.2023

Msf Academy for Healthcare. Introdução à prevenção & controle de infecção. **Medicis Sans Frontieris**, França 2020. Disponível em: https://coronavirus.msf.org.br/wp-content/uploads/2020/06/Covid19_B1_PCI_Cadeia_de_Transmiss%C3%A3o_compressed.pdf.

Acesso em: 12.09.2023

Newman, D. J.; Cragg, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, 12 mar. 2020.

Obaidat, M. M.; Stringer, A. P. Prevalence, molecular characterization, and antimicrobial resistance profiles of *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, and *Escherichia coli* O157:H7 on dairy cattle farms in Jordan. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 10, out. 2019.

Oliveira, A. F. M. *et al.* Atividade antimicrobiana de óleos essenciais frente a bactérias patogênicas de importância clínica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, 12 out. 2022.

Oliveira, I. *et al.* EXTRAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE MELALEUCA E DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO SEMI-SÓLIDA DE USO TÓPICO. **Revista Jovens Pesquisadores**, v. 5, n. 1, 3 jun. 2015.

Porter, J. A.; Morey, A.; Monu, E. A. Antimicrobial efficacy of white mustard essential oil and carvacrol against *Salmonella* in refrigerated ground chicken. **Poultry science**, v. 99, Out. 2020.

Reis, T. L.; Vieites, F. M. antibiótico, prebiótico, probiótico e simbiótico em rações de frangos de corte e galinhas poedeiras. **Ciência Animal**, v. 29, n. 3, 2019.

Sarowska, J. *et al.* Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. **Gut Pathogens**, v. 11, n. 1, 21 fev. 2019.

Shafer, C. W. *et al.* Infectious Disease: Health Care-Associated Infections. **FP essentials**, v. 476, 1 jan. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30615408/>. Acesso em: 04 set.2023

Silva, F.; Mariana Oliveira Santana; Silva, T. Tratamento De Acne, Óleo Essencial De Melaleuca: Revisão De Literatura Sobre Tratamento De Acne Através Do Método De Melaleuca. **Recima21**, v. 4, n. 1, p. e414226–e414226, 5 out. 2023.

Silva, L. L. Da *et al.* Atividades terapêuticas do óleo essencial de melaleuca (*melaleuca alternifolia*) Uma revisão de literatura / Therapeutic activities of melaleuca essential oil (*melaleuca alternifolia*) A literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, 17 dez. 2019.

Silva, R. S. Aspectos sobre a diversidade genética de *Escherichia coli* enteropatogênica atípica e sua relação com o potencial patogênico extra intestinal. **repositorio.unifesp.br**,. 1.mai 2022.

Tintino, S. R. Avaliação da inibição de bombas de efluxos em linhagens de *Staphylococcus aureus* por substâncias sintéticas de origem natural.

Vasconcelos, D.V. *et al.* O uso de antimicrobianos no âmbito hospitalar e as atribuições do farmacêutico na comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH). **Revista AMRIGS**, v. 49, n. 3. 2017.

Velôso, D. S. *et al.* Incidência de infecções bacterianas e o perfil antimicrobiano utilizado no tratamento dos pacientes de um hospital de ensino. **Revista Interdisciplinar Ciências E Saúde - RICS**, v. 4, n. 2, 2017.

Zárate, S. *et al.* A Molecular Modeling Approach to Identify Novel Inhibitors of the Major Facilitator Superfamily of Efflux Pump Transporters. **Antibiotics**, v. 8, n. 1, mar. 2019.

PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Eucalyptus citriodora* (MYRTACEAE): UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Francivânia Vieira da Silva¹;

Amanda Olinda Oliveira²;

<https://orcid.org/0009-0000-4790-6609>

Antonio César Vieira da Silva³;

<https://orcid.org/0009-0003-6932-031X>

Carlos Vinicius Barros Oliveira⁴;

<http://lattes.cnpq.br/7249801133827917>

Fabíola Fernandes Galvão Rodrigues⁵;

<https://orcid.org/0000-0003-3901-6758>

Heryka Regina Abrantes da Costa⁶;

<https://orcid.org/0009-0009-5133-8398>

Iarny Silvestre de Alencar⁷;

<https://orcid.org/0009-0000-4624-5570>

Iasminy Macedo⁸;

<https://orcid.org/0000-0003-3216-2330>

Júlio César Silva⁹;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Leandro Marques Correia¹⁰;

<https://orcid.org/0000-0002-7832-7316>

Marina Micaelle Rodrigues Siqueira¹¹;

<https://orcid.org/0000-0002-0851-9240>

Priscilla Ramos Freitas¹²;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Raimundo Luiz Silva Pereira¹³;

<https://orcid.org/0000-0001-8205-7120>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Sara Gonçalves Vieira¹⁵;

<https://orcid.org/0009-0002-8505-7382>

Vinicius Bezerra de Freitas Pereira¹⁶.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

RESUMO: O presente trabalho teve como objetivo estudar e avaliar o perfil químico e atividade antibacteriana do óleo essencial das folhas de *Eucalyptus citriodora*. A estratégia de identificação e seleção de artigos foi à busca de artigos científicos nas bases de dados de *Medline*, *Scielo*, *Pubmed* e *Google acadêmico* publicados em português, inglês ou espanhol entre os anos de 2002 e 2020. Onde foram obtidos 40 artigos, que foram submetidos à leitura e a critérios de inclusão. Dessa forma, esta revisão de literatura vem informar a eficácia do óleo essencial de *Eucalyptus citriodora* frente a bactérias gram-positivas e gram-negativas, no qual apresenta um bom desenvolvimento devido à sua composição química, agregando valores à espécie para uso na área da saúde como alternativa para controle microbiano. Assim comprovando as possíveis características terapêuticas por meio deste estudo realizado.

PALAVRAS-CHAVE: Eficácia. Micro-organismos. Óleo essencial.

CHEMICAL PROFILE AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF THE ESSENTIAL OIL OF THE LEAVES OF *Eucalyptus citriodora* (MYRTACEAE): A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The present study aimed to study and evaluate the chemical profile and antibacterial activity of the essential oil of the leaves of *Eucalyptus citriodora*. The strategy of identification and selection of articles was to search for scientific articles in the databases of *Medline*, *Scielo*, *Pubmed* and *Google academico* published in Portuguese, English or Spanish between 2002 and 2020. The nde were obtained from 40 articles, which were submitted to reading and inclusion criteria. Thus, it is the literature review reports the effectiveness of *Eucalyptus citriodora* essential oil against gram-positive and gram-negative bacteria, in which it presents a good development due to its chemical composition, adding values to the species for use in the health area as an alternative for microbial control. Thus proving the possible therapeutic characteristics through this study.

KEY-WORDS: Effectiveness. Microorganism s. Essential oil.

INTRODUÇÃO

Ao longo dos tempos as utilizações de plantas medicinais vêm auxiliando de maneira significativa quanto à cura de enfermidades, traz com isso o despertar de interesses entre cientistas que buscam novas composições químicas para criação de fármacos, intensificando pesquisas para que seja comprovada a eficácia que o uso dos componentes dessas plantas medicinais podem trazer a saúde humana (REBOUÇAS, 2009).

De acordo com experiências populares as utilizações de plantas medicinais são consideradas eficazes, por tratar-se de um produto livre de interferências humanas sendo totalmente natural, mas vale ressaltar que o uso indiscriminado de algumas plantas medicinais frequentemente utilizadas, pode possuir componentes químicos aptos a causarem uma intoxicação em organismos vivos (MENGUE, MENTZ, SHENKEL, 2001; VON POSER, 2017).

Os óleos essenciais presentes nas plantas medicinais apresentam em suas composições químicos compostos lipofílicos e volatilidade que tendem a surgir do metabolismo secundário das plantas, o que certifica a diferenciação nas funções do óleo, podendo ser extraído de praticamente toda a planta por meios de destilações. Por se tratarem de produtos naturais assim como as plantas medicinais, os óleos essenciais podem apresentar baixa toxicidade ao organismo humano, sendo assim tornam-se uma boa forma terapêutica para ser analisados diante micro-organismos (FIGUEIREDO et al., 2008).

Os compostos químicos presentes nos óleos essenciais são provenientes as classes de terpenóides e fenilpropanóides, que auxiliam em composições farmacêuticas gerando substâncias como limoneno, citral, citroneleal, eugenol, mentol, e safrol, que possuem fragrâncias aromáticas e fortes, que podem ser aplicados em perfumarias, alimentos e associado a medicamentos (MACHADO & JÚNIOR, 2011).

Existem vários métodos para avaliar a ação antibacteriana de vegetais, uma forma muito comum é através de seus extratos, que mesmo apresentando algumas estruturas químicas diferenciadas, tem apresentado eficiência no controle e inibição de várias espécies de microrganismos. A maioria dos constituintes químicos presentes não são conhecidos, mas envolve a presença de várias moléculas que fazem parte da composição do extrato (CARVALHO et al., 2014).

O eucalipto (*Eucalyptus citriodora*) é pertencente a família Myrtaceae, originados na Austrália. Segundo o conhecimento popular, trata-se de uma planta medicinal expressiva diante seu uso, apresentando ações antibacterianas, antifúngicas, anti-inflamatórias. De acordo com estudos essa planta é umas das mais utilizadas no Nordeste brasileiro, para fins medicinais (SIQUEIRA et al., 2015).

A resistência bacteriana atualmente vem se tornando um problema cada vez maior, com isso a busca por novos métodos tem aumentado, buscando em compostos naturais a eficácia contra esses micro-organismos (ALVES et al., 2011).

Desta forma, este trabalho tem como objetivo avaliar o perfil químico e atividade antibacteriana do óleo essencial das folhas de *Eucalyptus citriodora*, que possui nas suas folhas o óleo essencial que possivelmente poderá trazer efeitos antibacterianos, por possuir na sua composição química o 1,8-cineol, que apresenta eficácia comprovada. Contribuindo na avaliação de novas formas de tratamentos naturais, para micro-organismos resistentes a fármacos convencionais. Por se tratar de uma planta que já possui uma determinada funcionalidade de acordo com a população.

DESENVOLVIMENTO

A estratégia de identificação e seleção de artigos foi à busca de artigos científicos nas bases de dados de *Medline*, *Scielo*, *Pubmed* e *Google acadêmico* publicados em português, inglês ou espanhol entre os anos de 2002 e 2020, que contivessem no título e/ou resumos os seguintes descritores: Óleo essencial, plantas medicinais, *Eucalyptus*, e resistência bacteriana.

Foram obtidos 40 artigos, que foram submetidos à leitura de cada um, utilizando o seguinte critério de inclusão: Não serem repetidos e atenderem a temática proposta, totalizando em 62,5% dos artigos, em critérios de exclusão: Retirada de repetidos e artigos que não correspondiam a temática proposta, totalizando 37,5%.

Plantas medicinais

Os seres humanos, durante o processo evolutivo utilizaram uma gama de recursos oriundos da natureza, com o objetivo de adaptar-se ao meio e além de buscar mecanismos para garantir a sobrevivência da espécie. Assim, desde o início dos tempos as plantas medicinais são utilizadas pelos diversos povos com a finalidade de tratar e curar doenças, mesmo sem evidências científicas. Portanto, a utilização dessas plantas passou a ser integrada na cultura dos povos, tornando-se uma prática compartilhada através das gerações até os dias atuais (TEIXEIRA, 2009; NÓBREGA, 2017).

A literatura aponta que a prática de utilizar plantas para tratamento e cura de patologias datam de 50.000 anos atrás. Instintivamente, os povos primitivos desenvolveram mecanismo para suprir suas necessidades mais básicas e, por meio do empirismo, descobriram espécies vegetais capazes de tratar doenças. Somado a isto, observou-se que, além dos efeitos positivos causados por determinadas plantas, algumas espécies possuem capacidade de produzir efeitos nocivos e alucinógenos (TEIXEIRA, 2009).

Assim, através dos tempos, muitas civilizações descreveram historicamente o uso plantas medicinais. Para Santos et al (2018), diante das crenças populares, sobre a eficácia das plantas medicinais, as pessoas continuam recorrendo à tais meios por considerarem uma alternativa de tratamento eficaz, natural e de baixo custo, quando comparado aos tratamentos convencionais. O mesmo autor ressalta que os medicamentos utilizados nos

tratamentos convencionais trazem consigo características como: custos mais elevados e efeitos colaterais ao organismo humano.

O aumento da resistência bacteriana a vários fármacos incentiva a procura de novas alternativas terapêuticas, além disso, a hidrofobicidade é mais uma característica dos óleos essenciais, que faz com que os óleos interajam com os lipídios presentes na membrana celular e mitocôndrias das bactérias, acarretando disfunções estruturais nas células e amplificando a permeabilidade da membrana. Este aumento de permeabilidade da membrana é o que caracteriza a ação antibacteriana desses compostos, tendo em vista que isso faz com que moléculas, essenciais à vida das bactérias, escapem (SOLÓRZANO-SANTOS; MIRANDA NOVALES, 2012).

A etnobotânica é a ciência responsável por analisar a relação entre a população e o processo de escolha de uma planta medicinal. Assim, a etnobotânica faz a análise dessa interação entre o indivíduo e uso dos vegetais, através de práticas quantitativas entre vários os públicos e os meios em que vivem (HANSEN, 2016).

No diz respeito a fitoterapia, Jesus et al. (2009), através de estudos comprovaram as atividades farmacológicas de extratos de espécies vegetais, presentes na cultura popular. Tendo em vista que uma gama de substâncias derivada de extratos vegetais tem sido incorporada a tratamentos preventivos e curativos, nas últimas décadas, pesquisas apontam que algumas drogas antineoplásicas foram descobertas a partir de substâncias vegetais com o potencial de interagir com o DNA, inibir atividades de enzimas e interagir com outras proteínas, com o objetivo de romper o ciclo de carcinogênese (BRANDÃO et al., 2010).

Somado a isto, é válido enfatizar que aos vegetais produzem metabólitos primários e secundários, dos quais, os secundários possuem a eficácia de inibir e até mesmo ativar reações enzimáticas, proporcionando uma alteração da morfologia da membrana celular e permitindo que esses metabólitos cheguem a agir como antimicrobianos. Portanto, a partir dessa constatação pôde-se perceber um aumento do uso de práticas terapêuticas com plantas medicinais (FURTADO et al., 2015).

Tendo em vista isso, o Brasil está entre os países que mais apresentam progressos com essa terapêutica, por possuir uma grande variedade de vegetais com potencial terapêutico e que são amplamente utilizados no tratamento de diversas patologias. Pesquisa enfatiza que as plantas apenas são consideradas medicamentos após validação científica, só então estes recebem o nome de fitofármacos. Essa validação garante a segurança do uso de determinado medicamento, tendo em vista que através de estudos, pesquisadores constata a eficácia terapêutica de uma substância (de origem vegetal), garantindo os ajustes de doses necessárias para que o medicamento não cause nenhum ou o mínimo de efeitos colaterais possíveis ao organismo humano (BRASIL, 2015).

No entanto, algumas pessoas possuem o hábito de associar o uso de plantas medicinais à ingestão de fármacos sintéticos, sem reconhecerem de fato os benefícios ou

malefícios que estes poderão trazer a saúde, tanto de forma associada como de maneira isolada. Dessa forma, as terapias à base de plantas medicinais são usadas de maneira descontrolada, pois se acredita que produtos naturais são totalmente benéficos, sem relacionar a quantidade e a forma como são ingeridos (COLET et al., 2015).

Óleos essenciais

Óleos essenciais são obtidos diretamente do vegetal e historicamente estes têm sido extraídos para finalidade terapêutica ou cosmética. Para tanto, atualmente os óleos essenciais são bastante utilizados pela indústria farmacêutica, que, por sua vez, utilizam suas composições para desenvolver os mais variados tipos de produtos (SANTOS, 2014).

Em consonância com isso, Morais (2009) afirma que os óleos essenciais possuem uma representatividade comercial significativa, tendo em vista que as substâncias encontradas em suas composições despertam o interesse de pesquisadores para o desenvolvimento de pesquisas, as quais geram possibilidades de criação e comercialização de novos produtos, pela indústria.

Pesquisas apontam que, os óleos essenciais além de demonstrarem eficaz por atividade contra os micro-organismos, também apresentam como vantagem o fato de, geralmente, não apresentam efeitos colaterais como os óleos derivados de substâncias sintéticas. Portanto é válido de ressaltar que, considerando tais características benéficas, esses compostos representam bases essenciais para o descobrimento de novos fármacos (PROBEST, 2012).

Em Sá et al. (2020) assegura-se que provavelmente os micro-organismos não desenvolveriam resistência a óleos essenciais, diante à composição química e suas características, com isso a utilização de óleos essenciais se torna eficiente frente a antibióticos que já possuem resistência.

Em sua pesquisa, Pedrosa (2012), aponta que umas das características mais importantes dos óleos essenciais é a capacidade das moléculas, que os compõem, de repelir a água, assim as membranas das bactérias se tornam mais propensas a desorganização de suas estruturas, tornando-as mais porosas e conseqüentemente acarretando a morte dos micro-organismos.

Dessa forma, pesquisas relatam que os óleos essenciais dispõem de uma boa funcionalidade quando usado para fins medicinais ou até mesmo industriais, por deter de uma atividade antimicrobiana, antifúngica, antiviral, antisséptica, dentre outras (BACHIR RACHO & BENALI 2012).

Considerando os diferentes tipos de óleos vegetais, os óleos extraídos do gênero *Eucalyptus*, por exemplo, têm sido empregados de diversas formas no cotidiano das pessoas, desde processos farmacêuticos e alimentares, até a fabricação de produtos

destinados a higienização. O interesse dos pesquisadores sobre o *Eucalyptus* spp. aumentou por possuírem atividades quando relacionado a disfunções do trato respiratório (MULYANINGSIH et al., 2010; ELAISSI et al., 2012; GHAFAR et al., 2015).

Somado a isto, Silva et al. (2014) descrevem outra razão para o *Eucalyptus* spp. seja considerado fonte vegetal do qual pode ser extraído, além de suas propriedades antibacterianas, o óleo oriundo de *Eucalyptus* spp. também permite a elaboração de produtos com uma taxa menor de conservantes e adicionais. Considerando tais vantagens, a demanda dos pacientes pelo produto aumenta, pois se compreende que além de se tratar de um produto natural, a utilização desses óleos evita a resistência à medicamento

Composição química dos óleos essenciais

De acordo com Azevedo et al. (2002) os óleos essenciais podem ser encontrados nas folhas de plantas e suas composições químicas são voláteis. Essas composições são similares ao ambiente em que esses vegetais estão inseridos, considerando isto se faz necessário ponderar que no Brasil, há o predomínio das seguintes composições: 1,8- cineol e β pineno (37% e 18,7%, Amazônia), e 1,8-cineol (30,88%, Nordeste).

Substancialmente, os compostos terpênicos e fenilprapánoides juntos, formam a composição química dos óleos essenciais (ALMEIDA et al., 2015). Trancoso (2013) explica na sua pesquisa que os óleos essenciais, em sua composição química, apresentam átomos de carbono, oxigênio e hidrogênio, ressaltando que a quantidade de carbono presente no óleo equivale a sua volatilidade. O mesmo autor aponta também que, as folhas, flores e raízes são os locais mais indicados para a extração do óleo e este, por sua vez, é mais facilmente extraído da planta através do uso de solventes ou até mesmo por meio de destilação a vapor. Por possuir diferentes componentes e dependerem de diversos fatores, o modo de extração requer vários métodos, como por exemplo, as extrações por tubo de destilação, enflugare, prensagem a frio e a hidrodestilação.

Atividades biológicas dos óleos essenciais

Portanto, é importante ressaltar que a maior vantagem dos óleos vegetais é a sua atividade antimicrobiana, por meio da qual, essas substâncias têm o potencial de inibir as ações das bactérias presentes no meio, tornando os óleos essenciais umas das principais fontes de estudos (DE SOUZA; DA SILVA; SILIANO, 2017). No entanto, Batish et al. (2008) afirma que as atividades antimicrobianas de um óleo essencial irão depender dos seus constituintes e da concentração presente no próprio vegetal, o 1,8-cineol, por exemplo, é um dos compostos que estão diretamente ligados a esse tipo de atividade.

Além da atividade antibacteriana, Caetano et al. (2017) apontam que os óleos essenciais também possuem constituintes químicos capazes de interagir com os fungos, considerando que são substâncias apolares. Para os autores, esses mecanismos de

interação, entre os óleos essenciais e os fungos, desencadeiam edema na membrana celular do microrganismo acarretando uma perda dos materiais celulares, por meio de escapamento, o que conduz o fungo à morte.

Uma das atividades biológicas desses compostos é ação antioxidante, que anulam as destruições oxidativas nas células, esses danos acarretam em uma multiplicação nasreações das cadeias que afetam o sistema imunológico, deixando organismo humano mais propício a enfermidades (MIRANDA et al., 2010).

O óleo essencial possui uma complexidade estrutural formada por vários compostos, Wang et al. (2008) diante de estudos relatou que o efeito antioxidante do óleo é independente do seu total de constituintes encontrados na sua estrutura, pois uma pequena quantidade do composto compensar de maneira significativa uma ação antioxidante do óleo de *Eucalyptus*.

Entretanto em Contrucci et al (2019) afirma-se que não são amplamente estudadas para terem referências suficientes a respeito da bioatividade e toxicidade dos óleos essenciais, porém a comercialidade continua a crescer na administração em infecções tanto em animais quanto em humanos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos houve o surgimento dos óleos essenciais, e a sua utilização vem aumentando cada vez mais, por possuir na sua composição química o 1,8-cineol, que apresenta eficácia comprovada e manifesta um bom desenvolvimento frente microrganismos resistentes a antibióticos, de acordo com artigos inclusos neste estudo. Com isso novas substâncias são avaliadas como alternativa natural acessível e possivelmente menos tóxica, sem que ocorra risco de desenvolver resistência aos óleos essenciais, para tratamento de Gram positivas e Gram negativas que já apresentam certa resistência bacteriana diante antibióticos de uso popular.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. P. et al. Explorando a química e a atividade antifúngica de óleos essenciais: Uma proposta de projeto para a Educação Básica. **Latin American Journal of Science Education**, v. 2, n.1, 2015.

ALVES, L. A. et, al. Efeito Antibacteriano de Óleos Essenciais sobre Bactérias Formadoras do Biofilme Dentário. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v.14, n.2, p.57-62, 2011.

AZEVEDO, N. R. et al. Essencial oil chemotypes in Hyptis suaveolens from Brazilian Cerrado. **Journal Biochemical Systematics and ecology**, v. 30, n. 1, 2002.

BACHIR, R. G.; BENALI, M. Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of *Eucalyptus globulus* against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. **Journal Asian**

Pac J Trop Biomed, v. 9, n. 2, 2012.

BATISH, D.R. et al. Eucalyptus essential oil as a natural pesticide. **Journal Forest Ecology and Management**, v. 256, n. 12, 2008.

BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Revista Química Nova**, v. 33, n. 6, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso**. 2ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

CAETANO, A. R. S. et al. Atividade antifúngica do óleo essencial de *Eucalyptus microcorys* sobre *Hemileia vastatrix*. In: Congresso Brasileiro de Pesquisas Cafeeiras, 43., 2017, Poços de Caldas. **Anais... Brasília, DF: Embrapa Café**, 2017.

CARVALHO, A. F. et al. Avaliação da atividade antibacteriana de extratos etanólico e de ciclohexano a partir das flores de camomila (*Matricaria chamomilla* L.) **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 3, 2014.

COLET, C. F. et al. Uso de plantas medicinais por usuários do serviço público de saúde do município de Ijuí/RS. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 10, n. 36, 2015.

CONTRUCCI, Bruno Antunes et al. Efeito de óleos essenciais sobre bactérias gram-negativas isoladas de alimentos. **Ensaio e Ciência**, v. 23, n. 3, p. 180-184, 2019.

DE SOUSA, Rafaela Rogério Floriano; DA SILVA, Marcelo Rogério; SILIANO, Priscila Reina. Análise de eficácia antimicrobiana de extratos vegetais de *Rosmarinus officinalis* L., *Salvia officinalis* L. e *Coriandrum sativum* L. **Journal Unisanta BioScience**, v. 6, n. 3, 2017.

ELAISSI A, Rouis Z, Salem NAB, Mabrouk S, Salem YB, Salah KBH, et al. Chemical composition of 8 *Eucalyptus* species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. **Journal BMC Complement Altern Med**. v.81, n.12, 2012.

FIGUEIREDO, A. C.; BARROSO, J. G.; PEDRO, L. G.; SCHEFFER, J. J. C. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 23, n. 4, p. 213-26, 2008.

FURTADO, M. J. et al. Atividade Antimicrobiana do Extrato Aquoso de *Eucalyptus globulus*, *Justicia pectoralis* e *Cymbopogon citratus* frente a bactérias de interesse. **Revista Unopar Científica**, v. 17, n. 4, 2015.

GHAFFAR A, Yameen M, Kiran S, Kamal S, Jalal F, Munir B, Saleem S, et al. Chemical Composition and in-Vitro Evaluation of the Antimicrobial and Antioxidant Activities of Essential Oils Extracted from Seven *Eucalyptus* Species. **Journal Molecules**. v. 20, n. 11, 2015.

HANSEN, M. L. Utilização de variáveis quantitativas na definição da importância de plantas medicinais utilizadas no município de Cerro Largo, RS. 2016.

Monografia (Licenciatura em Ciências Biológicas). **Universidade Federal de Fronteira do Sul, Cerro Largo.**

JESUS, N. Z. T. et al. Levantamento etnobotânico de plantas popularmente utilizadas como antiúlcera e antiinflamatórias pela comunidade de Pirizal, Nossa Senhora do Livramento-MT, Brasil. **Revista Brasileira farmacognosia.**, v. 19, n. 1a, 2009.

MACHADO, B. F. M. T.; JUNIOR, A. F. Óleos essenciais: aspectos gerais e usos em terapias naturais. **Cadernos acadêmicos**, v. 3, n. 2, p. 105-127, 2011.

MENGUE, S.S.; MENTZ, L.A.; SCHENKEL, E.P. Uso de plantas medicinais na gravidez. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 11, n. 1, p. 21-35, 2001.

MIRANDA, C. A. S. F. **Atividade antioxidante de óleos essenciais de diversas plantas.** 2010. Dissertação (Mestrado em ciências biológicas), Universidade Federal de lavras. Minas Gerais. 2010.

MORAIS, L. A. S. Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais. **Revista Horticultura Brasileira**, v. 27, n. 2, 2009.

MULYANINGSIH, S. et al. Antibacterial activity of essential oils from Eucalyptus and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens. **Journal Pharm Biol.**, v. 49, n. 9, 2011. 23

NÓBREGA, J. S. et al. Avaliação do conhecimento etnobotânico e popular sobre o uso de plantas medicinais junto a alunos de graduação. **Revista Brasileira de Gestão Ambiental**, v. 11, n. 1, 2017.

PEDROSA, F. P. C. **Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas pertencentes à CPMA - Coleção de Plantas Medicinais e Aromáticas do CPQBA - UNICAMP.** 2012. Monografia (bacharelado - Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Instituto de Biociências de Botucatu, Botucatu. 2012

PROBST, I. S. **Atividade antibacteriana de óleos essenciais e avaliação de potencial sinérgico.** 2012. Dissertação (Mestrado em ciências biológicas) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu, Botucatu, 2012.

REBOUÇAS, F.S. **Cultivo in vitro de plantas medicinais: Ocimum basilicum L. e Cissus sicyoides L.** Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Curso Ciências Agrárias, Ambientais e Biológicas. Área de concentração Fitotecnia. Cruz das Almas, 2009, 61f.

SÁ, P. N., ALIBERTI, E. A., MARQUES, K. V., & PRATES, C. **Potencial Inibitório do Crescimento de Bactérias Isoladas de Fluido de Corte Utilizando Óleos Essenciais.**

2020.

SANTOS, M. P. **Extração e caracterização de extratos de *Jatropha gossypifolia* L. Avaliação da sua atividade antimicrobiana e antioxidante.** 2014. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química e Biológica). Instituto Superior de Engenharia de Lisboa. Portugal. 2014.

SANTOS, L. S. N. et al. O saber etnobotânico sobre plantas medicinais na comunidade dabrenha, redenção, CE. **Agrarian Academy**, v. 5, n. 9, 2018.

SILVA, J. L.; Antifungal activity using medicinal plant extracts against pathogens of coffee tree. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, n. 3, 2014.

SIQUEIRA, V. M. et, al. Atividade antimicrobiana do óleo de *Eucalyptus globulus*, xilitol e papaína: estudo piloto. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n.2, p. 216-220, 2015.

SOLÓRZANO-SANTOS, F.; MIRANDA-NOVALES, M. G. Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 23, n. 2, 2012.

TEIXEIRA, A. B. **Avaliação das atividades antimicrobianas e antioxidante dos óleos essenciais das folhas dos quimiotipos I, II, III de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown.** 2009. Dissertação (Mestrado em ciências biológicas) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2009.

TRANCOSO, M. D. Projeto Óleos Essenciais: extração, importância e aplicações no Cotidiano. **Revista Práxis**, n. 9, 2013.

VON POSER, G. L. A quimiotaxonomia na sistemática dos seres vivos. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: **Artmed**, p. 23-28, 2017.

WANG, W et al. "Antioxidative activity of *Rosmarinus officinalis* L essential oil compared to its main components." **Food chemistry** vol. 108, 2008.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Jessika Souza da Silva¹;

Amanda Olinda Oliveira²;

<https://orcid.org/0009-0000-4790-6609>

Andressa de Alencar Silva³;

<https://orcid.org/0000-0003-2678-1477>

Aretha Feitosa de Araújo⁴;

<https://orcid.org/0000-0001-9297-8281>

Carlos Renan Batista Tomaz⁵;

<http://lattes.cnpq.br/4375048938398331>

Francivânia Vieira da Silva⁶;

Iarny Silvestre de Alencar⁷;

<https://orcid.org/0009-0000-4624-5570>

Isaac Moura Araújo⁸;

<https://orcid.org/0000-0002-6544-0141>

Isadora Gomes de Souza⁹;

<http://lattes.cnpq.br/4576854034201225>

José Mateus de Jesus Castro¹⁰;

<http://lattes.cnpq.br/5612054429200606>

Iasminy Macedo¹¹;

<https://orcid.org/0000-0003-3216-2330>

Júlio César Silva¹²;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Larissa Rolim de Oliveira¹³;

<https://orcid.org/0000-0002-1406-2371>

Maria Gabriely de Lima Silva¹⁴;

<https://orcid.org/0000-0002-2835-2521>

Mateus Ricardo da Silva¹⁵;

<https://orcid.org/0009-0000-1166-2796>

Priscilla Ramos Freitas¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁷;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Romário Matheus Conceição de Oliveira¹⁸;

<https://orcid.org/0009-0008-3547-1810>

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira¹⁹.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

RESUMO: Este trabalho teve como objetivo analisar os aspectos fisiopatológicos da endometriose, bem como os métodos de diagnóstico laboratorial. Como metodologia, tem-se uma revisão integrativa de literatura baseada em pesquisas publicadas nas bases de dados SCIELO, LILACS e PubMed. Foi utilizada a combinação dos termos “Endometriose”, “Diagnóstico Laboratorial” e “Fisiopatologia”, separadas pelo operador booleano “and”, usando os seguintes critérios: estudos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados nos últimos cinco anos, que tinham como tema principal os aspectos fisiológicos e exames laboratoriais da endometriose. Foram excluídos os estudos que não se enquadraram nesses critérios, os duplicados, e com publicação não integral. Após um rígido processo de seleção, foram selecionados 26 artigos para análise. Por meio da avaliação e discussão dos resultados obtidos por tais estudos, obteve-se que a laparoscopia é o padrão-ouro para diagnóstico de endometriose, mas devido à sua invasividade, outras metodologias de imagem podem complementá-la. No campo dos biomarcadores, existem diversos componentes como microRNAs e proteínas, que tem mostrado eficácia no diagnóstico e estadiamento da doença. A expressão diferencial de vários genes também sugere seu potencial como biomarcadores. Os resultados demonstraram a potencialidade destes componentes no processo de diagnóstico e acompanhamento da endometriose, ressaltando que deve haver uma continuidade nos estudos, com o intuito de aprimorar tais técnicas, trazendo grandes contribuições para a comunidade científica.

PALAVRAS-CHAVE: Marcadores. Patologia. Saúde da Mulher.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS AND LABORATORY DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The aim of this study was to analyze the pathophysiological aspects of endometriosis, as well as laboratory diagnostic methods. The methodology used was an integrative literature review based on research published in the SCIELO, LILACS and PubMed databases. A combination of the terms “Endometriosis”, “Laboratory Diagnosis” and “Pathophysiology” was used, separated by the Boolean operator “and”, using the following criteria: studies in Portuguese, English and Spanish, published in the last five years, whose main theme was the physiological aspects and laboratory tests of endometriosis. Studies that did not meet these criteria, duplicates and those not published in full were excluded. After a strict selection process, 26 articles were selected for analysis. Through the evaluation and discussion of the results obtained by these studies, it was found that laparoscopy is the gold standard for diagnosing endometriosis, but due to its invasiveness, other imaging methodologies can complement it. In the field of biomarkers, various components such as microRNAs and proteins have been shown to be effective in diagnosing and staging the disease. The differential expression of several genes also suggests their potential as biomarkers. The results demonstrate the potential of these components in the process of diagnosing and monitoring endometriosis, emphasizing that studies should continue in order to improve these techniques, bringing great contributions to the scientific community.

KEY-WORDS: Markers. Pathology. Women’s Health.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica de origem ainda desconhecida que afeta mulheres na idade reprodutiva, caracterizada pela presença do tecido endometrial fora da cavidade uterina. No entanto, existe na literatura algumas teorias que visam explicar essa condição (Duarte, 2021).

A teoria de Sampson é a mais conhecida, sendo ele pioneiro ao introduzir o termo “endometriose” no vocabulário médico. Segundo o autor, a origem da doença estava associada à “menstruação retrógrada”, um processo em que o fluxo menstrual retrocede, resultando na implantação de células da mucosa uterina na cavidade peritoneal (Coutinho; Ferreira; Requeijo, 2023).

Outra teoria apontada pelos estudos é a metaplasia celômica, na qual o epitélio de origem embrionária celômico passa por metaplasia devido a estímulos hormonais ou ambientais, transformando-se em glândula estromas endometriais. No entanto, essas teorias isoladamente, não são capazes de descrever a origem da endometriose (Fernandes, 2015).

À medida que a doença progride, ela pode ter um impacto significativo na qualidade de vida das mulheres (Tarpinian; Mialhe, 2022). Essa condição não se limita a uma só via, com isso ela pode se apresentar em mais de um sítio se diferenciando pelo grau de acometimento, classificando-a em: lesões peritoneais superficiais, endometriomas ovarianos e endometriose profunda (Texeira et al., 2022).

Em relação a lesão peritoneal, esta é descrita pela implantação de células endometriais na região do peritônio de modo superficial, já a lesão ovariana é descrita pela implantação do tecido endometrial nos ovários. Por outro lado, a lesão classificada como endometriose profunda, é caracterizada pela presença de implantes com profundidade maior que 5 mm ocasionando uma disfunção que lesiona a capacidade produtiva do órgão (Barbosa, 2015).

Essa patologia está associada à pelve, mas que em casos raros pode afetar outras áreas do corpo, sendo o tórax o local extra pélvico mais comum. Quando atinge o tórax, a endometriose afeta a pleura parietal e visceral, pulmão e diafragma. O conjunto dessas manifestações é conhecido como Síndrome da Endometriose Torácica e pode levar a sintomas de nódulos pulmonares, e hemotórax (Domiciniano et al., 2022).

Além disso, a endometriose pode ocasionar diversas alterações, como por exemplo, alterações inflamatórias, distorção anatômica e adesões pélvicas. Essas modificações levam a paciente a um quadro de infertilidade, considerada a principal complicação da doença, uma vez que a presença de endometriomas afeta a reserva ovariana, além de causar alteração hormonal impedindo a implantação do óvulo (Guimarães, 2023).

Os sintomas da doença variam de leves a intensos e podem incluir a dor crônica, especialmente durante o período menstrual, relações sexuais, evacuação e micção, alterações intestinais e urinárias, e infertilidade. O tratamento deve ser adaptado individualmente a cada paciente levando em consideração a gravidade dos sintomas, incluindo o uso de medicamentos, terapia hormonal e cirurgia para remover os implantes (Cotta et al., 2023).

É importante ressaltar que os prejuízos na qualidade de vida das mesmas não são apenas físicos, o que ocorre é que esta doença é responsável também por afetar o psicológico da paciente, onde quadros de depressão, estresse e ansiedade podem estar associados a presença da patologia (Rodrigues et al., 2022).

‘O diagnóstico da endometriose é amplamente apoiado por resultados no exame físico, exames laboratoriais e de imagem, proporcionando uma alta confiança no diagnóstico da doença. No entanto, é crucial destacar que o diagnóstico definitivo é confirmado por meio da intervenção cirúrgica, preferencialmente a videolaparoscopia. Além disso, salienta-se a importância dos marcadores bioquímicos no acompanhamento da doença após o diagnóstico, detectando recidivas ou evolução do quadro clínico (Lopes et al., 2022).

Tendo em vista que a endometriose é uma condição médica crônica que afeta um número significativo de mulheres em todo o mundo, é fundamental a compreensão dos

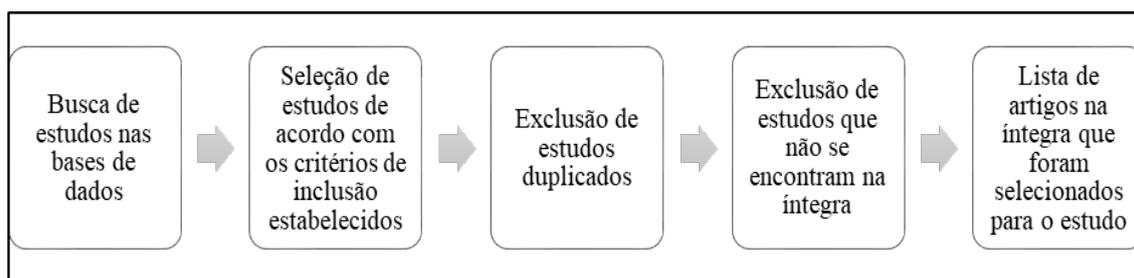
aspectos fisiopatológicos da doença para a identificação de novos alvos terapêuticos e estratégias de tratamento. Ademais, a pesquisa sobre exames laboratoriais precisos, pode contribuir para um diagnóstico mais rápido e um tratamento mais eficaz. Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo analisar os aspectos fisiopatológicos da endometriose, bem como os métodos de diagnóstico laboratorial.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, desenvolvida a partir de pesquisas por estudos feitos através de meios eletrônicos na base de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino - Americana (LILACS) e PubMed. Para busca, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) a combinação dos termos “Endometriose”, “Diagnóstico Laboratorial” e “Fisiopatologia”, separadas pelo operador booleano “and”. Para seleção foram utilizados estudos incluindo artigos, dissertações e tese que apresentaram os seguintes critérios: estudos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados nos últimos cinco anos, que tinham como tema principal os aspectos fisiológicos e exames laboratoriais da endometriose. E foram excluídos os estudos que não se enquadraram nesses critérios, bem como os estudos duplicados, além de estudos que não se apresentaram na íntegra.

Os títulos e resumos de todos os artigos encontrados foram cuidadosamente analisados. Aqueles que atenderam aos critérios estabelecidos foram obtidos na íntegra, e foram organizados conforme detalhada na figura 1.

Figura 1. Análise de dados que foi utilizada no estudo.

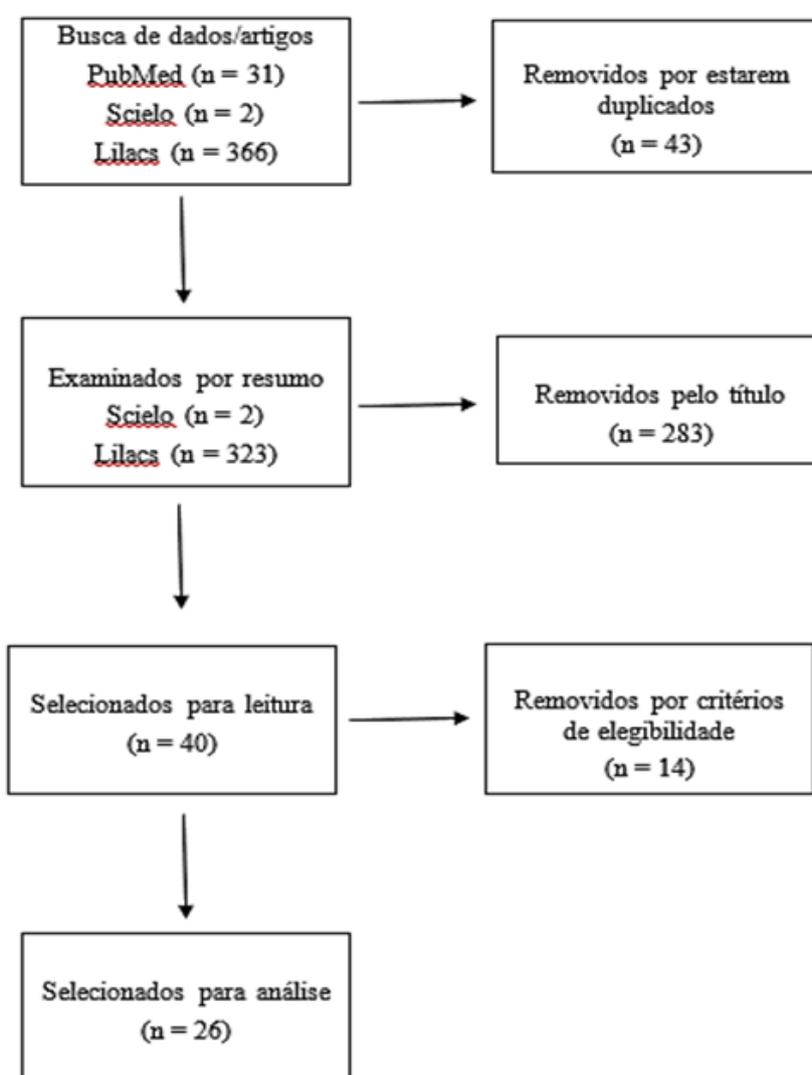


Fonte: Autor próprio.

DESENVOLVIMENTO

A partir da metodologia empregada e da leitura dos artigos na íntegra foram obtidos 26 artigos, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, como demonstrado na Figura 2.

Figura 2. Fluxograma do processo de seleção de dados para análise.



Fonte: próprio autor.

Apartir da análise desses estudos foi possível observar que as principais manifestações clínicas variam e podem incluir a dismenorreia, dor periovulatória, dor crônica cíclica ou não cíclica, dor à mobilização do útero, dispareunia, dor à compressão do fundo uterino, disquezia, disúria, dor no ombro durante a menstruação e, entre outras, dor hipogástrica que irradia para a região lombar. Existem ainda pacientes assintomáticos ou com sintomas leves (Bjorkman; Taylor, 2019; Bastos *et al.*, 2023).

Além de fatores relacionados a fisiopatologia da doença também foram avaliados os principais métodos para o diagnóstico laboratorial da endometriose. Tais marcadores e exames complementares que podem ser utilizados para o diagnóstico da doença que foram mencionados pelos 26 estudos avaliados foram relacionados na Tabela 1.

Tabela 1. Exames e marcadores descritos pelos 26 estudos analisados.

Exames realizados para diagnóstico	Marcador	Autor
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	Proteína C Reativa, Glicodelina A, CA-125, CA19-9 mRNA do Fator de Crescimento Endotelial, MicroRNAs (miR-26b-5p exossômico, miR-215-5p e miR-6795-3p)	GIBBONS, <i>et al.</i> , 2024.
Laparoscopia	MicroRNA miR-30c-5p	CHICO-SORDO, <i>et al.</i> , 2024.
Laparoscopia	CA125 Proteínas S100-A12 e sFRP-4	BURGHAUS, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	Genes BCL6, SIRT1	KOMOROWSKI; FEINBERG, 2023.
Ultrassonografia	Cistatina C	KILIÇKIRAN, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	MicroRNA sEV-miRNAs	NAZRI, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	MicroRNAs miR-451a e miR-3613-5p	WALASIK, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	Fetúina B (FETUB) e Membro 1 da Família da Serpina C (SERPINC1);	LI, <i>et al.</i> , 2023.
Laparoscopia	CA125 Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF)	HERRANZ-BLANCO, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	Urocortina 1	ABRAMIUK, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Laparoscopia	Exossomos derivados de leucorreia e miRNAs exossômicos	ZHENG, <i>et al.</i> , 2023.
Não citado	Proteínas da Rede Regulatória TF-IRG	ELE, <i>et al.</i> , 2023.
Laparoscopia	Genes GDF9 e BMP15	SHAMSA, <i>et al.</i> , 2023.
Laparoscopia	Marcadores CXCL12, PDGFRL, AGTR1, PTGER3 e S1PR1	JIANG, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Tomografia Ressonância Laparoscopia	Genes das vias de sinalização TLR4/NF-κB e Wnt/frizzled	BAE, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Laparoscopia Ressonância	Genes ACKR1, LMNB1, MFAP4, NMU e SEMA3C	HUANG, <i>et al.</i> , 2022.
Ultrassonografia Laparoscopia	CD90	BOCHEV, <i>et al.</i> , 2022.
Não citado	Anticorpo TRAb IgG e IgM	SVENSSON, <i>et al.</i> , 2022.

Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	MicroRNA hsa-mir-135a	PERRICOS, <i>et al.</i> , 2022.
Laparoscopia	Proteínas AQP1 e ZWINT	XIE, <i>et al.</i> , 2022.
Laparoscopia	CD10 e HOXA11	BERGMAN-LARSSON, <i>et al.</i> , 2022.
Laparoscopia	Genes BCL6 e SIRT1	SANSONE, <i>et al.</i> , 2021.
Laparoscopia	Marcadores inflamatórios NLR, MLR, PLR e SII	CHEN, <i>et al.</i> , 2021.
Não citado	MicroRNAs	ZUBRZYCKA, <i>et al.</i> , 2021.
Laparoscopia	MicroRNAs miR-200c e miR-34a-5p	MISIR, <i>et al.</i> , 2021.
Não citado	Enolase-1 CA125 e CA19-9	ROKHGIREH, <i>et al.</i> , 2020.

Fonte: Autor próprio.

No que diz respeito aos exames realizados para diagnóstico, 21 dos artigos analisados citaram a laparoscopia, excetuando-se os estudos desenvolvidos por Kiliçkiran *et al.* (2023), Zubrzycka *et al.* (2021), Rokhgireh *et al.* (2020), Svensson *et al.* (2022) e He *et al.* (2023). Estes quatro últimos artigos não mencionaram quaisquer exames para diagnóstico.

Chico-Sordo *et al.* (2024) destaca que a laparoscopia é a técnica padrão ouro para o diagnóstico de endometriose. Ainda que sua sensibilidade e especificidade diagnóstica sejam altas, a técnica é de caráter invasivo, dependente de lesões identificáveis por um cirurgião. Como uma alternativa, Abramiuk, *et al.* (2023) acrescenta que se pode realizar o exame vaginal combinado com os exames de ultrassonografia ou ressonância magnética, de modo que a laparoscopia deixa de ser obrigatória.

A ressonância magnética, surge como uma alternativa a essa invasividade da laparoscopia. A sua realização permite um guia de gerenciamento cirúrgico mais eficiente, sendo recomendada em casos complexos e quando necessário um estadiamento mais detalhado, inclusive sendo capaz de estadar a doença antes da laparoscopia (Gibbons *et al.*, 2024; Komorowski e Feinberg, 2023; Nazri *et al.*, 2023; Walasik *et al.*, 2023; Abramiuk *et al.*, 2023; Bae *et al.*, 2023; Huang *et al.*, 2022; Perricos *et al.*, 2022).

A Ultrassonografia também atua como uma alternativa, porém segundo De Souza (2023), tem caráter residual, ou seja, não pode estar dentre as principais opções, dada sua incapacidade de diagnosticar lesões com determinadas características (Perricos *et al.*, 2022). Bae *et al.* (2023) têm o único artigo que menciona a Tomografia Computadorizada abdominal. Para Moisés *et al.* (2018), esse exame, assim como a ressonância, representam as melhores opções para a delimitação da lesão, assim como o diagnóstico diferencial.

No que tange aos marcadores, os diversos tipos de MicroRNAs foram os mais citados em comparação aos demais. Define os MicroRNAs como um grupo de pequenas moléculas endógenas de RNA não codificante, que estão diretamente envolvidas na regulação pós-transcricional da expressão gênica, sendo encontradas no sangue periférico e podem atuar como biomarcadores em potencial para o diagnóstico da endometriose (Monnaka *et al.*, 2021).

Para Gibbons *et al.* (2024), o mRNA do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) detectou endometriose com uma sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 80% e 70%, assim como miR-26b-5p exossômico, miR-215-5p e miR-6795-3p demonstraram efetividade frente ao estadiamento da doença e até mesmo a presença de dor ou infertilidade. O miR-30c-5p permite o diagnóstico diferencial em estágios leves ou avançados (Chico-Sordo *et al.*, 2024). Nazri *et al.* (2023), em seu estudo destacou que quatorze outros artigos avaliaram que há uma expressão diferencial de sEV-miRNAs, que são pequenas vesículas extracelulares de microRNAs, na endometriose, o que o elege como um potencial marcador diagnóstico.

Já Walasik *et al.* (2023), ao estudar os MicroRNAs miR-451a e miR-3613-5p, observou que este último obteve melhor desempenho, semelhantemente miR-34a-5p demonstraram redução e os níveis de expressão de miR-200c aumentaram em pacientes com endometriose em relação ao controle, obtendo sensibilidade de 78,95% e 100% e especificidade de 49,12% e 100%, respectivos.

Zheng *et al.* (2023), concluiu que hsa-miR-202 exossômico extraídos da leucorreia (corrimento vaginal) de pacientes com endometriose obteve níveis mais elevados do que em pacientes que não tem endometriose. Por sua vez, Perricos *et al.* (2022) destaca que o hsa-mir-135a, presente tanto na saliva quanto no plasma, apresentou expressão significativa em mulheres com endometriose, independentemente de seu estágio e fase do ciclo menstrual.

A proteína CA-125, estudada por 5 artigos analisados, de acordo com Rokhgireh, *et al.* (2020), pode classificar a gravidade da doença, monitorar o efeito do tratamento e identificar a transformação maligna, cujo estudo obteve uma sensibilidade de 69,5% e especificidade de 86,5% para o CA-125 e de respectivos 27,6 e 100% para o CA19-9, o que corrobora com os resultados de Gibbons *et al.* (2024), que também menciona a potencialidade do CA19-9 como monitorador terapêutico.

Herranz-Blanco *et al.* (2023), concluiu que o CA-125, juntamente com a neurotrofina BDNF (Fator neurotrófico derivado do cérebro) pode diferenciar casos de endometriose com mais precisão do que cada biomarcador de forma separada. O primeiro teve maior desempenho em estágios mais graves da doença e o último, em estágio inicial. Semelhantemente Burghaus *et al.* (2023) analisou o CA-125 e o S100-A12, que juntos obtiveram melhor acurácia, com aumento na sensibilidade, do que na sua aplicação independente. O sFRP-4, neste estudo, obteve sensibilidade e especificidade inferior ao

CA-125 em mulheres com endometriose, bem como foi analisado que o sFRP-4 obteve melhor desempenho em casos de adenomiose.

Os estudo de Shen *et al.* (2015) corrobora com tais resultados e acrescenta que o CA19-9 pode ser de grande valia no diagnóstico de doenças em estágio avançado, mais especificamente nos estágios III e IV. Do mesmo modo Zubrzycka *et al.* (2020), ainda atribui a possibilidade do SFRP4 ser atuante no risco de desenvolvimento da doença.

A Proteína C Reativa e a Glicodelina A foram mencionadas por Gibbons *et al.* (2024). Os resultados de Vodolazkaia (2011) são correspondentes, uma vez que a proteína identificou endometriose em estágios III e IV apresentando sensibilidade de 80,65% e especificidade de 63,89% e de Mosbah *et al.* (2016) ao obter que a Glicodelina A, no periodo de 8 a 10 pós-menstruais demonstrou uma sensibilidade de 93,8% e uma especificidade de 80,0%

A Cistatina C, semelhantemente, obteve sensibilidade de 86,7% e especificidade de 77,8%, indicando que a probabilidade de desenvolvimento de endometriose aumentou 2,5 vezes quando os níveis de cistatina C aumentaram para o valor limite, que é 5,14 ng/mL. Esse componente proteico, haja vista ser inibidor de protease, tem um influência nos processos inflamatórios e por isso tem sido analisada nas doenças associadas à inflamação (Shlipak; Inker; Coresh, 2022)

Já a Urocortina 1 foi descrita como envolvida na patogênese da doença, apresentando níveis séricos mais elevados nos estágios avançados da endometriose, o que correlaciona com os resultados de Florio. Vale e Petraglia (2004) que declara que a proteína faz parte do processo de crescimento endometrial, participando de suas alterações morfofuncionais.

Quanto a Enolase, destacou a presença de níveis expressamente mais elevados da enolase-1 e enolase/Cr na fase lútea do que na fase folicular, resultados contestados por Yun *et al.* (2013), que concluiu uma maior produção na fase secretora do que na fase folicular, o que indica a necessidade de maior elucidação sobre o tema.

As proteínas NLR, MLR, PLR e SII foram investigadas por MLR (Relação Monócitos/Linfócitos) e a PLR (Relação Plaquetas/Linfócitos) foram significativamente superior em pacientes com endometriose do que em indivíduos saudáveis, o que poderia indicar o estado inflamatório da doença. Os demais não demonstraram diferenças estatísticas, o que vai de encontro com o obtido por Jing *et al.* (2020), por ter concluído que todas obtiveram aumento frente a doença.

Ainda nesse quesito, menciona que as proteínas da rede TF-IRG, mais especificamente os IRGs diferencialmente expressos C3 e VCAM1 demonstraram valor diagnóstico, dados que concordam com os resultados de Schutt *et al.* (2015) e Agostinis *et al.* (2021). Semelhantemente, as proteínas ZWINT e AQP1 podem ser preditores confiáveis da gravidade da endometriose, demonstrando com alta especificidade e sensibilidade, uma vez que a expressão da AQP1 é diretamente ligada ao endométrio, bem como a ZWINT tem um papel importante na alocação dos cromossomos nas células endometriais (Shen *et al.*,

2016; Ifieri; Chang; Barford, 2018).

Li *et al* (2023), ao analisar as proteínas SERPINC1 e, somente a primeira se mostrou significativamente reduzida nas pacientes com endometriose, sendo um potencial biomarcador, resultado semelhante ao de Gomez *et al.* (2011), que observou que a proteína em questão sofria uma alteração importante frente ao tratamento da endometriose, o que evidencia correlação.

Por fim, foram analisadas as proteínas CD90, que mostrou que seu fenótipo sCD90 é associado a endometriose, caindo a valores abaixo do limite no estágio III da doença (Bochev *et al.*, 2022). Korevaar *et al.* (2019) que a análise dos níveis da CD90 são recomendáveis para paciente com achados primários em ultrassonografia e com sintomas.

Já a CD10 e a HOXA11, relatadas por Bergman-Larsson, *et al.* (2022) apresentam alta expressão no endométrio ectópico e eutópico. Este último pode ser um marcador usado na distinção da endometriose e dos cânceres ginecológicos e pode ser expresso em quase todos os tecidos, sendo mais confiável que o CD10. Os resultados são correlatos aos de Thompson (2014), que também destaca a atividade do HOXA11.

Partindo para o grupamento dos genes, Huang *et al.* (2022), estuda que ACKR1, LMNB1, MFAP4, NMU e SEMA3C foram regulados positivamente em tecidos ectópicos de pacientes com endometriose. Zhao (2019) ainda chama atenção de que o MFAP4 ainda pode inibir a invasividade maligna das células endometriais.

Semelhantemente, os genes CXCL12, PDGFRL, AGTR1, PTGER3 e S1PR1 obtivera uma super expressão no endométrio ectópico do que nas amostras normais de endométrio. Chu *et al.* (2017) acrescenta que especificamente este primeiro atua na invasão de focos endometrióticos, provavelmente regulado pelo estradiol.

Semelhantemente, as concentrações de GDF9 e BMP15 não sofreram alterações significativas nos controles e nas pacientes com endometriose, resultado validado por Riepsamen *et al.* (2019).

Bae *et al.* (2022) em seu estudo, analisaram 118 genes, destes, 79 regulados positivamente e 39 regulados negativamente; os genes KEGG e GO demonstraram aumento da inflamação, ativação do complemento, adesão celular e vias da matriz extracelular e hiper expressão dos genes LY96, PDLIM3 e PTGIS em lesões endometriais.

Por fim, em relação aos anticorpos TRAb IgG e IgM, 94,5% das pacientes com endometriose obtiveram níveis aumentados em comparação às amostras controle, sem que haja reatividade cruzada com outros anticorpos, resultado semelhante ao de Ek *et al.* (2018), que correlaciona a endometriose com autoimunidade e função tireoidiana.

CONCLUSÃO

Por meio do desenvolvimento do presente trabalho foi possível constatar que a endometriose é um problema de saúde pública que acomete grande quantidade de mulheres em todo mundo. Por este motivo, ficou clara a ampla gama de estudos sobre essa temática, visando o aperfeiçoamento de seu diagnóstico e acompanhamento clínico.

Dentre os exames mais usados para o diagnóstico, a laparoscopia é vista como o exame padrão-ouro. No entanto, tendo em vista sua invasividade, existem alternativas, como é o caso das demais metodologias de imagem, que podem substituir ou complementar as informações laparoscópicas.

No campo dos biomarcadores, os microRNAs emergem como promissores, com vários estudos destacando sua eficácia em diagnosticar e estadiar a endometriose. Proteínas como CA-125, CA19-9, e outras, como a Cistatina C e a Urocortina 1, também demonstraram utilidade diagnóstica, especialmente quando combinadas. No âmbito genético, por sua vez, foi aberto um amplo leque com vários genes, que têm mostrado expressão diferencial nos casos de endometriose, sugerindo seu potencial como biomarcadores.

É essencial, nesse sentido, dar continuidade aos estudos relativos aos biomarcadores para endometriose, tendo em vista o contínuo aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico, estadiamento e acompanhamento.

REFERÊNCIAS

- ABRAMIUK, M. *et al.* Possible Correlation between Urocortin 1 (Ucn1) and Immune Parameters in Patients with Endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 7787, 2023.
- AGOSTINIS, C. *et al.* The inflammatory feed-forward loop triggered by the complement component C3 as a potential target in endometriosis. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 693118, 2021.
- ALFIERI, C; CHANG, L; BARFORD, D. Mechanism for remodelling of the cell cycle checkpoint protein MAD2 by the ATPase TRIP13. **Nature**, v. 559, n. 7713, p. 274-278, 2018.
- BAE, S. *et al.* Identification and analysis of novel endometriosis biomarkers via integrative bioinformatics. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 942368, 2022.
- BARBOSA, D.A. S. Endometriose e seu impacto na fertilidade feminina. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**. v. 1, n. 1, 2015.
- BASTOS, L. F. *et al.* Endometriose: fisiopatologia, diagnóstico e abordagem terapêutica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 16753-16764, 2023.
- BERGMAN-LARSSON, J. *et al.* Combined expression of HOXA11 and CD10 identifies

endometriosis versus normal tissue and tumors. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 56, p. 151870, 2022.

BJORKMAN, S; TAYLOR, H. S. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates. **Biology of Reproduction**, v. 101, n. 6, p. 1167-1178, 2019.

BOCHEV, I. M. *et al.* Evaluation of Soluble CD90: Potential for Diagnostic Significance in Endometriosis Patients. **Disease Markers**, v. 2022, 2022.

BURGHHAUS, S. *et al.* Multicenter evaluation of blood-based biomarkers for the detection of endometriosis and adenomyosis: A prospective non-interventional study. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 164, n. 1, p. 305-314, 2024.

CHEN, T. *et al.* The diagnostic value of the combination of hemoglobin, CA199, CA125, and HE4 in endometriosis. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 35, n. 9, p. e23947, 2021.

CHICO-SORDO, L. *et al.* Identification of miR-30c-5p microRNA in Serum as a Candidate Biomarker to Diagnose Endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 3, p. 1853, 2024.

CHU, T. *et al.* CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis in the Central Nervous System: Therapeutic Targets for Remyelination in Demyelinating Diseases. **Neuroscientist**, v. 23, n. 6, p. 627–48, 2017.

COTTA, C. F. *et al.* Endometriose: O que se sabe até então? **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**. v. 9, n. 8, 2023.

COUTINHO, M. O; FERREITA, L. P; REQUEIJO, M. J. R. Atualizações acerca dos mecanismos etipatogênicos que promovem a infertilidade associada a endometriose: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**. v. 1, n. 5, 2023.

DOMICINIANO, C. B. *et al.* Laparoscopic therapy as a treatment for diaphragmatic endometriosis. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 3, 2022.

EK, M. *et al.* Characteristics of endometriosis: a case-cohort study showing elevated IgG titers against the TSH receptor (TRAb) and mental comorbidity. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 231, p. 8-14, 2018.

FERNANDES, L. F. C. **Caracterização morfológica da endometriose ovariana**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências) – Centro de Educação, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

FLORIO, P; VALE, W; PETRAGLIA, F. Urocortins in human reproduction. **Peptides**, v. 25, n. 10, p. 1751-1757, 2004.

GIBBONS, T. *et al.* Crimson clues: advancing endometriosis detection and management

with novel blood biomarkers. **Fertility and Sterility**, v. 121, p. 145-163, 2023.

GÓMEZ, R. *et al.* Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 3, p. 882-888. e1, 2011.

GUIMARÃES, L. C. *et al.* As complicações da endometriose e seus efeitos na fertilidade. *Revista eletrônica cervo médico*. v. 23, n. 1, 2023.

HE, Y. *et al.* Identification and analysis of potential immune-related biomarkers in endometriosis. **Journal of Immunology Research**, v. 2023, 2023.

HERRANZ-BLANCO, B. *et al.* Development and validation of an endometriosis diagnostic method based on serum biomarkers and clinical variables. **Biomolecules**, v. 13, n. 7, p. 1052, 2023.

HUANG, Y. *et al.* Five immune-related genes as diagnostic markers for endometriosis and their correlation with immune infiltration. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 1011742, 2022.

JIANG, H. *et al.* Bioinformatics identification and validation of biomarkers and infiltrating immune cells in endometriosis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 944683, 2022.

JING, X. *et al.* Systemic inflammatory response markers associated with infertility and endometrioma or uterine leiomyoma in endometriosis. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, p. 403-412, 2020.

KILIÇKIRAN, H. *et al.* Role of cystatin C levels as an inflammatory marker in predicting endometriosis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 69, p. e20230613, 2023.

KOMOROWSKI, A, S; FEINBERG, E. C. Changing the “scope” of diagnosing endometriosis: the new frontier of non-invasive markers. **Fertility and Sterility**, 2023.

KOREVAAR, D. A. *et al.* Targeted test evaluation: a framework for designing diagnostic accuracy studies with clear study hypotheses. **Diagnostic and prognostic research**, v. 3, p. 1-10, 2019.

LOPES, A. B. *et al.* Abordagem sobre endometriose: revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Científico**. v. 42, n.11, 2022.

MISIR, S. *et al.* Circulating serum miR-200c and miR-34a-5p as diagnostic biomarkers for endometriosis. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 50, n. 4, p. 102092, 2021.

MOISÉS, C. B. *et al.* Endometriose umbilical: relato de caso e revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 33, n. 3, p. 433-436, 2018.

MONNAKA, V. U. *et al.* Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis:

evidence, challenges and strategies. A systematic review. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 19, p. eRW5704, 2021.

MOSBAH, A; NABIEL, Y; KHASHABA, E. Interleukin-6, intracellular adhesion molecule-1, and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid as biomarkers for endometriosis. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 134, n. 3, p. 247-251, 2016.

NAZRI, H. M. *et al.* The role of small extracellular vesicle-miRNAs in endometriosis. **Human Reproduction**, v. 38, n. 12, p. 2296-2311, 2023.

PERRICOS, A. *et al.* Hsa-mir-135a shows potential as a putative diagnostic biomarker in saliva and plasma for endometriosis. **Biomolecules**, v. 12, n. 8, p. 1144, 2022.

RIEPSAMEN, A. H. *et al.* Serum concentrations of oocyte-secreted factors BMP15 and GDF9 during IVF and in women with reproductive pathologies. **Endocrinology**, v. 160, n. 10, p. 2298-2313, 2019.

RODRIGUES, L. A. *et al.* Análise da influência da endometriose na qualidade de vida. **Fisioterapia em Movimento**. v. 35, n. 25, 2022.

ROKHGIREH, S. *et al.* The diagnostic accuracy of combined enolase/Cr, CA125, and CA19-9 in the detection of endometriosis. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020.

SANSONE, A. M. *et al.* Evaluation of BCL6 and SIRT1 as non-invasive diagnostic markers of endometriosis. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 43, n. 3, p. 1350-1360, 2021.

SCHUTT, A. K. *et al.* VCAM-1 on peritoneum and $\alpha 4\beta 1$ integrin in endometrium and their implications in endometriosis. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 34, n. 1, p. 85-89, 2015.

SHAMSA, A. *et al.* Oocyte-secreted serum biomarkers GDF9 and BMP15 in women with endometriosis. **Reproductive Sciences**, v. 30, n. 5, p. 1521-1527, 2023.

SHEN, A. *et al.* Diagnostic value of serum CA125, CA19-9 and CA15-3 in endometriosis: a meta-analysis. **Journal of International Medical Research**, v. 43, n. 5, p. 599-609, 2015.

SHEN, Q. *et al.* Differential expression of aquaporins in cervical precursor lesions and invasive cervical cancer. **Reproductive Sciences**, v. 23, n. 11, p. 1551-1558, 2016.

SHLIPAK, M. G; INKER, L. A; CORESH, J. Serum cystatin C for estimation of GFR. **JAMA**, v. 328, n. 9, p. 883-884, 2022.

SOUZA, C. E. A. *et al.* Exames para diagnóstico e mapeamento de lesões ovariana. **Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza**, v. 26, 2023.

SVENSSON, A. *et al.* TSH receptor antibodies (TRAb)—A potential new biomarker for endometriosis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 278, p. 115-121, 2022.

TARPINIAN, F; MIALHE, C. G. Vivências impactantes e endometriose estágio IV: possibilidades de influência na gênese/sintomas e uso de práticas integrativas/ginecologia. **Revista eletrônica acervo científica**. v. 42, n. 11, 2022.

THOMPSON, N. P. A. V. **Diagnóstico Laboratorial da Endometriose e Novas Metodologias de Diagnóstico - Revisão Bibliográfica**. 2014. 56f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina), Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2014.

VODOLAZKAIA, A. *et al.* A high sensitivity assay is more accurate than a classical assay for the measurement of plasma CRP levels in endometriosis. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 9, p. 1-9, 2011.

WALASIK, I. *et al.* Circulating miR-3613-5p but not miR-125b-5p, miR-199a-3p, and miR-451a are biomarkers of endometriosis. **Reproductive Biology**, v. 23, n. 4, p. 100796, 2023.

XIE, C. *et al.* Diagnostic gene biomarkers for predicting immune infiltration in endometriosis. **BMC Women's Health**, v. 22, n. 1, p. 184, 2022.

ZHAO, H. *et al.* High Expression Levels of AGGF1 and MFAP4 Predict Primary Platinum-Based Chemoresistance and are Associated with Adverse Prognosis in Patients with Serous Ovarian Cancer. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 2, p. 397-407, 2019.

ZHENG, L; SUN, D. F; TONG, Y. Exosomal miR-202 derived from leukorrhea as a potential biomarker for endometriosis. **Journal of International Medical Research**, v. 51, n. 1, p. 03000605221147183, 2023.

ZUBRZYCKA, A. *et al.* Circulating miRNAs related to Epithelial–Mesenchymal Transitions (EMT) as the new molecular markers in endometriosis. **Current issues in molecular biology**, v. 43, n. 2, p. 900-916, 2021.

ZUBRZYCKA, A. *et al.* Genetic, epigenetic, and steroidogenic modulation mechanisms in endometriosis. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 5, p. 1309, 2020.

A INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE ALIMENTOS ULTRAPROCESSADOS NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS NA INFÂNCIA

José Vinicius Galvão De Sousa¹;

<http://lattes.cnpq.br/5111921542552775>

Amanda Olinda Oliveira²;

<https://orcid.org/0009-0000-4790-6609>

Brenda da Silva Vilar Freitas³;

<http://lattes.cnpq.br/0295093637376026>

Camila Bezerra Nobre⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2372103952520072>

Francivânia Vieira da Silva⁵;

Iasminy Macedo⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-3216-2330>

Israele Fernandes Rodrigues⁷;

<http://lattes.cnpq.br/0536093345520906>

Jade Oliveira Brito Peixoto⁸;

<https://orcid.org/0009-0003-2231-1985>

Jaqueliney Rodrigues Soares Guimarães⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-7675-7400>

Júlio César Silva¹⁰;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Leandro Marques Correia¹¹;

<https://orcid.org/0000-0002-7832-7316>

Luís Pereira-de-Morais¹²;

<https://orcid.org/0000-0001-6659-2502>

Mylene Teles de Lima¹³;

<http://lattes.cnpq.br/6496835772307638>

Paula Patrícia Marques Cordeiro¹⁴;

<https://orcid.org/0000-0001-9818-8117>

Patrícia Pereira Tavares de Alcântara¹⁵;

<https://orcid.org/0000-0003-3337-4845>

Priscilla Ramos Freitas¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Raimundo Luiz Silva Pereira¹⁷;

<https://orcid.org/0000-0001-8205-7120>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁸;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Thaís Pereira Lopes¹⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-1757-6685>

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira²⁰.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

INTRODUÇÃO

Os alimentos ultraprocessados (AUPs), são definidos pela classificação NOVA como produtos que passam por diversas etapas de processamento industrial, envolvendo uma série de modificações para torná-los mais duráveis, atraentes e palatáveis. Eles são caracterizados por conter pouca ou nenhuma quantidade de alimento fresco ou *in natura* e por apresentarem aditivos artificiais, como conservantes, corantes, aromatizantes e emulsificantes que melhoram a textura, o sabor e a vida útil do produto.

Em termos nutricionais, esses alimentos geralmente são ricos em açúcares, gorduras saturadas e sódio, além de terem baixo valor nutritivo, ou seja, apresentam poucas vitaminas, fibras e minerais essenciais. Exemplos comuns incluem refrigerantes, salgadinhos, biscoitos recheados, embutidos e alimentos congelados (FAGHERAZZI, 2019).

Na sociedade moderna, o consumo excessivo de alimentos ultraprocessados tornou-se prática bastante comum. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2018) aponta que os sabores altamente atrativos, a imitação de alimentos saudáveis e a divulgação e comercialização intensa desses produtos como nutritivos são fatores que contribuem para a popularização dos AUPs. Além disso, os alimentos ultraprocessados geralmente são mais baratos que as opções frescas e minimamente processadas, como frutas e vegetais, devido ao custo relativamente baixo de produção e ao uso de ingredientes baratos. Essa diferença de custo amplia o acesso a esses produtos em detrimento dos alimentos *in natura*, influenciando especialmente as escolhas alimentares de populações economicamente vulneráveis (FIGUEIREDO e RECINE, 2021).

A popularidade dos AUPs também está associada ao estilo de vida acelerado que caracteriza as sociedades urbanas modernas, onde a praticidade é um fator determinante na escolha alimentar. Alimentos ultraprocessados são convenientes devido ao tempo reduzido de preparo e à longa vida útil, que permitem o consumo rápido em qualquer lugar. Além disso, são comumente vendidos em porções prontas e fáceis de transportar, o que os torna ideais para consumo imediato (SPARRENBARGER *et al.*, 2015).

A OPAS (2018) aponta que a urbanização, o aumento da renda e a liberalização dos mercados têm substituído as dietas tradicionais por um padrão ocidental de consumo, rico em alimentos processados e ultraprocessados. Essa transformação do hábito alimentar reflete mudanças econômicas e sociais, onde as dietas locais e ricas em alimentos naturais são cada vez mais suprimidas pela conveniência dos produtos industrializados.

Diversos estudos apontam que o consumo excessivo destes alimentos repercute em um aumento significativo no risco de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), a citar, o aumento das taxas de doenças como obesidade, diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (BRASIL, 2022). Além disso, esses produtos podem elevar o risco de doenças ainda mais graves, como o câncer (BRASIL, 2023).

Dados epidemiológicos mostram que este consumo tem aumentado em vários países, incluindo o Brasil, onde representam uma parcela significativa das calorias diárias ingeridas pela população. No Brasil, pesquisas realizadas em 2020 demonstraram uma associação positiva entre o consumo de alimentos ultraprocessados e o desenvolvimento de diversas doenças crônicas, com um aumento relativo do risco de obesidade em 26%, sobrepeso em 23%, síndrome metabólica em 79%, dislipidemia em 102% e doenças cardiovasculares entre 29% e 34%. A mortalidade por todas as causas também apresentou um aumento de 25% (BRASIL, 2022).

A relação entre o consumo de AUPs e o aumento da prevalência de DCNTs é uma questão crítica para a saúde pública, uma vez que essas doenças são responsáveis por mais de 70% das mortes em todo o mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Esse quadro representa um dos maiores desafios globais de saúde, exigindo uma compreensão detalhada do perfil de consumo populacional e suas consequências para a incidência de doenças crônicas.

Uma pesquisa realizada em 123 municípios de todo o Brasil entre 2019 e 2020, pelo Estudo Nacional de Alimentação e Nutrição Infantil (Enani), revelou um cenário preocupante sobre a alimentação de crianças brasileiras com até seis anos. Os dados mostram que uma grande parte dessa população, cerca de 80%, consome alimentos ultraprocessados regularmente. Ainda mais alarmante é o fato de que um quarto das calorias ingeridas por crianças abaixo de cinco anos vem exclusivamente desses produtos, com um aumento para um terço no caso das entre dois e cinco anos. Essa preferência por alimentos industrializados indica que outros alimentos, mais nutritivos, estão sendo deixados de lado na alimentação dos infantes.

Esse cenário reforça a preocupação com os hábitos alimentares modernos, que estão fortemente vinculados a um padrão de saúde preocupante, potencialmente culminando em uma crise de saúde pública que afetará não só a geração atual, mas também as futuras.

Considera-se o período da infância, aquele que abrange os primeiros 6 (seis) anos completos de vida, e compreende uma fase de extrema importância para a aquisição de hábitos alimentares saudáveis, que tendem a persistir na vida adulta. Sendo assim, a família exerce um papel fundamental nesse processo. Pais com hábitos alimentares equilibrados servem como modelos para seus filhos, incentivando-os a adotar uma dieta saudável desde cedo. Essa prática contribui significativamente para a prevenção de doenças crônicas na fase adulta (BRASIL, 2022). Nessa perspectiva, torna-se importante a promoção da saúde junto a esse público no contexto da atenção primária através de ações de educação em saúde e orientação alimentar na consulta de puericultura pautadas em fontes seguras de informação.

Essa revisão integrativa busca compilar e analisar as evidências científicas disponíveis sobre a correlação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis durante a infância, identificando o perfil de consumo desses alimentos e seu impacto na saúde integral da criança.

Ao analisar os estudos existentes na literatura e identificar lacunas no conhecimento, esta revisão contribuirá para avanços na ciência e também fornecerá subsídios para a formulação de intervenções que norteiem as ações de promoção da saúde e prevenção desses agravos no contexto da Atenção Primária, visando reduzir o impacto negativo que esses produtos têm sobre a saúde da criança.

MÉTODO

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método de pesquisa científica que busca identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos independentes sobre o mesmo assunto.

A presente pesquisa foi desenvolvida baseando-se nas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) com o intuito de proporcionar maior credibilidade e melhor organização textual (PAGE MJ, *et al.* 2020), seguindo as seguintes etapas: (1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; (2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; (3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; (4) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; (5) interpretação dos resultados e (6) síntese do conhecimento/apresentação da revisão (MENDES *et al.*, 2008).

Para a delimitação da pergunta norteadora utilizou-se a estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes*) em português, População, Intervenção, Comparação e Desfecho (SANTOS *et al.*, 2007). Sendo o “P” crianças que fazem o

consumo de ultraprocessados que podem estar em risco de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis, o “I” o consumo de alimentos ultraprocessados em comparação com alimentos minimamente processados ou não processados, o “C” o consumo de alimentos minimamente processados ou uma dieta baseada em alimentos *in natura*, e o “O” o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão e doenças cardiovasculares. A partir disso, surgiu a seguinte pergunta norteadora: Qual é o impacto do consumo de alimentos ultraprocessados em comparação com o consumo de alimentos minimamente processados, no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na primeira e segunda infância?

Para localização dos estudos científicos correspondentes aos objetivos da pesquisa foram utilizadas as bases de dados: PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciElo e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Os descritores utilizados para a pesquisa na língua inglesa foram oriundos do *Medical Subject Headings* (MeSH). Já para a pesquisa em português, os descritores utilizados foram provenientes do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Na base PubMed, utilizou-se os descritores “*Ultra-Processed Foods*”, “*Processed Foods*”, “*Noncommunicable Diseases*”, “*Chronic Diseases*”, *Children e Infants*. Por fim na BVS, no LILACS e no SciElo foram utilizados os descritores “Alimentos ultraprocessados”, “Processados”, “Doenças crônicas não transmissíveis”, “Doenças crônicas”, Crianças e Infância.

Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR” para tornar as pesquisas mais precisas. Os resultados obtidos nas bases de dados, a partir da combinação desses descritores, estão detalhados na Tabela 1.

Tabela 1 - Número de estudos encontrados por descritores e base de dados.

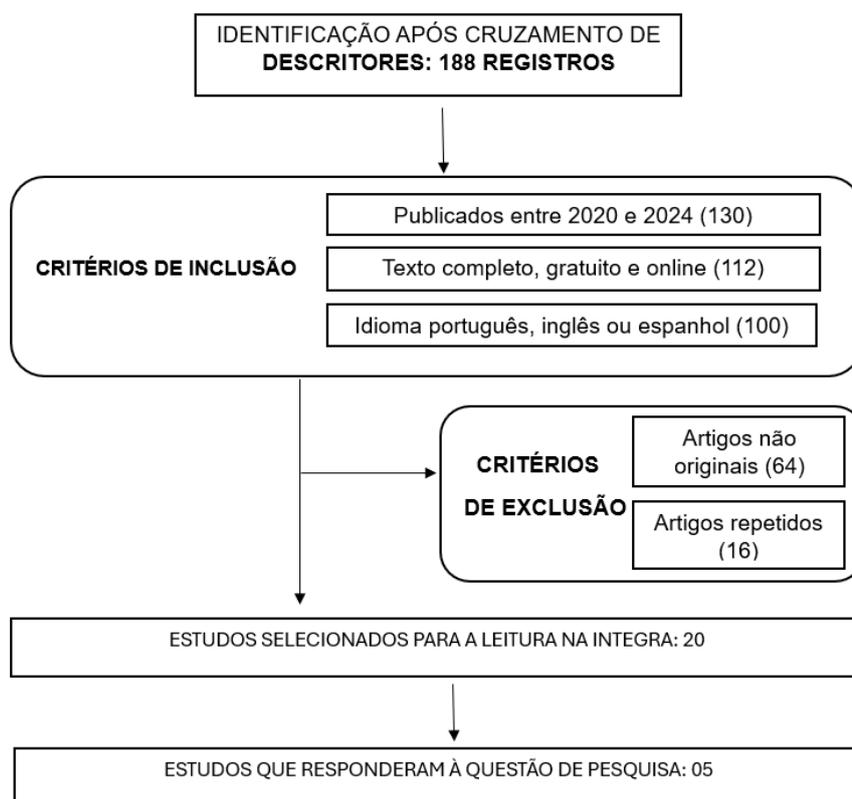
Descritores	Portal de periódicos da CAPES	PubMed	BVS	SciElo	Total
(“Alimentos ultraprocessados” OR “Processados”) AND (“Doenças crônicas não transmissíveis” OR “Doenças crônicas”) AND (Crianças OR Infância)	80	-	19	0	99
(“Ultra-Processed Foods” OR “Processed Foods”) AND (“Noncommunicable Diseases” OR “Chronic Diseases”) AND (Children OR Infants)	-	64	-	-	64
(“Alimentos ultraprocessados” OR “Processados”) AND (“Doenças crônicas não transmissíveis” OR “Doenças crônicas”)	-	-	-	25	25
Total	80	64	19	25	188

Fonte: Dados da pesquisa. Crato, CE, Brasil, 2025.

Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para a seleção da amostra. Incluiu-se artigos publicados em português, inglês e espanhol, que apresentassem estudos originais e tivessem acesso integral disponível nas bases de dados consultadas. Além disso, foi delimitado um recorte temporal de cinco anos, considerando apenas pesquisas publicadas nesse período e que abordassem diretamente o tema em questão. Foram excluídos trabalhos acadêmicos como monografias, dissertações, teses, anais, editoriais, manuais, livros e estudos duplicados.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, procedeu-se à identificação e seleção inicial dos artigos por meio da leitura dos títulos e resumos, sendo separados aqueles alinhados ao objetivo do estudo. Em seguida, realizou-se a leitura integral dos artigos pré-selecionados para uma análise mais detalhada e criteriosa. Com base nessa avaliação, foram definidos os estudos que respondiam adequadamente à questão norteadora da pesquisa. Dessa forma, constituiu-se a amostra final, composta por 5 artigos selecionados. Todo esse processo de inclusão e exclusão está detalhado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a inclusão na revisão integrativa.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

A coleta de dados e a análise dos artigos selecionados foram realizadas por meio de um instrumento de coleta desenvolvido especificamente para este estudo. Esse instrumento continha os seguintes elementos: autoria, ano de publicação, periódico, país de publicação, objetivo do estudo, métodos empregados e principais resultados encontrados. Com base

nas informações coletadas, procedeu-se à construção dos Quadros 1 e 2, os quais estão apresentados na seção de resultados e discussão deste estudo.

Este projeto de pesquisa atende às diretrizes da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, não exigindo avaliação pelo comitê de ética em pesquisa, uma vez que se trata de um estudo de revisão de literatura que não envolve coleta de dados identificáveis, interação com participantes humanos ou procedimentos que possam expor os sujeitos a riscos. Além disso, foram seguidos os preceitos éticos da Lei n.º 9.610/98, preservando-se o respeito aos conceitos e definições dos autores dos respectivos estudos apresentados nesta revisão (BRASIL, 1998, 2012).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos selecionados foram organizados e analisados com base na relação entre o consumo de alimentos ultraprocessados e o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na infância. Os trabalhos incluídos estão descritos nos Quadro 1 e Quadro 2, apresentados a seguir.

Quadro 1 - Identificação dos estudos selecionados.

AUTORES/ ANO	TÍTULO	PAÍS	BASE	PERIÓDICO	IDIOMA
Madrid e Cediel (2023)	Momentos alimentarios y consumo de productos ultraprocessados durante el día, Antioquia, Colombia	Venezuela	BVS	<i>Archivos Latinoamericanos de Nutrición</i>	Espanhol
Almeida et al. (2023)	Ultra-Processed Food Consumption Is Related to Higher Trans Fatty Acids, Sugar Intake, and Micronutrient-Impaired Status in Schoolchildren of Bahia, Brazil	Suíça	BVS	<i>Nutrients</i>	Inglês
Silveira et al. (2021)	Marcadores de consumo alimentar de crianças com até cinco anos de idade vivendo em abrigos na cidade de Fortaleza, Ceará	Brasil	BVS	Demetra	Português
Chang et al. (2021)	Association Between Childhood Consumption of Ultraprocessed Food and Adiposity Trajectories in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Birth Cohort	Estados Unidos da América	PubMed	<i>JAMA Pediatrics</i>	Inglês
Rocha et al. (2021)	Commercial foods for infants under the age of 36 months: an assessment of the availability and nutrient profile of ultra-processed foods	Inglaterra	PubMed	<i>Cambridge University Press</i>	Inglês

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

No Quadro 2 apresentamos os estudos selecionados considerando o objetivo principal e resultados/conclusões para análise dos achados à luz da literatura.

Identificar a influência do consumo de alimentos ultraprocessados (AUPs) no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) na infância tem se tornado uma discussão cada vez mais relevante na contemporaneidade. Isso se deve ao aumento da frequência dessas enfermidades, que estão diretamente associadas a padrões alimentares inadequados, impulsionados por fatores como a ampla disponibilidade, o marketing agressivo voltado ao público infantil e o baixo custo desses produtos.

Quadro 2 - Descrição das principais informações encontradas nos artigos selecionados para a amostra final da revisão.

AUTORES	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Madrid e Cediel (2023)	Estudo descritivo transversal	Descrever os momentos alimentares de consumo de produtos comestíveis ultraprocessados durante o dia no Departamento de Antioquia, Colômbia.	O estudo analisou os momentos do dia em que os alimentos ultraprocessados são mais consumidos na população de Antioquia, Colômbia. Os resultados mostraram que esses produtos estão amplamente presentes na alimentação diária, especialmente em lanches e refeições principais. O consumo foi mais frequente entre crianças e adolescentes, indicando um risco aumentado para doenças crônicas não transmissíveis.
Almeida et al. (2023)	Estudo transversal observacional	Descrever as características do consumo alimentar em termos de nível de processamento e ingestão de nutrientes, medidas antropométricas e concentrações séricas de ferritina, hemoglobina, componentes do perfil lipídico, glicemia e vitaminas D e B12 de escolares de escolas públicas rurais e urbanas da Bahia, Brasil.	O estudo mostrou que 21% das calorias consumidas por escolares da Bahia vêm de alimentos ultra-processados (AUP), especialmente em áreas urbanas, associando-se a maior consumo de açúcar e gorduras trans, além de menor ingestão de micronutrientes como ferro, vitaminas D e B12. Quase metade da energia consumida veio de alimentos não processados, como cereais e carnes, mas esses também contribuíram para o aumento do IMC. Houve prevalência de 34% de excesso de peso, maior em estudantes urbanos, que também apresentaram maior risco cardiovascular e hipertrigliceridemia (24%). Deficiências nutricionais, como a de vitamina B12 (14%), foram frequentes. Os resultados reforçam a necessidade de políticas públicas para melhorar a qualidade alimentar e prevenir doenças crônicas e deficiências nutricionais.

Silveira et al. (2021)	Estudo observacional e analítico	Avaliar o consumo alimentar de crianças com até cinco anos de idade em regime de acolhimento institucional.	O estudo mostrou que a maioria das crianças institucionalizadas consumia alimentos inadequados para sua idade, com alta frequência de ultraprocessados e bebidas adoçadas. Apenas 22,2% das crianças de 6 a 23 meses consumiam alimentos ricos em ferro. Apesar de alimentos saudáveis como frutas e feijão serem consumidos, o consumo de doces e salgadinhos também foi significativo. O estudo reforça a necessidade de políticas públicas e apoio nutricional nas instituições.
Chang et al. (2021)	Estudo prospectivo de coorte	Avaliar associações longitudinais entre o consumo de AUP e as trajetórias de adiposidade da infância ao início da idade adulta.	O estudo investigou a relação entre o consumo de alimentos ultraprocessados na infância e os trajetos de adiposidade ao longo do tempo. Os principais resultados indicaram que uma maior ingestão de alimentos ultraprocessados na infância foi associada ao aumento do índice de massa corporal (IMC) e à maior porcentagem de gordura corporal à medida que as crianças envelheciam. Esses resultados destacam os potenciais efeitos negativos do consumo de alimentos ultraprocessados no desenvolvimento da adiposidade e na saúde infantil.
Rocha et al. (2021)	Estudo exploratório transversal	Avaliar a disponibilidade e o perfil nutricional de alimentos ultraprocessados comerciais para lactentes em Natal, Brasil.	O estudo avaliou a disponibilidade e o perfil nutricional de alimentos ultraprocessados comerciais para bebês em Natal, Brasil. Os principais resultados indicaram que 79% dos alimentos encontrados eram ultraprocessados, com destaque para substitutos do leite materno e cereais. Esses alimentos eram mais densos em energia, gordura, carboidratos e proteínas, mas baixos em fibra. A disponibilidade de alimentos ultraprocessados foi semelhante em áreas de alta e baixa renda, reforçando a necessidade de regulamentação mais rigorosa para a produção e comercialização desses produtos.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

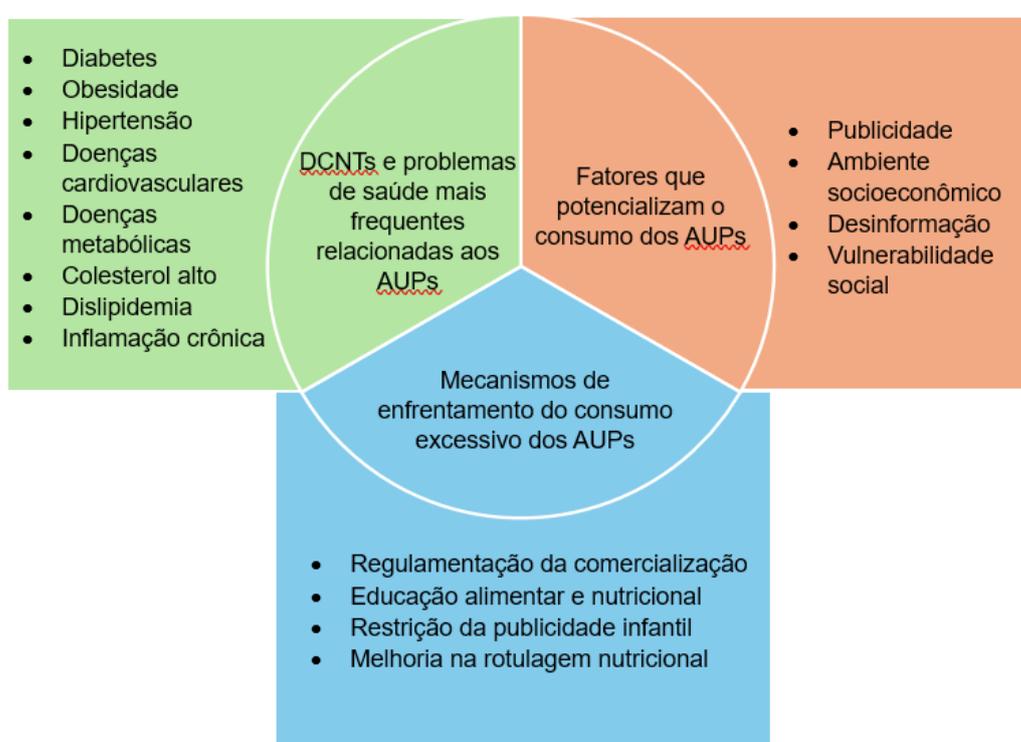
Além disso, compreender os mecanismos de enfrentamento adotados pelos sistemas de saúde e políticas públicas é fundamental para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e promoção da saúde. A identificação desses aspectos não apenas esclarece os riscos à saúde infantil, mas também fornece subsídios para ações que visem à redução do consumo de AUPs e à mitigação dos impactos negativos associados às DCNTs, contribuindo para um futuro com melhores condições de saúde para as crianças.

Para uma melhor exposição e discussão dos resultados obtidos nesta revisão integrativa da literatura, optou-se por organizar o conteúdo em três categorias temáticas: (1) as DCNTs e problemas de saúde mais frequentes relacionadas ao consumo de AUPs;

(2) os fatores que potencializam esse consumo; e (3) os mecanismos de enfrentamento do consumo de AUPs na infância. Essas categorias estão detalhadas e ilustradas na Figura 2.

Entretanto, é crucial destacar que as categorias mencionadas neste estudo estão intimamente interligadas, sendo interdependentes e correlacionadas entre si. A divisão adotada foi utilizada apenas como uma estratégia dinâmica para facilitar a apresentação e a discussão dos resultados, sem implicar uma separação rígida ou isolada entre elas. Essa abordagem permite uma análise mais clara e organizada, embora reconheça-se a complexidade e a interconexão dos fatores envolvidos.

Figura 2: Relação entre o consumo de alimentos ultraprocessados, seus impactos na saúde e estratégias de enfrentamento.



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Doenças crônicas e problemas de saúde frequentes relacionados ao consumo de AUPS

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam um dos principais desafios de saúde pública global, sendo influenciadas por diversos fatores, incluindo padrões alimentares inadequados. O consumo excessivo de alimentos ultraprocessados tem sido identificado como um dos principais fatores que contribuem para esse quadro, devido à sua composição rica em açúcares, gorduras saturadas, sódio e aditivos artificiais, enquanto apresenta baixo teor de nutrientes essenciais. Essas características podem impactar negativamente a saúde da população, especialmente na infância (MONTEIRO et

al., 2019).

Esse cenário é ainda mais preocupante quando observado que o contato das crianças com os alimentos processados e ultraprocessados ocorre desde os primeiros anos de vida. Uma proporção significativa dos alimentos destinados a faixa etária de crianças menores de 36 meses é classificada como ultraprocessada, sendo amplamente disponível em supermercados e lojas especializadas. (ROCHA *et al.*, 2021).

A análise do perfil nutricional desses alimentos mostra que a maioria possui altos teores de açúcares, gorduras saturadas e sódio, enquanto são pobres em nutrientes essenciais, como fibras, vitaminas e minerais. Esse desequilíbrio nutricional é preocupante, pois a primeira infância é um período crítico para o desenvolvimento de hábitos alimentares, o que pode levar ao desenvolvimento de hábitos inadequados desde cedo (ROCHA *et al.*, 2021).

Esse consumo precoce também foi observado no Ceará, em estudo realizado em abrigos na cidade de Fortaleza, foi revelado que 92,7% das crianças institucionalizadas com até cinco anos de idade apresentaram algum indicador de consumo alimentar não saudável para sua faixa etária. Entre os principais achados, destacou-se o alto consumo de alimentos ultraprocessados, como bebidas adoçadas, macarrão instantâneo, salgadinhos de pacote e biscoitos recheados. Especificamente, 83,33% das crianças com idade entre 6 e 23 meses consumiam alimentos ultraprocessados e bebidas adoçadas regularmente.

Ademais, entre as crianças com mais de 24 meses, o consumo desses produtos foi ainda mais expressivo, com 92,7% delas consumindo bebidas adoçadas e 69,04% consumindo salgadinhos ou biscoitos salgados. Esses dados reforçam que a exposição precoce e frequente a alimentos com alta densidade calórica, ricos em açúcares, gorduras e sódio, mas pobres em nutrientes essenciais, pode ter implicações significativas para a saúde dessas crianças (SILVEIRA *et al.*, 2021).

Uma pesquisa realizada no cenário brasileiro, restrito ao estado da Bahia, demonstrou que crianças com elevado consumo de alimentos ultraprocessados apresentam menor ingestão de micronutrientes e maior propensão a desequilíbrios metabólicos, o que reforça a necessidade de políticas públicas voltadas para a promoção de uma alimentação mais saudável (ALMEIDA *et al.*, 2023). O Guia Alimentar para a População Brasileira também alerta para os riscos do consumo excessivo desses produtos, relacionando-os ao aumento da obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (BRASIL, 2014).

Outro estudo por Chang *et al.* (2021), apontou a dislipidemia como outro distúrbio relacionado ao consumo de AUPs e se tornado um fator crítico na saúde dos infantes. Ele demonstrou também que crianças e adolescentes com maior consumo desses alimentos apresentaram índices de massa corporal (IMC) mais elevados, maior circunferência da cintura e maior prevalência de obesidade em comparação àqueles com menor ingestão de AUPs.

Além disso, o estudo destacou que a prevalência da dieta baseada nesse tipo de alimento está associada a piores indicadores de saúde metabólica, como resistência à insulina e níveis elevados de colesterol, reforçando que são fatores que podem predispor ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e outras comorbidades na vida adulta. Esses achados sugerem que intervenções precoces são essenciais para modificar padrões alimentares antes que o acúmulo de adiposidade e a resistência à insulina se tornem irreversíveis.

Essa transição alimentar global, caracterizada pela crescente substituição de alimentos in natura e minimamente processados por alimentos ultraprocessados, é um fenômeno preocupante. Os estudos abordados evidenciam essa tendência, especialmente entre crianças e adolescentes.

A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) alerta para os riscos dessa transição, associando-a ao aumento da prevalência de obesidade e doenças crônicas não transmissíveis. A influência da indústria de alimentos na promoção de produtos ultraprocessados, aliada à falta de políticas públicas eficazes para restringir o marketing desses produtos e incentivar o consumo de alimentos saudáveis, agrava ainda mais esse problema.

Fatores que potencializam o consumo dos aups na infância

O principal fator estimulante do consumo de alimentos ultraprocessados entre a população infantil é a publicidade, que exerce uma influência poderosa e precoce sobre as escolhas alimentares. A alta disponibilidade e as estratégias de marketing desses produtos intensificam seu consumo, assim como o ambiente socioeconômico, especialmente entre famílias de baixa renda, que frequentemente têm menos acesso a alimentos in natura e minimamente processados. Essa disparidade socioeconômica não apenas agrava os riscos à saúde infantil, mas também perpetua ciclos de pobreza e doença, já que as DCNTs podem impactar negativamente o desenvolvimento cognitivo, a qualidade de vida e o desempenho escolar dessas crianças (CHANG *et al.*, 2021).

A publicidade direcionada ao público infantil, aliada à facilidade de acesso e ao preço relativamente baixo desses produtos, contribui para sua popularização. Muitos deles são promovidos com alegações nutricionais, como “rico em vitaminas” ou “fonte de nutrientes essenciais”, o que podem induzir os cuidadores a acreditar que estão oferecendo opções saudáveis para suas crianças, apesar de seu baixo valor nutricional. Essa prática de marketing enganoso representa um desafio adicional, especialmente para famílias com menor acesso a informações sobre nutrição, que podem ser levadas a escolher produtos inadequados para a alimentação infantil (ROCHA *et al.*, 2021).

A publicidade infantil, como ressaltado pelo Guia Alimentar para a População Brasileira (BRASIL, 2014), explora a vulnerabilidade das crianças, influenciando suas escolhas alimentares e contribuindo para o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados. Essa prática comercial agressiva, direcionada a um público com menor capacidade crítica, prejudica a saúde das crianças e dificulta a formação de hábitos alimentares saudáveis.

Nesse sentido, estudos evidenciam que a publicidade de alimentos ultraprocessados exerce forte influência nas escolhas alimentares das crianças, frequentemente resultando em um consumo excessivo de produtos com baixo valor nutricional. O uso de personagens, brindes e promoções associadas a esses alimentos pode moldar os gostos infantis e criar uma relação emocional, tornando esses produtos mais atrativos. Essa manipulação de comportamento contribui para a substituição de alimentos minimamente processados e in natura por opções menos saudáveis. Dessa forma, é uma das principais preocupações em relação ao aumento de doenças crônicas na infância, sugerindo a necessidade urgente de regulamentações mais restritivas sobre esse tipo de marketing. Esses achados corroboram com a evidência existente sobre o impacto do marketing no comportamento alimentar infantil, alinhando-se às discussões sobre o papel da publicidade na formação de hábitos alimentares precoces (BING *et al.*, 2023).

A vulnerabilidade social é outro fator que exacerba o consumo de alimentos ultraprocessados. O estudo de Silveira *et al.* (2021) com crianças institucionalizadas revela que a oferta limitada de alimentos in natura e o predomínio de alimentos processados nas doações dificultam o acesso a dietas saudáveis para esse grupo populacional, aumentando o risco de doenças crônicas. Essa situação não apenas compromete a saúde dessas crianças, mas também dificulta a formação de hábitos alimentares saudáveis desde a infância, perpetuando o ciclo de consumo de alimentos de baixa qualidade nutricional. Esse cenário reflete a desigualdade social no acesso a alimentos saudáveis, com as camadas mais vulneráveis sendo as mais afetadas.

Semelhantemente, a FAO aborda como fatores econômicos e políticas agrícolas favorecem a produção e comercialização de ultraprocessados, tornando-os mais acessíveis e atraentes economicamente em relação aos alimentos frescos. A organização também discute o impacto das cadeias globais de suprimento, que facilitam a penetração desses produtos nos mercados de países em desenvolvimento, tornando-os predominantes na alimentação infantil.

Mecanismos de enfrentamento do consumo excessivo de AUPS na infância

O enfrentamento do consumo excessivo de alimentos ultraprocessados na infância exige uma abordagem multifacetada, considerando os diversos fatores que influenciam as escolhas alimentares. A publicidade infantil, a disponibilidade de alimentos ultraprocessados em escolas e comunidades, as desigualdades sociais e a falta de educação nutricional são alguns dos desafios a serem superados. Diante desse cenário, torna-se urgente a

implementação de políticas públicas que incentivem o consumo de alimentos saudáveis e restrinjam a disseminação de ultraprocessados.

Estudos destacam que estratégias como programas de educação alimentar, regulação da publicidade e reformulação dos produtos podem reduzir significativamente o consumo desses alimentos, contribuindo para a prevenção de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) desde a infância (MADRID e CEDIEL, 2023).

A identificação de fatores socioeconômicos e culturais que influenciam o consumo de ultraprocessados, como a baixa renda, a desinformação e a vulnerabilidade social, é essencial para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes. Esses fatores, quando compreendidos, permitem a criação de estratégias direcionadas a populações específicas, ampliando o impacto das políticas de saúde pública (ALMEIDA *et al.*, 2023; CHANG *et al.*, 2021).

O Guia Alimentar para a População Brasileira reforça a importância de criar ambientes que favoreçam escolhas alimentares saudáveis. Entre as recomendações, destacam-se a restrição da publicidade infantil e a promoção da alimentação escolar baseada em alimentos in natura e minimamente processados. Essas medidas visam não apenas reduzir o consumo de ultraprocessados, mas também estabelecer uma cultura alimentar mais saudável desde a infância (BRASIL, 2014).

A melhoria da rotulagem nutricional, conforme proposto por Rocha *et al.* (2021), é uma medida essencial para complementar as políticas públicas de combate ao consumo de alimentos ultraprocessados. Ao fornecer informações claras e objetivas sobre a composição dos produtos, a rotulagem pode auxiliar os consumidores a identificar os alimentos mais saudáveis e pressionar a indústria a oferecer produtos com menor teor de açúcar, sódio e gorduras saturadas.

A implementação de políticas públicas que reduzam a disponibilidade de ultraprocessados e promovam ambientes escolares saudáveis é fundamental para mitigar seus impactos negativos. Medidas como a taxaço de produtos ultraprocessados, a regulamentação rigorosa da publicidade direcionada ao público infantil e a promoção de programas de alimentação escolar saudável estão alinhadas às diretrizes do Guia Alimentar. Essas estratégias buscam fortalecer um padrão alimentar baseado em alimentos naturais e minimamente processados, essencial para a saúde pública (BRASIL, 2014).

A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) também enfatiza a importância de políticas integradas voltadas à segurança alimentar e nutricional. Entre as recomendações da organização, também se destacam a restrição da publicidade infantil, a taxaço de ultraprocessados e o incentivo ao consumo de alimentos saudáveis. A FAO defende a educação alimentar e nutricional como um pilar central para a mudança de hábitos, reforçando a necessidade de estratégias preventivas desde a infância.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo evidenciou a complexidade e a gravidade dos impactos do consumo de alimentos ultraprocessados (AUPs) na saúde infantil, destacando sua relação direta com o aumento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia e doenças cardiovasculares. O consumo precoce e frequente desses alimentos, ricos em açúcares, gorduras saturadas, sódio e aditivos artificiais, aliado ao baixo teor de nutrientes essenciais, configura um cenário preocupante, especialmente considerando a vulnerabilidade das crianças nos primeiros anos de vida.

Observou-se que o contato inicial com AUPs pode estabelecer padrões alimentares inadequados que perduram até a vida adulta, aumentando o risco de desenvolvimento de DCNTs e comprometendo a qualidade de vida a longo prazo. Estudos realizados em diferentes contextos brasileiros, como nos estados do Ceará e da Bahia, reforçam a magnitude desse problema, destacando o consumo alarmante desses produtos entre crianças institucionalizadas e em situação de vulnerabilidade social.

Ademais, fatores como a publicidade agressiva voltada para o público infantil, o fácil acesso e a alta disponibilidade de AUPs em ambientes escolares e domiciliares, além das desigualdades socioeconômicas, contribuem para a ampliação desse consumo. A publicidade, em especial, exerce uma influência significativa, moldando preferências e criando uma relação emocional com produtos de baixo valor nutricional, o que dificulta a formação de hábitos alimentares saudáveis.

O enfrentamento desse desafio requer uma abordagem integrada e intersetorial. A implementação de políticas públicas eficazes é fundamental, incluindo a regulação da publicidade infantil, a melhoria da rotulagem nutricional, a promoção da alimentação escolar baseada em alimentos in natura e minimamente processados, e a educação alimentar e nutricional desde a primeira infância. Além disso, é essencial considerar o contexto socioeconômico das famílias, promovendo o acesso a alimentos saudáveis e sustentáveis.

Por fim, este estudo destaca a necessidade de futuras pesquisas que aprofundem a compreensão dos determinantes do consumo de AUPs na infância, bem como a avaliação da efetividade das políticas e intervenções voltadas para a redução desse consumo. O enfrentamento dessa questão é urgente e essencial para a promoção da saúde e do bem-estar das futuras gerações.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/aceso-a-informacao/legislacao/resolucoes/2012/resolucao-no-466.pdf/view>. Acesso em: 28 out. 2024.

BRASIL. **Lei nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre os direitos autorais e dá outras providências.** Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9610.htm. Acesso em: 28 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Consumo de ultraprocessados aumenta incidência e morte por câncer, aponta estudo.** 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/comunicacao/noticias/consumo-de-ultraprocessados-aumenta-incidencia-e-morte-por-cancer-aponta-estudo>. Acesso em: 5 out. 2024

BRASIL. Ministério da Saúde. **Primeira infância.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-crianca/primeira-infancia>. Acesso em: 9 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Qual é a relação entre consumo de ultraprocessados e risco de mortalidade?** 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quero-me-alimentar-melhor/noticias/2022/qual-e-a-relacao-entre-consumo-de-ultraprocessados-e-risco-de-mortalidade>. Acesso em: 5 out. 2024.

FIGUEIREDO, A. V. de A.; RECINE, E. **A regulação de produtos alimentícios ultraprocessados: o desafio de governar o mercado.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, e00207220, 2021.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** *Texto & Contexto - Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, out./dez. 2008.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Alimentos e bebidas ultraprocessados na América Latina: tendências, efeito na obesidade e implicações para políticas públicas.** Brasília, DF: OPAS, 2018. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34918>. Acesso em: 3 out. 2024.

PAGE, M. J.; et al. **PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews.** *BMJ*, v. 372, n. 160, 29 mar. 2021.

SANTOS, C. M. da C.; PIMENTA, C. A. de M.; NOBRE, M. R. C. **A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências.** *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 325-332, mai./jun. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000300023>. Acesso em: 20 out. 2023.

SPARRENBERGER, K. et al. **Consumo de alimentos ultraprocessados entre crianças de uma Unidade Básica de Saúde.** *Jornal de Pediatria*, v. 91, n. 6, p. 535–542, nov. 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. **Alimentação Infantil I: Prevalência de indicadores de alimentação de crianças menores de 5 anos: ENANI 2019.** Documento eletrônico. Rio de Janeiro, 2021. 135 p. Coordenador geral: Gilberto Kac. Disponível em: <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>. Acesso em: 9 nov. 2024.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO. **A nova classificação alimentar: entendendo o guia alimentar para a população brasileira.** s.d. Disponível em: https://www.me.ufrj.br/images/pdfs/ensino/mest_prof/proj_pesq/produtos/material_didatico/e_book_01_a_nova_classificacao_alimentar.pdf. Acesso em: 03 out. 2024.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DA HIDRALAZINA E SEUS DERIVADOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Luiz Roberto Torres de Almeida¹;

<http://lattes.cnpq.br/0307577078073316>

Raimundo Luiz Silva Pereira²;

<https://orcid.org/0000-0001-8205-7120>

Marina Micaelle Rodrigues³;

<https://orcid.org/0000-0002-0851-9240>

Camila Bezerra Nobre⁴;

<http://lattes.cnpq.br/2372103952520072>

Carla Mikevely de Sena Bastos⁵;

<https://orcid.org/0000-0003-0319-7569>

Cicera Datiane de Moraes Oliveira-Tintino⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-1316-7064>

Daniel Sampaio Alves⁷;

<https://orcid.org/0009-0003-5307-5049>

Daniely Sampaio Arruda Tavares⁸;

<https://orcid.org/0000-0003-4101-2473>

Dárcio Luiz de Sousa Júnior⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-1539-9267>

Jade Oliveira Brito Peixoto¹⁰;

<https://orcid.org/0009-0003-2231-1985>

Júlio César Silva¹¹;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Leandro Marques Correia¹²;

<https://orcid.org/0000-0002-7832-7316>

Maria Aparecida Santiago da Silva¹³;

<https://orcid.org/0000-0002-4720-4479>

Mylene Teles de Lima¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/6496835772307638>

Olivia Caroline Maia de Moura¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/3026050474109876>

Paula Patrícia Marques Cordeiro¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0001-9818-8117>

Priscilla Ramos Freitas¹⁷;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁸;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Vanessa Lima Bezerra¹⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-1082-624X>

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira²⁰.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

RESUMO: A hidralazina (HZD) é um fármaco vasodilatador direto, seu mecanismo de ação envolve o relaxamento dos músculos lisos dos vasos sanguíneos, resultando em uma diminuição da pressão arterial (PA) utilizado desde meados do século XX. Além disso, estudos recentes têm sugerido que a HZD, juntamente com seus derivados, possui propriedades farmacológicas além de suas indicações tradicionais, incluindo atividade antimicrobiana. Nesse sentido, o objetivo do trabalho é revisar a literatura existente sobre a atividade antibacteriana da hidralazina e seus derivados, analisando os mecanismos propostos, e a eficácia frente a diversas cepas bacterianas e os desafios associados a esses compostos. Foi realizada uma busca nas bases de dados Google Scholar e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) resultando em 58 estudos. Ao aplicar o critério de inclusão e exclusão, trabalhos publicados entre 2010 a 2024, associados aos seguintes descritores e combinados com operadores booleanos: Hidralazina “AND” Derivados “AND” Antibacteriana “AND” Mecanismo Antibacteriano, foram encontrados 07 estudos que evidenciam o uso do HZD como potencializador medicamentoso. Através da literatura, constata-se que há um efeito sinérgico entre os fármacos promovendo uma eficácia frente a cepas bacterianas. Conclui-se, portanto, que a HZD possui atividade antibacteriana comprovada contra uma variedade de cepas patogênicas. Seus mecanismos de ação, que envolvem a modulação da síntese de proteínas e da parede celular bacteriana, podem representar uma abordagem inovadora no combate a bactérias resistentes.

PALAVRAS-CHAVE: Antibacteriana. Derivados. Hidralazina. Mecanismo antibacteriano.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF HYDRALAZINE AND ITS DERIVATIVES: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Hydralazine (HZD) is a direct vasodilator drug, its mechanism of action involves the relaxation of the smooth muscles of blood vessels, resulting in a decrease in blood pressure (BP) used since the mid-20th century. Furthermore, recent studies have suggested that HZD, together with its derivatives, has pharmacological properties beyond its traditional indications, including antimicrobial activity. In this sense, the objective of this work is to review the existing literature on the antibacterial activity of hydralazine and its derivatives, analyzing the proposed mechanisms, and the efficacy against different bacterial strains and the challenges associated with these compounds. A search was carried out in the Google Scholar and Scientific Electronic Library Online (SCIELO) databases resulting in 58 studies. When applying the inclusion and exclusion criteria, works published between 2010 and 2024, associated with the following descriptors and combined with Boolean operators: Hydralazine “AND” Derivatives “AND” Antibacterial “AND” Antibacterial Mechanism, 07 studies were found that evidence the use of HZD as a drug enhancer. Through the literature, it is found that there is a synergistic effect between the drugs promoting efficacy against bacterial strains. It is therefore concluded that HZD has proven antibacterial activity against a variety of pathogenic strains. Its mechanisms of action, which involve the modulation of protein synthesis and the bacterial cell wall, may represent an innovative approach in combating resistant bacteria.

KEY-WORDS: Antibacterial. Derivatives. Hydralazine. Antibacterial mechanism.

INTRODUÇÃO

A hidralazina (HZD) é um fármaco vasodilatador direto, seu mecanismo de ação envolve o relaxamento dos músculos lisos dos vasos sanguíneos, resultando em uma diminuição da pressão arterial (PA), com isso, é um medicamento aprovado pela ANVISA para o tratamento da hipertensão arterial e é utilizada clinicamente para essa finalidade desde meados do século XX (Zuckerman et al., 2018)

Sua estrutura química consiste em uma molécula de azida que, devido à sua habilidade de relaxar os vasos sanguíneos, tem um papel central no controle da PA. No entanto, estudos recentes têm sugerido que a HZD, juntamente com seus derivados, possui propriedades farmacológicas além de suas indicações tradicionais, incluindo atividade antimicrobiana. Nesse sentido, o crescente problema da resistência bacteriana tem incentivado a busca por novas opções terapêuticas, o que justifica a investigação sobre a eficácia da HZD e seus derivados contra patógenos bacterianos (Nascimento, 2018).

Ainda nessa perspectiva, os antibióticos são compreendidos por sua capacidade de inibir ou de promover a morte de fungos e bactérias (Guimarães *et al.*, 2010), nesse viés, os fungos que no decorrer do tempo podem adquirir resistência a alguma terapia

medicamentosa, uma vez expostos a propriedades farmacológicas de forma natural ou induzida bem como, bactérias multirresistentes como cepas de *Staphylococcus aureus*, podem sucumbir ao potencial ativo da HZD quando associados a outros métodos de antibioticoterapia (Santos *et. al* 2018).

Diversos estudos recentes têm destacado o potencial da hidralazina (HZD) e de seus derivados no combate a patógenos, sugerindo efeitos sinérgicos quando associada a antimicrobianos tradicionais. Considerando esses avanços, esta revisão integrativa foi conduzida de forma sistemática, com o intuito de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis, abordando tanto os resultados obtidos quanto as limitações observadas nos estudos. Além disso, discute-se os desafios atuais e as perspectivas futuras para o uso da hidralazina como agente antimicrobiano.

Diante desse cenário, o presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura científica sobre a atividade antibacteriana da hidralazina e seus derivados, explorando os mecanismos de ação propostos, sua eficácia contra diferentes cepas bacterianas e os obstáculos que ainda precisam ser superados para viabilizar sua aplicação clínica nessa nova abordagem terapêutica.

METODOLOGIA

Tipos de estudo

Para o presente trabalho realizou-se uma revisão integrativa. Segundo Sousa *et. al* 2010 a revisão integrativa é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática.

Critérios de elegibilidade e seleção de artigos

O processo de elegibilidade dos dados desse estudo foi realizado em setembro a dezembro de 2024, com pesquisas pautadas no: Google Scholar e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). Esse levantamento ocorreu com os seguintes descritores e combinação com operadores booleanos “OR”: Hidralazina “AND” Derivados “AND” Antibacteriana “AND” Mecanismo Antibacteriano.

Foram incluídos nesta pesquisa artigos em língua portuguesa, estudos experimentais que avaliaram a atividade antibacteriana da HZD e seus derivados disponíveis na integra no período entre 2010 e 2024 e estudos associados com o objetivo pesquisado

Os critérios de exclusão foram artigos em língua estrangeira, de revisão e os que não se relacionavam com o objetivo da pesquisa ou não disponíveis na integra.

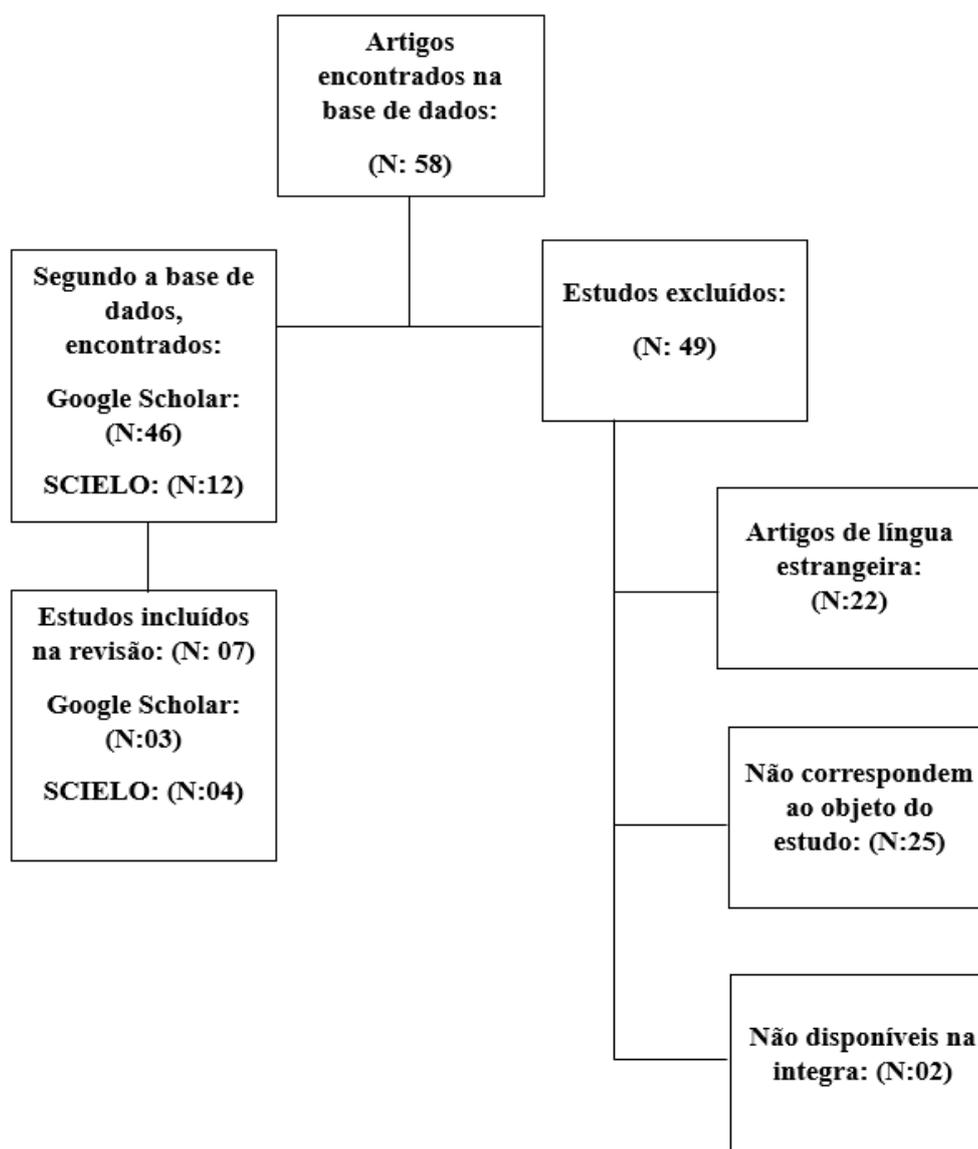
Processo de análise

A análise dos estudos foi qualitativa e quantitativa, com foco nos ensaios laboratoriais que avaliaram a atividade antibacteriana, como testes de diluição em ágar, diâmetro de inibição e métodos de ensaio de microdiluição.

RESULTADOS

Foram realizadas as buscas de artigos nas bases de dados supracitadas que atendiam ao critério de elegibilidade. Apesar de uma gama de amostral de artigos encontrados com um ou dois dos descritores, apenas 07 artigos se adequaram ao presente estudo.

Figura 01. Fluxograma representando a seleção dos estudos que foram inclusos na revisão integrativa.



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

Os quadros seguintes apresentam de maneira sucinta, as posições dos autores e suas obras literárias sobre o tema abordado.

Quadro 01. Caracterização dos estudos, segundo autor/ano, título da obra, tipo de estudo, objetivo e conclusão.

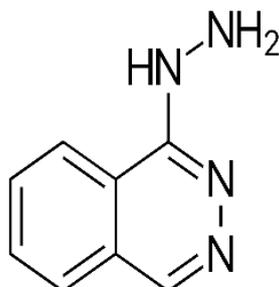
Autor (es)/ano	Título da obra	Tipo de estudo	Objetivos	Conclusão
Francisca Bruna Stefany Aires do Nascimento/2018.	Avaliação da atividade antifúngica da hidralazina, seu efeito sinérgico com itraconazol e mecanismo de ação sobre cepas de <i>Candida</i> spp. resistentes ao fluconazol.	Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Microbiologia Médica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em microbiologia médica.	O objetivo desse estudo foi avaliar a atividade antifúngica da hidralazina sozinha e em combinação com fluconazol ou itraconazol sobre isolados clínicos de <i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> e <i>C. parapsilosis</i> resistentes ao fluconazol.	Observou-se redução de viabilidade celular, aumento na despolarização mitocondrial, produção de EROS, externalização da fosfatidilserina e danos ao DNA. A HID apresentou atividade antifúngica sobre biofilme formado de <i>C. albicans</i> em concentrações superiores ao CIM. Em conclusão, a HID mostrou potencial antifúngico frente as cepas de <i>Candida</i> spp. testadas.
Laura Ciribelli Borges Dominguete/2021.	Avaliação da produção de antioxidantes e inibidores de acetilcolinesterase por fungos filamentosos.	Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciência de Alimentos.	avaliar a produção de metabólitos antioxidantes e inibidores de acetilcolinesterase por fungos filamentosos, bem como avaliar alterações na biossíntese decorrentes da utilização de moduladores epigenéticos no meio de cultura.	HID e AZA aumentaram a produção de metabólitos com propriedade antioxidante e com atividade inibitória de acetilcolinesterase e AZA (200 µM) aumentou a produção de ácido linoleico em caldo batata dextrose. A capacidade antioxidante e atividade inibitória da acetilcolinesterase foram relatadas pela primeira vez para a espécie <i>P. tanzanicum</i> .
Marília oliveira de Almeida/2014.	Avaliação do efeito de moduladores epienergéticos na biossíntese de produtos naturais em fungos.	Tese de doutorado apresentado ao programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas em 02/07/2014.	Avaliar o efeito de moduladores epienergéticos na biossíntese de produtos naturais em fungos.	Os resultados mostram que a adição de moduladores químicos que atuam em mecanismos epienergéticos promovem mudanças no perfil de metabólitos secundários.

Danillo Me- nezes dos Santos/2021.	Efeito da hidralazi- na na sobrevida, na resposta inflamató- ria e no estresse oxidativo em mode- lo animal de sepse.	Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito par- cial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.	avaliar a capacida- de da hidralazina (HDZ) em mitigar a mortalidade, a res- posta inflamatória e o estresse oxidativo induzida pela sep- se, e investigar seus possíveis mecanis- mos de ações.	A administração com HDZ mitigou amplamente os efeitos da sepse ao me- lhorar as respostas infla- matórias e antioxidantes por meio da via PI3K/Akt. Esses achados fornecem fortes evidências de que o HDZ pode ser uma nova alternativa terapêutica para o tratamento da sep- se.
Beatriz de Frias Lei- te/2022.	foiN-Acilhidrazonas como Inibidoras das Enzimas Mielo- peroxidase e Acetilcolinesterase com Potencial para o Tratamento da Doença de Alzheimer.	Trabalho de con- clusão de curso (TCC) apresentado ao Curso de Farmácia do Centro Multidisciplinar UFRJ - Macaé, como requisito para obtenção do título de farmacêutico.	avaliar novos análo- gos de compostos acilhidrazônicos derivados da iso- niazida na busca de inibidores multialvo candidatos a protótipos potencial- mente úteis no trata- mento da DA.	Os derivados acilhidrazô- nicos estudados se mostraram capazes de atuar nos alvos pretendi- dos, podendo ter suas ati- vidades otimizadas. Mostrando que as acilhi- drazonas, e também hidra- zidas, podem ser fontes de derivados com atividade multialvo inibido- res de AChE e MPO, com potencial para o tratamen- to da DA
Denise Oli- veira Gui- marães, Luciano da Silva Momes- so e Mônica Tallarico Pupo/2010.	Antibióticos: impor- tância terapêutica e perspectivas para a descoberta e de- senvolvimento de novos agentes.	Revisão integrati- va.	descrever a con- tribuição dos pro- dutos naturais mi- crobianos para o desenvolvimento das principais clas- ses de antibióticos, os mecanismos de ação dos antibióti- cos atuais.	A ampla biodiversidade existente no mundo com- binada às diversas técni- cas citadas neste trabalho indica que novos compos- tos antibióticos podem ser descobertos através da pesquisa com micro-orga- nismos ou outras fontes naturais.
Zuckerman et al./2018	Eventos adversos associados à hidra- lazina: um relatório de dois casos de vasculite associada ao ANCA induzida por hidralazina.	Relato de caso.	Descrever dois pa- cientes (com idade entre 57 e 87 anos) que apresentaram lesão renal aguda grave (LRA), pro- teinúria e hematúria.	A hidralazina pode causar IRA grave, resultando em DRC ou óbito. Dado este perfil de eventos adversos extremamente desfavo- rável e a disponibilidade generalizada de agentes anti-hipertensivos alterna- tivos, o uso de hidralazina deve ser considerado com muita parcimônia.

DISCUSSÃO

Propriedades da Hidralazina: estrutura Química e Farmacologia

A hidralazina é um composto que possui uma estrutura química baseada em uma cadeia de átomos de carbono, hidrogênio e nitrogênio. Ela atua como vasodilatador, relaxando a musculatura lisa dos vasos sanguíneos e reduzindo a resistência periférica, o que a torna eficaz no tratamento de hipertensão.



Derivados de Hidralazina

Vários derivados da hidralazina foram sintetizados para melhorar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos adversos. Dentre eles, destacam-se a hidralazina-N-óxido e hidralazina-4-carboxilato, que têm sido estudados por sua atividade antibacteriana potencial. Essas modificações estruturais visam aumentar a solubilidade ou a potência antimicrobiana dos compostos.

Atividade Antibacteriana da HZD e seus Derivados: Mecanismos Propostos de Ação Antibacteriana

- A HZD e seus derivados exercem efeitos antibacterianos através de diversos mecanismos, incluindo:
- Inibição da síntese de parede celular podendo interferir na formação de peptidoglicano, essencial para a parede celular bacteriana.
- Alteração na permeabilidade da membrana bacteriana resultando na alteração da estrutura lipídica da membrana bacteriana, facilitando a entrada de íons e inibindo a função celular.
- Inibição da síntese proteica, sugerido por estudos que a HZD interfere na tradução proteica bacteriana, bloqueando a função de ribossomos.

Diversos estudos experimentais demonstraram que a hidralazina (HZD) e seus derivados apresentam atividade significativa contra várias cepas bacterianas, incluindo *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Ensaios laboratoriais indicaram que a hidralazina-N-óxido possui efeito antimicrobiano

comparável ao da penicilina, destacando-se ainda pelo espectro de ação mais amplo, com eficácia contra bactérias multirresistentes. Ademais, segundo Danillo Menezes dos Santos (2021), em um modelo de sepse induzida em ratos, a administração de HZD promoveu melhora significativa nos parâmetros clínicos dos animais, sugerindo seu potencial terapêutico.

Embora a atividade antimicrobiana da HZD e de seus derivados seja promissora, ela ainda se mostra inferior à observada em antibióticos de amplo espectro, como as cefalosporinas e os aminoglicosídeos. No entanto, seu destaque reside no potencial uso em infecções relacionadas à resistência bacteriana, o que reforça a importância de pesquisas adicionais para melhor compreender seus mecanismos de ação e ampliar suas aplicações clínicas.

Apesar dos resultados promissores, existem desafios associados ao uso de HZD como antibiótico. A resistência bacteriana a derivados de HZD pode ocorrer, além de efeitos adversos, como hipotensão e reações alérgicas em doses altas, que necessitam ser monitorados cuidadosamente, uma vez que também são medicamentos vasodilatadores segundo Zuckerman et al.(2018).

A revisão da literatura demonstra que a hidralazina (HZD) e seus derivados apresentam atividade antibacteriana significativa, especialmente frente a cepas resistentes. Esses achados ressaltam o potencial desses compostos como agentes terapêuticos no combate a infecções bacterianas. Entretanto, a escassez de ensaios clínicos robustos ainda representa uma limitação importante para a aplicação direta desses agentes na prática médica.

Apesar dos avanços, persistem desafios como a toxicidade e a emergência de resistência bacteriana. No entanto, estratégias de modificação estrutural da HZD visando aumentar a especificidade e reduzir os efeitos adversos mostram-se promissoras. Esses esforços podem viabilizar, no futuro, a consolidação da HZD e seus derivados como alternativas eficazes no arsenal antimicrobiano.

CONCLUSÃO

A hidralazina possui atividade antibacteriana comprovada contra uma variedade de cepas patogênicas. Seus mecanismos de ação, que envolvem a modulação da síntese de proteínas e da parede celular bacteriana, podem representar uma abordagem inovadora no combate a bactérias resistentes, além do mais, os estudos analisados evidenciam que a HZD associada a outros fármacos mostrou um efeito sinérgico. Embora ainda faltem mais estudos clínicos, os resultados experimentais indicam que esses compostos podem ser opções terapêuticas interessantes, especialmente para infecções resistentes a antibióticos convencionais. Nesse sentido, cabe investigar a relação entre a estrutura química dos derivados da HZD e sua atividade antibacteriana e realizar mais ensaios clínicos em

humanos para validar a segurança e eficácia dos compostos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Marília Oliveira de. **Avaliação do efeito de moduladores epigenéticos na biossíntese de produtos naturais em fungos**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

Beatriz de Frias Leite. **N-Acilhidrazonas como Inibidoras das Enzimas Mieloperoxidase e**

DOMINGUETE, Laura Ciribelli Borges et al. Avaliação da produção de antioxidantes e inibidores de acetilcolinesterase por fungos filamentosos. 2021.

LEITE, Beatriz de Frias. N-Acilhidrazonas como inibidoras das enzimas mieloperoxidase e acetilcolinesterase com potencial para o tratamento da Doença de Alzheimer. **Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia)–Instituto de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Macaé, 2023.**

NASCIMENTO, Francisca Bruna Stefany Aires do. Avaliação da atividade antifúngica da hidralazina, seu efeito sinérgico com itraconazol e mecanismo de ação sobre cepas de Candida spp. resistentes ao fluconazol. 2018. Guimarães et al. **Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Rev Quim. Nova**, Vol. 33, No. 3, 667-679, 2010.

NASCIMENTO, Francisca Bruna Stefany Aires do. Avaliação da atividade antifúngica da hidralazina, seu efeito sinérgico com itraconazol e mecanismo de ação sobre cepas de Candida spp. resistentes ao fluconazol. 2018.

SANTOS, Danillo Menezes dos. Efeito da hidralazina na sobrevida, na resposta inflamatória e no estresse oxidativo em modelo animal de sepse. 2021.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Raquel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 102-106, 2010.

ZUCKERMAN, Roman et al. Eventos adversos associados à hidralazina: um relatório de dois casos de vasculite associada à ANCA causada por hidralazina. **Revista Brasileira de Nefrologia**, v. 40, p. 193-197, 2018.

CAPÍTULO VII

ESTUDO COMPARATIVO DA VETORIZAÇÃO ENTRE A DOXORRUBICINA LIVRE E EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS PH SENSÍVEIS PARA CÉLULAS MCF-7: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Mylene Teles de Lima¹;

<http://lattes.cnpq.br/6496835772307638>

Brenda da Silva Vilar Freitas²;

<http://lattes.cnpq.br/0295093637376026>

Carlos Renan Batista Tomaz³;

<http://lattes.cnpq.br/4375048938398331>

Daniel Sampaio Alves⁴;

<https://orcid.org/0009-0003-5307-5049>

Iasminy Macedo⁵;

<https://orcid.org/0000-0003-3216-2330>

Israele Fernandes Rodrigues⁶;

<http://lattes.cnpq.br/0536093345520906>

Jade Oliveira Brito Peixoto⁷;

<https://orcid.org/0009-0003-2231-1985>

José Mateus de Jesus Castro⁸;

<http://lattes.cnpq.br/5612054429200606>

Júlio César Silva⁹;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Luís Pereira-de-Morais¹⁰;

<https://orcid.org/0000-0001-6659-2502>

Maria Gabriely de Lima Silva¹¹;

<https://orcid.org/0000-0002-2835-2521>

Olivia Caroline Maia de Moura¹²;

<http://lattes.cnpq.br/3026050474109876>

Patrícia Pereira Tavares de Alcântara¹³;

<https://orcid.org/0000-0003-3337-4845>

Priscilla Ramos Freitas¹⁴;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Romário Matheus Conceição de Oliveira¹⁶;

<https://orcid.org/0009-0008-3547-1810>

Thaís Pereira Lopes¹⁷;

<https://orcid.org/0000-0002-1757-6685>

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira¹⁸.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

RESUMO: Introdução: A neoplasia mamária é uma das principais causas de óbito por câncer em mulheres, ocupando o segundo lugar no ranking mundial, sendo mais prevalente em mulheres acima de 55 anos. O tratamento convencional, não direcionado exclusivamente às células tumorais, resulta em efeitos colaterais como cardiotoxicidade e citotoxicidade de células saudáveis, dificultando a adesão e a eficácia da quimioterapia. Objetivo: Comparar estudos *in vitro* sobre a eficiência da doxorubicina livre em relação ao nanopartículas poliméricas pH sensíveis no direcionamento do fármaco para a linhagem celular MCF-7. Método: Foi realizada uma revisão de artigos experimentais encontrados nas bases de dados MEDLINE e PubMed, além de periódicos da Elsevier, Springer e Taylor & Francis. Os descritores utilizados foram “nanoparticle”, “polymer”, “breast cancer”, “doxorubicin” e “pH”, combinados por operadores booleanos. Resultados: Foram incluídos 12 artigos de estudo experimental para o comparativo. Os estudos apontaram redução significativa da viabilidade da linhagem MCF-7 mediada pela entrega direcionada das nanopartículas poliméricas pH sensíveis, quando comparado com a doxorubicina na sua forma livre. Conclusão: As nanopartículas poliméricas pH sensíveis, demonstraram biocompatibilidade e vetorização eficaz e capaz de evitar que tecidos e células saudáveis sejam afetadas, com base na liberação da doxorubicina apenas em pH específico (6,6) presente no microambiente tumoral, dessa forma evidenciando que o polímero na sua constituição e a sensibilidade ao pH melhoraram significativamente a atividade antitumoral *in vitro* da linhagem MCF-7, tornando objeto notável de estudos *in vivo* para confirmação dos resultados de ensaios *in vitro*.

PALAVRAS-CHAVE: Nanopartículas. Polímeros. Doxorubicina. Câncer de mama.

COMPARATIVE STUDY OF VECTORIZATION BETWEEN FREE DOXORUBICIN AND PH-SENSITIVE POLYMERIC NANOPARTICLES FOR MCF-7 CELLS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Introduction: Breast cancer is one of the main causes of death from cancer in women, ranking second in the world, and is more prevalent in women over 55. Conventional treatment, which does not exclusively target tumor cells, results in side effects such as cardiotoxicity and cytotoxicity of healthy cells, hindering adherence and the effectiveness of chemotherapy. Objective: To compare in vitro studies on the efficiency of free doxorubicin versus pH-sensitive polymeric nanoparticles in targeting the drug to the MCF-7 cell line. Method: A review was carried out of experimental articles found in the MEDLINE and PubMed databases, as well as journals from Elsevier, Springer and Taylor & Francis. The descriptors used were “nanoparticle”, “polymer”, “breast cancer”, “doxorubicin” and “pH”, combined by Boolean operators. Results: 12 experimental articles were included for comparison. The studies showed a significant reduction in the viability of the MCF-7 lineage mediated by the targeted delivery of pH-sensitive polymeric nanoparticles, when compared to doxorubicin in its free form. Conclusion: The pH-sensitive polymeric nanoparticles demonstrated biocompatibility and effective vectorization capable of preventing healthy tissues and cells from being affected, based on the release of doxorubicin only at a specific pH (6.6) present in the tumor microenvironment, thus showing that the polymer in its constitution and pH sensitivity significantly improved the in vitro antitumor activity of the MCF-7 lineage, making it a remarkable object of in vivo studies to confirm the results of in vitro tests.

KEY-WORDS: Nanoparticles. Polymers. Breast Cancer. Doxorubicin.

INTRODUÇÃO

A neoplasia mamária é destaque na saúde pública no Brasil e ocupa o ranking mundial do tipo de câncer que mais causa o óbito, caracterizado pela proliferação de células cancerígenas, sendo um tipo de câncer de prevalência em mulheres na faixa etária a partir dos 50 anos¹.

Essa proeminência decorre da incidência do câncer de mama (CM) em todo o mundo, que conforme a Global Cancer Observatory (Globocan), mediada pela International Agency for Research on Cancer (IARC) tem estimativa de 1,94 milhões de casos (taxa padronizada de 30 a 69 anos) para 2030², e pelo índice de mortalidade elevada, como uma das causas, a resistência aos antineoplásicos convencionais³. No Brasil, a incidência para o triênio 2022 a 2025 é, com taxa ajustada, 41,89 casos novos a cada 100 mil mulheres⁴.

Muito comumente a maioria das neoplasias mamárias são diagnosticadas em mulheres a partir dos 55 anos, sendo essas neoplasias categorizadas em sete subtipos: o carcinoma lobular (*in situ* ou invasivo), ductal (*in situ* ou invasivo), triplo negativo, inflamatório,

doença de paget da mama, angiossarcoma e tumor filoides ^{5,6}.

Dentre os principais sintomas se se destacam: nódulo geralmente indolor (presente em 90% dos casos), pele da mama avermelhada, que também pode apresentar excreção de líquido anormal pelas mamas, bem como a presença de nódulos, podendo ser localizados nas axilas ou no pescoço⁷.

A neoplasia mamária se origina de células cancerígenas que se multiplicam de forma disseminada⁸, podendo surgir impulsionada por fatores de risco como, estilismo, exposição a hormônios (estrogênio e andrógenos), tabagismo e outros que podem facilitar o surgimento do câncer de mama, bem como alterações nos genes BRCA 1 e 2, que são supressores do tumor, manifestados por meio do histórico familiar⁹.

O tratamento convencional é mediado por quimioterápicos, radioterapia, terapia hormonal e/ou cirurgia. As substâncias frequentemente usadas, reduzem a qualidade de vida das pacientes, resultando em problemas como a cardiotoxicidade e citotoxicidade de células, como na doxorubicina, uma antraciclinas frequentemente usada na quimioterapia¹⁰.

A doxorubicina (DOX), é um quimioterápico da classe das antraciclinas, seu mecanismo é baseado na inibição do DNA e RNA, bem como estresse oxidativo e morte celular. A inibição na síntese do DNA é promovida pela atuação do ativo na função da topoisomerase II, evitando que a fita de DNA seja formada com o material genético dessas células cancerígenas¹¹; o estresse oxidativo, é caracterizado pelo aumento de espécies reativas de oxigênio (ERO), promovendo o vazamento de cálcio e danos ao DNA. A morte celular pelo uso da DOX, possui três vias: apoptose, piroptose e ferroptose, atuando em genes e complexos relacionados com a morte celular¹².

Esses mecanismos não são direcionados apenas para células cancerígenas, ocasionando os efeitos adversos que facilitam o surgimento de doenças secundárias como as supracitadas, dessa forma, visando a redução desses efeitos, a nanotecnologia tem sido uma aliada na formulação de nanopartículas que promove o direcionamento do ativo para as células cancerígenas, cumulativamente, além da liberação controlada¹³.

As nanopartículas são carregadas por nanocarreadores, que possibilitam a penetração da substância nas células cancerígenas por meio de endocitose¹⁴. Os nanocarreadores são divididos em: (1) portadores vesiculares, (2) transportadores de micelas e (3) portadores de fase sólida, todos garantem que o ativo pelo qual são carreadores, seja protegido e direcionado para as células cancerígenas, evitando que problemas secundários apresentados pelo tratamento convencional, surjam¹⁵.

Dentre as nanopartículas (NPs) estudadas para desenvolvimento, se destacam as NPs poliméricas que fazem parte de grande interesse no âmbito da pesquisa de inovação de novos medicamentos antineoplásicos, visto que os polímeros são substâncias orgânicas, de baixo custo, biocompatível e não tóxica¹⁶, que garantem a entrega do medicamento assegurando a integridade do ativo para ser liberado no tecido tumoral. Essa liberação

do medicamento pode ocorrer por meio do sistema responsivo a estímulos¹⁷, como, por exemplo, a resposta das nanopartículas poliméricas pH sensíveis ao microambiente tumoral levemente ácido (pH 6,5 a 7,2) em comparação com o tecido saudável¹⁶.

Existem linhagens celulares alvo de pesquisas acerca de novos tratamentos para cada tipo de câncer. A MCF-7 é a denominação de uma linhagem celular criada a partir do adenocarcinoma mamário, geralmente cultivada e incubada para a pesquisa de novos tratamentos de neoplasias com origem hormonal (estrogênio e progesterona)¹⁸.

Dessa forma, o presente trabalho objetiva comparar os estudos *in vitro* com doxorrubicina livre e em nanopartículas poliméricas pH sensíveis na vetorização do fármaco para a linhagem celular MCF-7

MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa de revisão sistemática, com viés descritivo e de abordagem de cunho quantitativo. A coleta dos dados bibliográficos foi realizada no período de setembro e outubro de 2024, nas bases de dados Medline, Pubmed e nos periódicos Elsevier, Springer e Taylor e Francis. Na busca dos artigos, foi utilizada combinadamente os termos conforme a disponibilidade de busca a partir dos termos presentes no MeSH ou em seus correspondentes no DeCS: “nanoparticle”, “polymer”, “breast cancer”, “doxorubicin” e “pH”, relacionados entre si pelo operador booleano AND. As referências foram analisadas segundo os critérios de inclusão e exclusão.

As referências de textos completos de acesso livre ou limitado, no idioma inglês, publicados nos últimos 10 anos e que abordavam o tipo de estudo experimental foram incluídas na amostra. Estudos que abordaram a temática por outra óptica, textos incompletos, duplicados nas bases e anteriores aos últimos 10 anos, foram excluídos da seleção da literatura. O recorte temporal de 10 anos se tornou um critério com base em que os estudos com nanopartículas poliméricas pH Sensíveis, são relativamente novos porém com grandes avanços na última década.

RESULTADOS

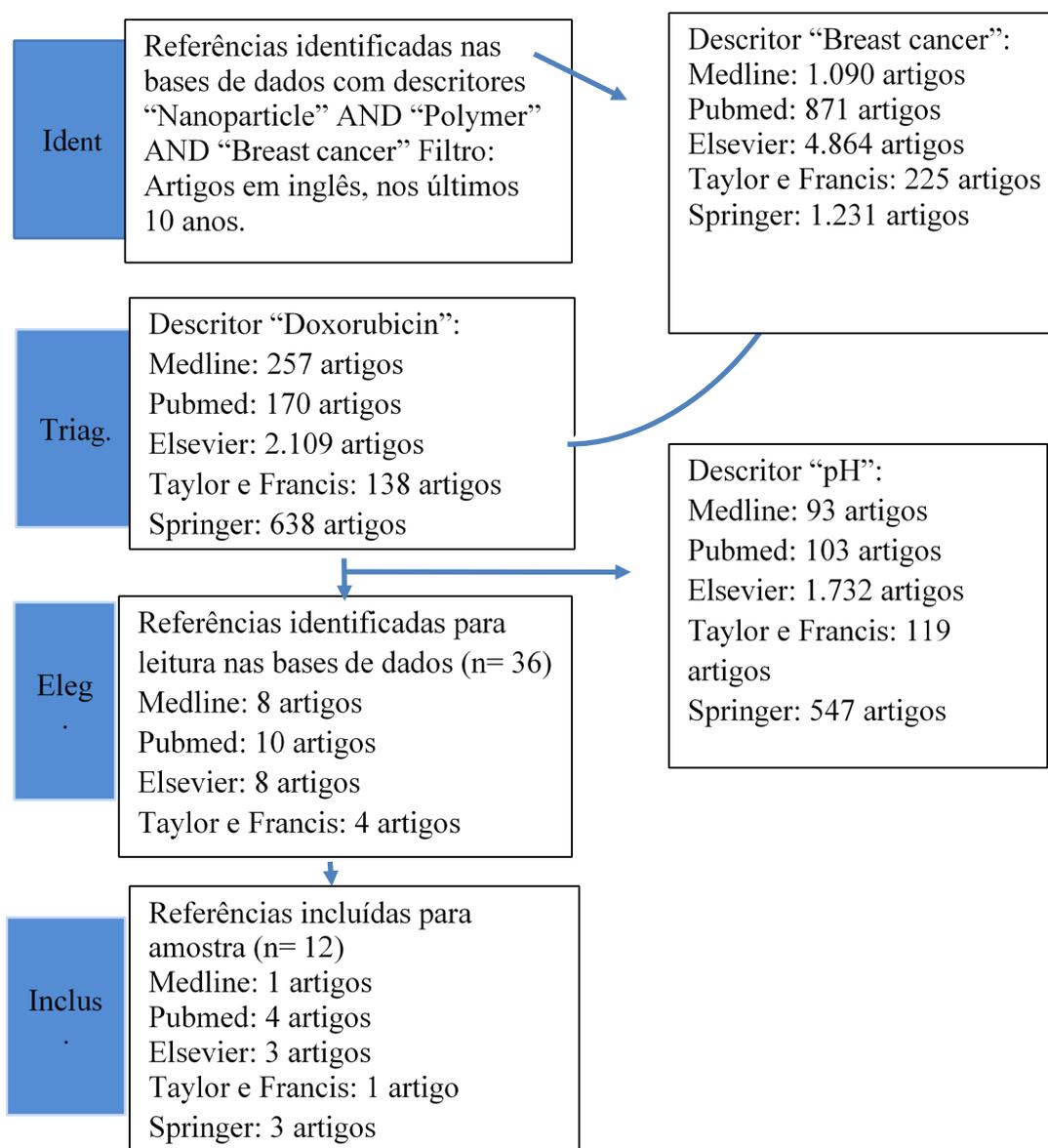
Nas bases de dados foram encontrados 8.281 artigos, após relacionar os descritores pelo operador booleano AND, foram encontrados 93 artigos na base MEDLINE, 103 na Pubmed, nos periódicos Elsevier, Taylor e Francis e Springer, respectivamente, 1.732, 119 e 547 artigos, respectivamente. Após a leitura das temáticas e resumos, foram selecionados 23 artigos para a análise dos resultados, 8 da MEDLINE, 10 do Pubmed, 8 da Elsevier, 4 do periódico Taylor e Francis e 6 do periódico Springer. Em seguida, após análise minuciosa, foram selecionados 12 artigos que seguiam os critérios de inclusão e exclusão como demonstrado na tabela 1, a seguir, e que abordaram a temática para o referencial teórico como exposto na tabela 2.

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão para referencial teórico.

Inclusão	Exclusão
Acesso livre ou limitado	Temática abordada por outra óptica
Idioma inglês	Textos incompletos
Publicados nos últimos 10 anos	Duplicados nas bases de dados
Estudo experimental	Outros tipos de estudo
Estudos <i>in vitro</i>	Anteriores aos últimos 10 anos

Fonte: Próprio autor, 2024.

Tabela 2. Fluxograma das referências para amostra.



Fonte: Próprio autor, 2024.

Tabela 3. Características gerais dos artigos.

TÍTULO	AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Doxorubicin-loaded polymeric nanoparticles containing ketoester-based block and cholesterol moiety as specific vehicles to fight estrogen-dependent breast cancer	Paweł Misiaik; Katarzyna Niemirówicz-Laskowska; Karolina H. Markiewicz et al (2023)	Estudo experimental	Apresentar a citotoxicidade, biocompatibilidade de NPs poliméricas carregadas com doxorubicina e consistindo colesterol na sua nanoestrutura, bem como seus efeitos direcionados para a linhagem MCF-7 dependente ou independente de estrogênio.	A linhagem MCF-7 estudada pelos autores, foi focado na neoplasia mamária dependente de estrogênio, dessa forma, as nanopartículas poliméricas carregadas com o fármaco (DOX), puderam causar a depleção das células em até 5%, mesmo que houvesse alterações químicas entre as NPs. A redução da viabilidade foi 16 vezes maior do que nas células tratadas com a doxorubicina livre.
Biodegradable PEG-PCL Nanoparticles for Co-delivery of MUC1 Inhibitor and Doxorubicin for the Confinement of Triple-Negative Breast Cancer	Akanksha Behl; Subhash Solanki; Shrawan K. Paswan et al (2022)	Estudo experimental	A pesquisa relata a abordagem sinérgica de aprisionamento combinado do quimioterápico (DOX) e um peptídeo anticâncer (inibidor de MUC1) encapsulado em um copolímero de PEG-PCL dibloco, direcionado para o modelo de células do câncer triplo negativo (MDA-MB-231) e MCF-7.	O sinergismo da doxorubicina com o peptídeo anticâncer, em nanopartículas, foi responsável pelo melhor resultado de redução de viabilidade, para aproximadamente 20% da cultura. A liberação da DOX no microambiente tumoral além de direcionada, foi sustentada baseado nos seus resultados, apresentando uma liberação por até 60 dias, atividade mediada pelo copolímero PEG-PCL.
Multifunctional PLGA nanoparticles combining transferrin-targetability and pH-stimuli sensitivity enhanced doxorubicin intracellular delivery and <i>in vitro</i> anti-neoplastic activity in MDR tumor cells.	Laís E. Schreen; Daniele Rubert Nogueira-Librelotto; Daniela Mathes et al (2021)	Estudo experimental	Demonstrar o estudo de NPs conjugadas com Tf não direcionadas e ao fármaco livre, com o objetivo de evidenciar o papel substancial do encapsulamento de DOX no poloxâmero modificada sensível ao pH, em células NCI/ADR-RES e em comparação com MCF-7.	A pesquisa dos efeitos de NPs poliméricas (PLGA) conjugadas com transferrina, e carregada de doxorubicina, resultou em uma redução satisfatória da viabilidade das linhagens estudadas pelos pesquisadores; na linhagem MCF-7 a redução da viabilidade foi de 100% para aproximadamente 25% da colônia no meio de cultura.

Targeted doxorubicin delivery and release within breast cancer environment using PEGylated chitosan nanoparticles labeled with monoclonal antibodies	Omar Helmi; Fatma Elshishiny; Wael Mamdouh (2021)	Estudo experimental	O estudo realizou experimentos para aplicar um nanocarreador de quitosana PEGilada polimérica com funcionalização de mAbs, como um novo sistema terapêutico para liberação seletiva da DOX aprisionada.	As nanopartículas em pH 7,4, liberaram cerca de 14% do fármaco, favorecendo a interpretação de que em pH sanguíneo normal, a estabilidade do nanossistema é compatível, reduzindo nesse caso o encaminhamento do fármaco para células saudáveis e aos eritrócitos, garantindo a hemocompatibilidade das NPs.
pH-responsive high stability polymeric nanoparticles for targeted delivery of anticancer therapeutics	L. Palanikumar; Sumaya Al-Hosani; Mona Kalmouni (2020)	Estudo experimental	Os experimentos foram realizados com NPs híbridos que consistem em um núcleo de ácido polilático-co-glicólico (PLGA) 'envolto' numa casca de albumina de soro bovino, reticulada funcionalizada com o peptídeo de membrana racional acionado por acidez, na linhagem MCF-7.	O estudo gerou dados com relação a estabilidade da NPs no que confere a adsorção de proteínas séricas, que quando instável, forma uma coroa protetiva, sendo característico e causando agregação. As nanopartículas contendo a camada BSA previne a formação dessa coroa, o que é um resultado satisfatório referente a estabilidade.
Chitosan-Raloxifene nanoparticle containing doxorubicin as a new double-effect targeting vehicle for breast cancer therapy	Zohreh Mohammadi; Fatemeh Yazdi Samadi; Soheila Rahmani et al (2020)	Estudo experimental	Evidenciar o melhor direcionamento de medicamentos anticancerígenos, mediados por nanopartículas de quitosana conjugada com raloxifeno, carregado de DOX em células da linhagem MCF-7	Apesar das nanopartículas serem, na literatura, um futuro tratamento promissor, nesse estudo a DOX livre obteve melhores resultados de redução de viabilidade de MCF-7, do que NPs de quitosana conjugado com raloxifeno e carregado de DOX.
CD-340 functionalized doxorubicin-loaded nanoparticle induces apoptosis and reduces tumor volume along with drug-related cardiotoxicity in mice	Laboni Mondal; Biswajit Mukherjee; Kaushik Das (2019)	Estudo experimental	Com o objetivo de projetar NPs de PLGA, conjugadas com o anticorpo CD-340 e carregado com doxorubicina, para a administração em células do câncer de mama.	Dados relevantes foram apurados nos experimentos, a DOX livre conseguiu inibir 50% das células MCF-7 incubadas, na dose de 0.065 µg/ml, sendo a dose mais alta para IC50. A fim de comparação a DOX em NP inibiu o crescimento de 50% na dose de 0.04 µg/ml, seguido de 0.031 µg/ml de dose de NP DOX Ab.

<p>Co-delivery of DOX and PDTC by pH-sensitive nanoparticles to overcome multi-drug resistance in breast cancer</p>	<p>Xu Cheng 1, Dapeng Li 1, Min Sun 1 et al (2019)</p>	<p>Estudo experimental</p>	<p>Evidenciar a utilização <i>in vitro</i> de nanopartículas poliméricas pH sensíveis com o copolímero de poli, na co-entrega de DOX e o quimiossensibilizador PCTD, visando a inibição do crescimento celular e a acumulação de DOX no microambiente tumoral.</p>	<p>Os cientistas obtiveram dados satisfatórios com relação ao efeito inibitório, de nanopartículas contendo o quimiossensibilizador PCTD, resultando em inibição maior do que as NPs-DOX e DOX livre, justificando a escolha da síntese de nanopartículas contendo o quimiossensibilizador.</p>
<p>pH-sensitive polymeric nanoparticles of mPEG-PLGA-PGlu with hybrid core for simultaneous encapsulation of curcumin and doxorubicin to kill the heterogeneous tumour cells in breast cancer</p>	<p>Jian-Dong Yuan; De-Li ZhuGe; Meng-Qi Tong et al (2018)</p>	<p>Estudo experimental</p>	<p>O estudo visa desenvolver uma nanopartícula dupla carregada com fármaco sensível ao pH, usando o polímero mPEG-PLGA-PGlu, direcionada para células do câncer de mama e outras células tumorais diferenciadas.</p>	<p>A sensibilidade ao pH das NPs-DOX-(curcumina) CUR, favoreceram a liberação de 85% de doxorubicina e 80% de curcumina, após 6 horas em pH 5,0, que possui uma diferença no pH 7,4, apresentando um perfil de liberação mais lenta, resultando em 22% para DOX e 50% de CUR.</p>
<p>Chitosan-Dextran sulfate coated doxorubicin loaded PLGA-PVA-nanoparticles caused apoptosis in doxorubicin resistance breast cancer cells through induction of DNA damage</p>	<p>Sumit Sidharth 1, Anamada Nayak 1, Deepika Nayak 1, et al (2017)</p>	<p>Estudo experimental</p>	<p>Analisar a eficácia, a resistência e a toxicidade da DOX encapsulada em nanopartículas de quitosana-dextrana sulfato e PLGA-PVA.</p>	<p>Os autores evidenciaram as NPs de PLGA-PVA carregada com DOX e as que são revestidas com CS-DS, com potencial efeito de redução da viabilidade de células cancerígenas das linhagens MCF-7 e MDA-MB 231 e a MCF-7 resistente a DOX. Tanto na viabilidade, no superenrolamento da topoisomerase e na migração de células, as NPs PLGA-PVA carregadas com DOX e revestida com CS-DS, obtiveram melhores e maiores resultados nos parâmetros investigados.</p>

<p>Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles functionalized with a pH-responsive amphiphile improved the <i>in vitro</i> antineoplastic effects of doxorubicin</p>	<p>Daniele R. Nogueira-Librelo^{a,b,*}, Laís E. Scheerena^{a,b}, M. Pilar Vinar-del c et al (2016)</p>	<p>Estudo experimental</p>	<p>Avaliar a atividade antiproliferativa <i>in vitro</i> de drogas encapsuladas e não encapsuladas, além da viabilidade do uso de NPs de quitosana sensível a acidez tumoral em modelos de células tumorais MCF-7 e HeLa.</p>	<p>Conforme os dados obtidos pelos estudos de nanopartículas de quitosana com doxorubicina (CS-NPs-DOX) encapsulada, NPs peguadas ou com poloxâmico no modelo da linhagem celular MCF-7, as CS-NPs-DOX apresentaram maior atividade antiproliferativa, do que as POLO-X-NPs-DOX e PEG-NPs-DOX. Conforme as concentrações aumentaram para 10µg/ml, a viabilidade celular foi reduzida sistematicamente no período de incubação de 24h.</p>
<p>Multifunctional ATRP based pH Responsive Polymeric Nanoparticles for Improved Doxorubicin Chemotherapy in Breast Cancer by Proton Sponge Effect/Endo-Lysosomal Escape</p>	<p>Shantanu V. Lale, a,b Arun Kumar, a,b Farhat Naz et al. (2015)</p>	<p>Estudo experimental</p>	<p>Evidenciar a partir dos experimentos, a utilização de um nanossistema polimérico contendo múltiplas cadeias de polietileno-glicol, carregada com doxorubicina e pH sensíveis, na linhagem MCF-7 e L929</p>	<p>A liberação da DOX foi maior em células encubadas em pH ácido, imitando a acidez dos endossomos (5,0), do que em pH extracelular (7,4), tendo como resultado após 72 horas de incubação, a liberação de 77% da doxorubicina de NPs poliméricas conjugadas, sendo significativamente superior ao resultado de 25% de liberação do fármaco em pH 7,4.</p>

DISCUSSÃO

A neoplasia mamária, é um problema mundial de saúde pública no Brasil e no mundo, acometendo principalmente mulheres a partir dos 50 anos (OPAS)¹. Os antineoplásicos convencionais utilizados na quimioterapia, geram bastantes efeitos adversos, dificultando o tratamento, podendo resultar em células cancerígenas resistentes aos antitumorais (Eralp et al)¹⁰. Nesse sentido, estudos estão sendo realizados, de novas formas de medicamentos visando a otimização do tratamento, avaliando sistemas como nanopartículas sensíveis ao pH, podendo ser desenvolvidas com base em polímeros de origem natural, sintéticos, dentre outras formas de constituição.

Partindo desse pressuposto, estudiosos (Nogueira et al)¹⁶ evidenciaram o potencial de nanopartículas de quitosana-tripolifosfato pH sensíveis, no efeito antineoplásico *in vitro* da doxorubicina na linhagem MCF-7. Apesar de promissor, desafios são encontrados no desenvolvimento dessas nanopartículas, considerando as cargas dos seus constituintes,

em questão a DOX e o polímero quitosana, os quais são catiônicos, ou seja, apresentam cargas positivas, dessa forma, para alcançar a estabilidade desse sistema coloidal, os pesquisadores utilizaram a substância tripolifosfato poliânion pentassódico (TPP), para formar complexação iônica. O TPP atua como um sequestrador de íons que estabelece as NPs por meio de interações eletrostáticas

Em contrapartida, Siddharth et al¹⁹ em outro estudo a fim de alcançar o equilíbrio entre duas cargas catiônicas em nanopartículas poliméricas de Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)-Poli (álcool vinílico) (PLGA-PVA), carregado de doxorubicina e revestida de quitosana-dextrana (CS-DS), utilizou na nanoformulação o sulfato de dextrana para mascarar a carga positiva do fármaco e do polímero CS nas NPs.

A estabilidade é um dos maiores desafios no desenvolvimento de produtos em escala nanométrica, a própria adsorção, ou seja impregnação de moléculas ativas no desenvolvimento, pode originar uma instabilidade de um sistema coloidal. Os dados de estabilidade (avaliados em potencial zeta, sendo a medida de carga elétrica das partículas em um sistema coloidal) adquiridos por Nogueira et al¹⁶ das experiências com nanopartículas de quitosana carregadas com DOX, peguilhadas com polietilenoglicol (PEG) e as que acompanham um poloxâmero, obtiveram resultados insatisfatórios de potencial zeta (ZP), com valores negativos (-3,3 a -6,3 mV e -3,57 a -6,76) estabelecido através do tempo inicial a 24°C e 37°C. As nanopartículas se agregaram muito rapidamente, assim que dispersas no meio de cultura apresentaram uma redução da repulsão entre elas tornando indicativo da instabilidade do nanossistema, isso podendo ser associado ao ZP próximo da neutralidade que caracteriza uma NP com baixa carga superficial.

Nos estudos desenvolvidos por Siddharth et al¹⁹, os testes de estabilidade de nanopartículas de PLGA-PVA carregadas com DOX e revestidas de CS-DS, foram satisfatórios com relação ao ZP, apresentando ZP= +2,98 ±0,32 mV. Dessa forma, as NPs desenvolvidas neste estudo, obtiveram alto grau de estabilidade, não ocorrendo nenhuma agregação ou precipitação, sendo as NPs carregadas de DOX e revestidas de quitosana-dextrana as mais estáveis, mesmo após 120 dias de armazenamento.

Portanto, dentre as nanopartículas resultantes dos experimentos, o sistema coloidal PLGA-PVA carregadas com DOX e revestidas de CS-DS desenvolvido por Siddharth et al¹⁹, apresentou maior estabilidade do que as DOX-CS-NPs, PEG-DOX-CS-NPs e Polox-DOX-CS-NPs preparadas em outro estudo experimental por Nogueira et al¹⁶, isso pode ser resultado como mencionado, da diferença do potencial zeta das nanopartículas de cada experimento, quanto mais próximo da neutralidade for o ZP, menor carga superficial a NP apresenta, favorecendo a atração do nanossistema com os constituintes do meio.

O IC50 é um parâmetro importante para detectar quanto de uma substância consegue inibir 50% do crescimento de células, bactérias ou do que está sendo pesquisado, dessa forma, quanto menor o IC50, melhor a substância é. Nos estudos de Mondal et al²¹ demonstraram que o IC50 menor foi alcançado com a NP carregada de DOX e que continha

o anticorpo Anti-HER2 (Ab), na concentração de 0.031 µg/ml de dose, seguida de 0.04 µg/ml para DOX em NP, e de 0.065 µg/ml para DOX livre, ocupando o lugar de dose mais alta para o IC50.

As concentrações inibitórias de 50% das células MCF-7 mediadas pela DOX livre seguida dos nanossistemas DOX + Pirrolidini-neditiocarbamato (PDTC), DOX-NPs e DOX-PDTC-NPs por Cheng et al²⁰ e DOX-CS-NPs, PEG-DOX-CS-NPs e Polox-DOX-CS-NPs por Nogueira et al¹⁶ com sistemas responsivos ao pH estão descritas na tabela 4.

Tabela 4. Valores de IC50 de sistemas responsivos ao pH para a linhagem MCF-7.

Valores de IC50	
Responsivas ao pH	IC50 (µg/ml)
DOX livre	11,57 ± 2,51
DOX-CS-NPs	1,61 ± 3,47
PEG-DOX-CS-NPs	1,79 ± 2,56
Polox-DOX-CS-NPs	1,87 ± 1,25
DOX livre	4,03 ± 0,01
DOX + PDTC	3,9 ± 0,03
DOX-NPs	5,99 ± 0,02
DOX-PDTC-NPs	5,65 ± 0,01

Fonte: Próprio autor, 2024.

De fato, o estudo de Cheng et al²⁰ demonstrou um índice inibitório de 50% do crescimento celular menor do que no nanossistema em nanopartículas, isso ocorre pois no seu estudo foi utilizado a linhagem celular MCF-7 muito sensível a doxorrubicina livre e a linhagem MCF-7-ADR resistente a doxorrubicina, obtendo melhores valores pela DOX livre.

As nanopartículas pH sensíveis apresentadas por Nogueira et al¹⁶ e Cheng et al²⁰, diferente da DOX nano formulada e das NPs PLGA-PVA sem um agente sensível ao pH apresentada em outro experimento por Siddharth et al¹⁹, são mais promissoras no que se refere ao efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR), de acumulação no microambiente tumoral, com relação ao pH, concentração e o tempo de incubação. Sendo que, concentrações menores do fármaco carregado por nanocarreadores modificados são eficientes para inibir a viabilidade das células da linhagem MCF-7 no meio de cultura para 50%.

Os experimentos realizados em outra avaliação por Palanikumar et al²², demonstraram os efeitos das NPs em células tumorais MCF-7, sob efeito de ATRAM um peptídeo de membrana responsivo ao estímulo pH, favorecendo a citotoxicidade e indução de apoptose. Cerca de 74 ± 2% das células, sofreram apoptose precoce em condições de pH 6,5, numa concentração de 0,5 µg/mL de doxor-ubicina-trifenilfosfina (DOX-TTP), por um período de 12h, com nanopartículas contendo ATRAM-BSA-PLGA na sua estrutura. A efeito

comparativo, as NPs sintetizadas sem o ATRAM não foram tóxicas para a linhagem MCF-7, sendo indicativo que a presença do sensibilizador, como também utilizado por outros autores, é uma alternativa a ser aprofundada para direcionamento e liberação apenas no microambiente tumoral.

A sensibilidade ao estímulo pH ácido de nanopartículas, resulta em liberação do fármaco exponencialmente quando comparado ao pH 7,4, da mesma forma que foi evidenciado a apoptose de células MCF-7 mediada pela liberação de DOX-TPP por Palanikumar et al²², em outro estudo por Yuan et al²³, a doxorubicina foi conjugada com a curcumina (DOX-CUR), para avaliar a capacidade de liberação da DOX e CUR com relação ao pH. A liberação da DOX em pH que imita o fisiológico (7,4), foi de 22% e 50% para CUR, em torno de 6 horas, em pH 5,0 a doxorubicina e curcumina foram liberadas eficazmente, alcançando 85% e 80% nas células, respectivamente, relacionando mais uma vez as nanopartículas poliméricas pH sensíveis com a efetividade de entrega e liberação responsiva ao estímulo pH.

Lale et al²⁴ demonstrou a liberação de doxorubicina com relação ao pH, muito semelhante aos resultados de Yuan et al²³, o conjugado de polímero-doxorubicina com a ligação de hidrazona que torna a nanopartícula sensível ao pH, apresentou uma liberação de 89% em resposta ao ácido e 29% em pH fisiológico. Essas porcentagens evidenciam que muito pouco da doxorubicina se direciona para tecidos, eritrócitos ou células saudáveis quando em nanopartículas.

As NPs responsivas a estímulos, como ao pH, foi responsável pela maior porcentagem de liberação da DOX, confirmando que NPs poliméricas pH sensíveis, melhora a internalização do fármaco na linhagem MCF-7, e seus componentes auxiliam no direcionamento do fármaco para o microambiente tumoral, protege o sistema da ação da bomba de efluxo, podendo ainda ser um redutor em estudos in vivo, dos efeitos conhecidos pelo tratamento com o antineoplásico doxorubicina.

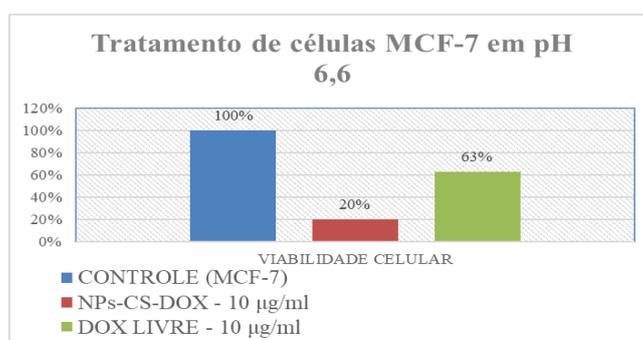
Em outro estudo, Cheng et al²⁰ evidenciou que nanopartículas poliméricas pH sensíveis, além de reduzir a viabilidade celular para um número menor em comparação com as não modificadas, ainda demonstrou de que forma o pH interfere na liberação do fármaco em um ensaio *in vitro* com a acidez esperada de um microambiente tumoral. As NPs adicionadas em meio ácido (pH 5,0) obtiveram melhores e rápidos resultados de liberação do fármaco, chegando a 73,19% para NPs de DOX e 69,6% para NPs de PDTC no período de 24h. O sistema coloidal se torna desfeito a partir da chegada ao pH levemente ácido, promovido pela hidrólise de ligações orto éster (presente no agente que promove a sensibilização das NPs), resultando na degradação e rápida liberação do fármaco.

Além da liberação da DOX, outro parâmetro foi investigado por Schreen et al²⁵ a retenção intracelular nos experimentos com as NPs-PLGA sem fármaco, DOX-PLGA-NPs e Tf-DOX-PLGA-NPs, todas sensíveis ao pH. A retenção intracelular foi maior na nanopartícula que continha na sua nanoformulação a proteína transferrina (Tf), esse resultado se dá

pelo fato de que células em fase de divisão como as células tumorais, possuem uma alta expressão de receptores de transferrina (TfR), dessa forma, a NP contendo Tf, mais facilmente tem acesso às células cancerígenas da linhagem MCF-7, gerando uma alta retenção devido à afinidade do conjugado Tf com o seu receptor.

Nos estudos de Nogueira et al¹⁶, a viabilidade celular em pH fisiológico 7,4, teve a sua redução com relação ao tempo e concentração das NPs no meio de cultura, sendo as diluições 0,1 µg/ml, 1µg/ml, 2,5µg/ml e 10µg/ml. A redução da viabilidade celular foi maior na concentração de 10µg/ml em 24h no pH 6,6 (gráfico 1), obtendo o melhor resultado com as NPS-CS-DOX. Tanto em 24 horas de incubação e 48h, as nanopartículas de quitosana carregadas com doxorubicina apresentou a maior redução das células MCF-7 em meio de cultura.

Gráfico 1. Atividade antiproliferativa NP-CS-DOX pH sensível e DOX livre em 24 horas.



Fonte: Próprio autor, 2024.

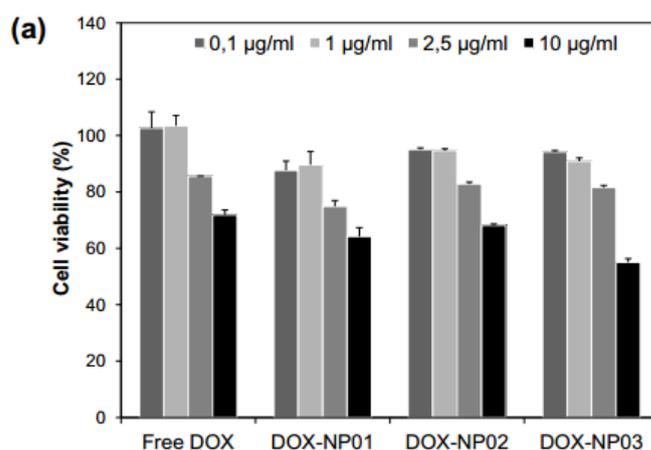
A atividade antiproliferativa foi testada por alguns autores em modelos de linhagem celular não tumoral como 3T3 (fibroblastos albinos suíços murinos) por Nogueira et al¹⁶, Siddharth et al¹⁹ em células MCF-10A (células epiteliais mamárias normais) e Lale et al²⁴ e Helmi et al²⁶ em células L929 (linhagem celular de fibroblasto de camundongo não cancerosa) para analisar se as NPs poliméricas atuariam reduzindo a viabilidade de células saudáveis, sendo seletivo para células tumorais.

Segundo os resultados dos experimentos de Nogueira et al¹⁶, a linhagem celular 3T3, manteve a sua viabilidade acima de 60% no meio contendo as NPs carregadas com doxorubicina (figura 1), ensaio feito a partir da técnica MTT, usada para avaliar. Por outro lado, nos estudos de Siddharth et al¹⁹, com outro modelo de células normais as NPs de PLGA-PVA carregado com DOX e revestido de CS-DS, afetaram minimamente o modelo de células não cancerosas utilizadas, MCF-10A. Outro ensaio utilizando de uma linhagem diferente por Lale et al²⁴, também não cancerosa, apresentou a biocompatibilidade com células normais no modelo da linhagem L929, onde as nanopartículas de polímero pentablock mantiveram a viabilidade acima de 90% numa concentração máxima de 2mg/ml.

Resultados satisfatórios foram demonstrados por Helmi et al²⁶ com relação à seletividade nas células L929, obtendo menor efeito citotóxico das nanopartículas contendo anticorpo monoclonal, isso se explica pela ausência de receptores como o HER2 nas células normais, presente apenas nas células tumorais. O modelo de células normais L929 do estudo de Lale et al²⁴ não captaram as NPs pelo mesmo motivo do que foi demonstrado por Helmi et al²⁶, marcado pela ausência de receptor HER2 e ainda o receptor de folato, mantendo a seletividade da apoptose em células apenas cancerígenas.

Dessa forma, as NPs e seus constituintes para a entrega de doxorubicina, são de suma importância na entrega do fármaco seletivamente para as células tumorais, comprovado pelos autores.

Figura 1. Citotoxicidade de concentrações variadas de CS-NPs e droga livre: droga livre e CS-NPs carregados com DOX em células 3T3 por ensaio MTT.



Fonte: Nogueira et al, 2016

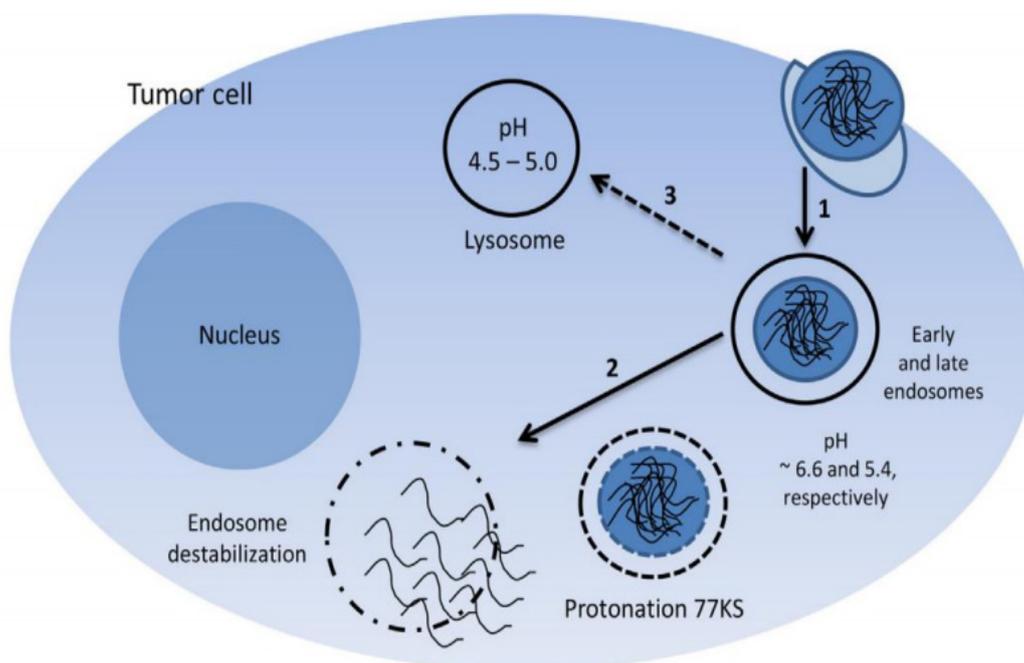
A característica de NPs pH sensíveis, apenas é possível ao ser adicionada uma substância que as torne sensível, como por exemplo, o surfactante a base de lisina (77KS) nas nanoformulações por Nogueira et al¹⁶ ou o copolímero poli (orto éster amidas) utilizado no experimento por Cheng et al²⁰, no desenvolvimento de NPs que são sensíveis ao pH, além da adição de um agente quimiossensibilizador o PDTC. A viabilidade celular foi reduzida para apenas 80% nas culturas em que foram adicionados a DOX livre ou NPs carregadas apenas de doxorubicina, já as que tinham na sua estrutura o quimiossensibilizador PDTC e o copolímero pH sensível, resultaram numa redução da viabilidade para 31,88% e 40,8% para DOX+PDTC e NPS-DOX-PDTC, respectivamente, concluindo então que um sistema coloidal que contém o PDTC, é mais citotóxico do que o fármaco livre ou em nanopartícula, apresentando um sinergismo no efeito antineoplásico.

Em outros experimentos com NPs, a adição de um surfactante é necessária para torná-las sensíveis ao estímulo pH, enquanto Behl et al²⁷, utilizou da própria natureza do

copolímero PEG-PCL foi utilizada para realizar a liberação do fármaco (DOX) juntamente com o peptídeo anticancerígeno, da qual ao adentrar um ambiente ácido, como o microambiente tumoral (pH 5,5), o copolímero PEG-PCL sofre o processo de hidrólise das ligações ésteres, dessa forma, conforme o pH fica mais ácido (até um limite), a liberação dos seus componentes se torna melhor.

Para quantificar a atividade lítica das NPs nos ensaios de Nogueira et al¹⁶, na ausência e na presença do surfactante, utilizou do método comparativo da desestabilização das NPs (Figura 2) no ensaio contendo o pH do meio extracelular (pH 7.4) e pH do microambiente tumoral (5,4 e 6,6).

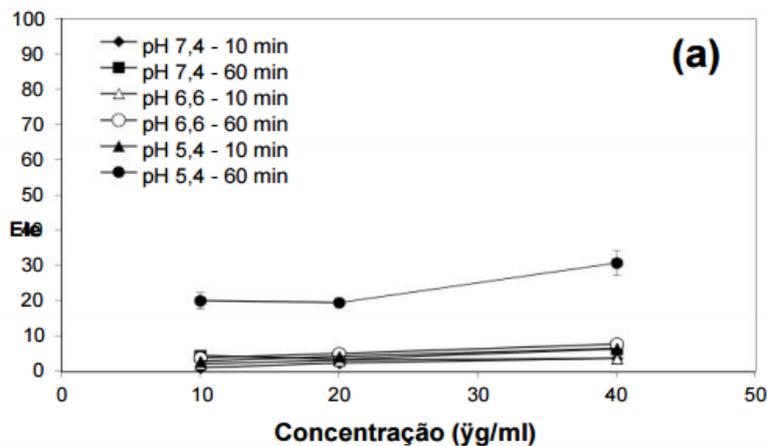
Figura 2. Representação esquemática de um mecanismo proposto para a captação celular e liberação de drogas de CS-NPs responsivos ao pH.



Fonte: Nogueira et al, 2019.

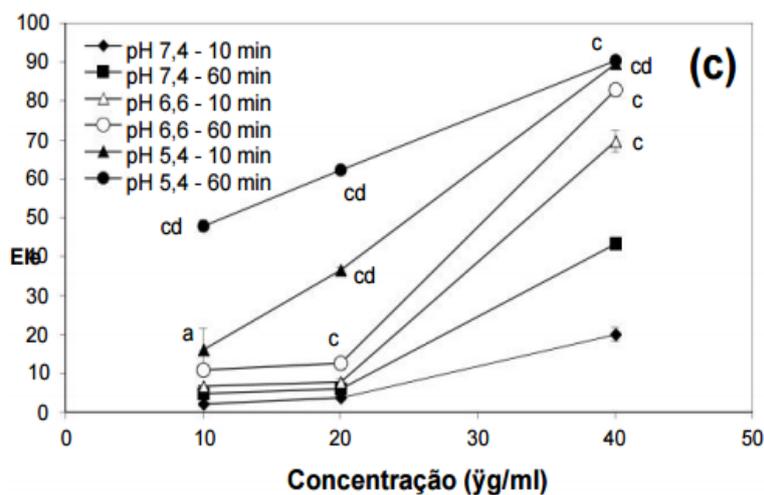
No pH endossômico, imitando o microambiente tumoral (5,4 e 6,6), foram obtidos por Nogueira et al¹⁶ resultados baixos de hemólise no ensaio ausente do surfactante 77KS (figura 3) e por outro lado o sistema com PEG-DOX-CS-NPs com um alto índice de hemólise, apresentado na figura 4, com o máximo de hemólise em pH 5,4 em 60 minutos na concentração de 40µg/ml. Esse teste pôde especificar a eficácia de nanopartículas contendo o surfactante 77KS independentemente de serem carregados ou não com o fármaco, de causar hemólise em pH ácido, favorecendo a interpretação do potencial dos nanossistemas de serem liberados apenas no meio intracelular de células tumorais.

Figura 3. Comportamento membranolítico responsivo ao pH de DOX-CS-NPs sem 77KS



Fonte: Nogueira et al, 2019.

Figura 4. Comportamento membranolítico responsivo ao pH de PEG-DOX-CS-NPs com 77KS



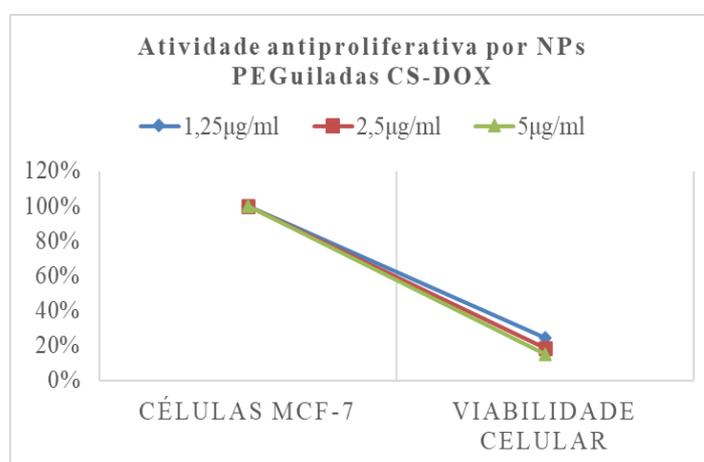
Fonte: Nogueira et al, 2019.

Os estudos com nanopartículas poliméricas pH sensíveis, apontaram uma alta segurança no que se confere a hemocompatibilidade, os testes realizados se basearam em analisar a liberação ou o rompimento da matriz polimérica, mediado pela diferença do pH do microambiente tumoral. Em um estudo experimental de Helmi et al²⁶, foi apurado que 14% da doxorubicina foi liberado em pH 7,4, imitando as condições fisiológicas normais, já em pH 6,6, a liberação do fármaco totalizou 45% em cerca de 3h, favorecendo a compreensão de que os nanossistemas sensíveis ao pH, garantem uma alta hemocompatibilidade, eficácia na entrega, bem como a durabilidade no tempo de liberação, contendo um polímero na nanoestrutura.

Certamente, apesar das concordâncias e discordâncias, todos os autores estudados possuem em comum o objetivo de alternativas para reduzir efeitos maléficos da DOX relacionado com a dose. A doxorubicina se trata de um antineoplásico que age de forma inespecífica, gerando efeitos adversos nas portadoras de neoplasias mamárias. Em um estudo de direcionamento desse fármaco mediado por nanopartículas poliméricas, Misiak et al²⁸ apurou resultados satisfatórios ao comparar a redução da viabilidade de células da linhagem MCF-7 dependente de estrogênio, de forma que em todas as nanopartículas desenvolvidas e carregadas com o fármaco, as células obtiveram depleção de até 5%, que segundo o autor, é 16 vezes maior do que a capacidade da doxorubicina incubada de forma livre.

Resultados semelhantes foram evidenciados por Helmi et al²⁶, demonstrando taxas de viabilidade baixas na linhagem MCF-7 nas células incubadas com nanopartículas PEGuiladas CS-DOX (gráfico 2) e com relação a DOX livre, a concentração de 5yg/ml conseguiu reduzir pouco mais de 30% da linhagem, já com o fármaco carregado pela nanopartícula, reduziu a viabilidade para aproximadamente 15%, sendo o melhor resultado também na concentração de 5yg/ml, sugerindo dessa forma, que a entrega do fármaco às células por meio de um nanossistema característico, melhora a cinética do fármaco e direcionamento para as células tumorais.

Gráfico 2. Atividade antiproliferativa por NPs PEGuiladas CS-DOX



Fonte: Próprio autor, 2024

Curiosamente, Mohammadi et al²⁹, obteve resultados diferentes do esperado com testes de NPs poliméricas carregado de DOX, ao contrário dos resultados de um estudo similar de Nogueira et al¹⁶, nestes experimentos os autores evidenciaram que os efeitos da doxorubicina livre sob a viabilidade celular de MCF-7 foi muito reduzida na aplicação com DOX livre quando comparado com a DOX em NPs Raloxifeno/Quitossana (RC). Segundo os autores, essa discrepância significativa, se dá pela interação química do raloxifeno com

o polímero quitosana, causando a indisponibilidade das partes bioativas da doxorrubicina, que dessa forma diminui os seus efeitos.

Na tabela (5) está exposto os resultados mais significativos com relação a redução da viabilidade mediada pela doxorrubicina livre e por nanopartículas poliméricas pH sensíveis conjugados com constituintes diferentes, resultando em uma variação do parâmetro, sendo um marco as NPs de CS-DOX-Anti HER2 desenvolvidas por Helmi et al²⁶, pela presença de anti-HER2 nas suas nanoformulações, visto que as células tumorais apresentam o receptor HER2, assim mantendo a seletividade da entrega para células MCF-7.

Tabela 5. Potencial redução da viabilidade em pH levemente ácido.

Autores	Atividade antiproliferativa	Concentração - h	Nanossistemas/DOX livre
Helmi (2021)	Viabilidade reduzida para aprox. 1,80%	5µg/ml - 24h	CS-NP-DOX-Anti HER2
Helmi (2021)	Viabilidade reduzida para aprox. 30%	5µg/ml - 24h	DOX livre
Schreen (2021)	Viabilidade reduzida para aprox. 12%	50µg/ml - 72h	NP Tf-DOX-PLGA
Schreen (2021)	Viabilidade reduzida para aprox. 25%	50µg/ml - 72h	DOX livre
Palanikumar (2020)	Viabilidade reduzida para aprox. 15%	2µg/ml - 24h	NPs BSA-PLGA-DOX-TPP
Palanikumar (2020)	Viabilidade reduzida para aprox. 29%	2µg/ml - 24h	DOX livre
Nogueira (2016)	Viabilidade reduzida para 20%	10µg/ml - 24h	CS-NPs-DOX
Nogueira (2016)	Viabilidade reduzida para aprox. 63%	10µg/ml - 24h	DOX livre
Cheng (2019)	Viabilidade reduzida para 24,65%	16µg/ml (DOX) 0,8µg/ml (PDTTC) - 24h	NP DOX-PDTC
Cheng (2019)	Viabilidade reduzida para 25,83%	16µg/ml - 24h	DOX livre

Fonte: Próprio autor, 2024.

CONCLUSÃO

Os antineoplásicos utilizados convencionalmente, de fato, acarretam efeitos adversos nas portadoras, tornando a quimioterapia mais árdua pelo surgimento de novos problemas, o que tem induzido cientistas no desenvolvimento de novas formas de administração desses quimioterápicos. As nanopartículas poliméricas pH sensíveis, demonstraram uma biocompatibilidade e vetorização eficaz e capaz de evitar que tecidos e células saudáveis

sejam afetadas, com base na liberação da doxorubicina apenas em pH específico (6,6) presente nas células tumorais. Esse comportamento potencializa a atividade antitumoral e minimiza os efeitos adversos, tornando essas nanopartículas uma ferramenta eficaz para o direcionamento de fármacos em células MCF-7.

Diante disso, as NPs contendo polímero na sua constituição e sensíveis ao pH melhoraram a atividade antitumoral *in vitro* da linhagem MCF-7, destacam-se como uma alternativa viável para superar as limitações dos tratamentos tradicionais. Contudo, estudos *in vivo* são indispensáveis para validar a segurança e a eficácia desses sistemas antes de sua aplicação clínica.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. (OPAS/OMS), 2020. CÂNCER. [acesso em: 8 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>.
2. International Agency for Research on Cancer e Global Cancer Observatory [Internet]. (IARC e GCO), 2020. Cancer Today. [acesso em: 8 de março de 2024]. Disponível em: https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/tables?mode=population&group_populations=0&sexes=2&cancers=20&age_start=6&age_end=14.
3. Jonaid Ahmad Malik, Jeba Ajar Ansari, Ahmed S, Khan A, Nafees Ahemad, Anwar S. Nano-drug delivery system: a promising approach against breast cancer. *Therapeutic delivery* [Internet]. 2023 May 1;14(5):357–81. <https://doi.org/10.4155/tde-2023-0020>
4. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. (INCA), 2022. Incidência. [acesso em: 10 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/incidencia>
5. American Cancer Society [Internet]. 2021. Fatores de risco do câncer de mama que você não pode mudar. [acesso em: 10 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html>
6. American Cancer Society [Internet]. 2021. Tipos de câncer de mama. [acesso em: 10 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>
7. Instituto Nacional do Câncer [Internet]. (INCA), 2022. Alterações nas mamas podem ser descobertas pelo autoexame. [acesso em: 10 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/10/alteracoes-nas-mamas-podem-ser-descobertas-pelo-autoexame>
8. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*

[Internet]. 2020 Jul;84(106535):106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>.

9. Eras N, Ferah Tuncel, Zuhai Altintas, Sema Erden. Clinicopathological characteristics and BRCA1/BRCA2 pathogenic variants of patients with breast cancer. Polish Journal of Pathology [Internet]. 2024 Jan 1;75(1):1–7. <https://doi.org/10.5114/pjp.2024.135703>
10. Tugce Nur Eralp, Akin Sevinc, Banu Mansuroglu. Combination therapy application of Abemaciclib with Doxorubicin in triple negative breast cancer cell line MDA-MB-231. Cellular and Molecular Biology [Internet]. 2024 Feb 29;70(2):169–77. <https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.2.24>.
11. James. Rang & Dale Farmacologia. 2020.
12. Kong CY, Guo Z, Song P, Zhang X, Yuan YP, Teng T, et al. Underlying the Mechanisms of Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity: Oxidative Stress and Cell Death. International Journal of Biological Sciences [Internet]. 2022;18(2):760–70. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65258>
13. Liu Z, Lu T, Qian R, Wang Z, Qi R, Zhang Z. Exploiting Nanotechnology for Drug Delivery: Advancing the Anti-Cancer Effects of Autophagy-Modulating Compounds in Traditional Chinese Medicine. International journal of nanomedicine [Internet]. 2024 Mar 1;Volume 19:2507–28. <https://doi.org/10.2147/IJN.S455407>
14. Safarkhani M, Moghaddam SS, Taghavimandi F, Bagherzadeh M, Fatahi Y, Park U, et al. Bioengineered Smart Nanocarriers for Breast Cancer Treatment: Adorned Carbon-Based Nanocomposites with Silver and Palladium Complexes for Efficient Drug Delivery. ACS omega [Internet]. 2024 Jan 9 [citado 2024 Abr 20];9(1):1183–95. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38222665/>
15. Murphy EC, Schaffter SW, Friedman AJ. Nanotechnology for Psoriasis Therapy. Current Dermatology Reports [Internet]. 2019 Jan 30;8(1):14–25. <https://doi.org/10.1007/s13671-019-0248-y>
16. Nogueira-Librelotto DR, Scheeren LE, M. Pilar Vinardell, Montserrat Mitjans, Rolim CMB. Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles functionalized with a pH-responsive amphiphile improved the *in vitro* antineoplastic effects of doxorubicin. Colloids and Surfaces B Biointerfaces [Internet]. 2016 Ago 13;147:326–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.08.014>
17. AG. Targeting Cancer using Polymeric Nanoparticle mediated Combination Chemotherapy. International Journal of Nanomedicine and Nanosurgery [Internet]. 2016 [citado 2024 Out 10];2(3). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193385/>
18. CLS Cell Lines Service GmbH [Internet]. Cytion. 2024 [acesso em 23 de 2024]. Disponível em: <https://www.cytion.com/pt/Centro-de-conhecimento/Conhecimentos-sobre-linhas-celulares/Linha-celular-MCF-7-Uma-pedra-angular-na-investigacao-do-cancro-da>

mama-e-no-ensaio-de-medicamentos/

19. Siddharth S, Nayak A, Nayak D, Bindhani BK, Kundu CN. Chitosan-Dextran sulfate coated doxorubicin loaded PLGA-PVA-nanoparticles caused apoptosis in doxorubicin resistance breast cancer cells through induction of DNA damage. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 May 19;7 (1) <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02134-z>

20. Cheng X, Li D, Sun M, He L, Zheng Y, Wang X, et al. Co-delivery of DOX and PDTC by pH-sensitive nanoparticles to overcome multidrug resistance in breast cancer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [Internet]. 2019 Sep;181:185–97. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.05.042>

21. Mondal L, Mukherjee B, Das K, Bhattacharya S, Dutta D, Chakraborty S, et al. CD-340 functionalized doxorubicin-loaded nanoparticle induces apoptosis and reduces tumor volume

CAPÍTULO VIII

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA BACTERIANA: O PAPEL DAS BOMBAS DE EFLUXO E NOVAS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Olivia Caroline Maia de Moura¹;

<http://lattes.cnpq.br/3026050474109876>

Aretha Feitosa de Araújo²;

<https://orcid.org/0000-0001-9297-8281>

Carlos Vinicius Barros Oliveira³;

<http://lattes.cnpq.br/7249801133827917>

Francisco Nascimento Pereira Junior⁴;

<https://orcid.org/0000-0002-6356-989X>

Isaac Moura Araújo⁵;

<https://orcid.org/0000-0002-6544-0141>

Isadora Gomes de Souza⁶;

<http://lattes.cnpq.br/4576854034201225>

Jade Oliveira Brito Peixoto⁷;

<https://orcid.org/0009-0003-2231-1985>

Júlio César Silva⁸;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Leandro Marques Correia⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-7832-7316>

Maria Aparecida Santiago da Silva¹⁰;

<https://orcid.org/0000-0002-4720-4479>

Mateus Ricardo da Silva¹¹;

<https://orcid.org/0009-0000-1166-2796>

Mylene Teles de Lima¹²;

<http://lattes.cnpq.br/6496835772307638>

Priscilla Ramos Freitas¹³;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Sara Gonçalves Vieira¹⁵;

<https://orcid.org/0009-0002-8505-7382>

Vinicius Bezerra de Freitas Pereira¹⁶.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

INTRODUÇÃO

Embora a descoberta de antibióticos tenha contribuído de maneira significativa para melhorias na saúde, o surgimento e a disseminação de microrganismos resistentes vêm se tornando um grande desafio para pesquisadores em todo o mundo levando a preocupações de uma iminente crise global de doenças infecciosas (ABDEL-AZIEH; BAAIU; EL-SAWY, 2022; MOSTAFAEI et al, 2023; MITCHELTREE et al, 2023). Atualmente, estima-se que as infecções causadas por microrganismos resistentes são responsáveis por cerca de 700.000 mortes por ano e a previsão é de que essa taxa aumente acentuadamente até 2050 (PAPKOU et al, 2020).

Aliado a isso, o desenvolvimento de fármacos nos últimos anos tem ocorrido de maneira lenta e insuficiente para lidar com essa crescente ameaça, uma vez que a resistência a novos antibióticos aparece cerca de 2 ou 3 anos após o seu lançamento no mercado (FRANCESCHINIS et al, 2023). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a resistência microbiana como um evento natural que ocorre quando os micróbios se tornam tolerantes a drogas originalmente ativas, dificultando ou impossibilitando o tratamento de diversas infecções (ALFEI; SCHITO; SCHITO, 2023).

Durante a pandemia de COVID-19, o uso de antibióticos aumentou consideravelmente (DJUIKOUÉ et al, 2023). Apesar de ineficazes para o tratamento dessa doença, os antibióticos foram prescritos para indivíduos com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 por uma infinidade de motivos, entre eles, a dificuldade em descartar coinfeção bacteriana bem como a possibilidade de ocorrência de infecção bacteriana secundária ao longo do curso da doença (LANGFORD et al, 2020; MASSARINE et al, 2023). Estudos relatam que aproximadamente 72% dos pacientes com COVID-19 foram tratados com antibióticos mesmo quando o uso destes fármacos não era clinicamente indicado (STRATHDEE; DAVIES; MARCELIN, 2020).

Assim, uma vez que o surgimento de microrganismos resistentes está ligado principalmente ao uso incorreto de antibióticos, a pandemia de COVID-19 pode contribuir para o aumento da taxa da resistência bacteriana (PATINI et al, 2020; MALIK; MUNDRA, 2022). As infecções causadas por bactérias resistentes podem levar ao curso prolongado da doença, ao aumento do tempo de internação e da mortalidade, além de perdas econômicas, sendo estas últimas estimadas em até 100 trilhões de dólares (XIE; LIU; LIU, 2023). Os

microrganismos podem adquirir resistência aos antibióticos através da mutação de genes já existentes, denominada vertical ou através da aquisição de um novo gene pelo processo de transferência horizontal de genes (THG), sendo a conjugação, a transformação e a transdução os principais mecanismos de THG (RANGEL, 2017; ABDALHAMED; GHAZY; ZEEDAN, 2021).

Para tornar os antimicrobianos ineficazes, as bactérias utilizam mecanismos de defesa codificados por genes de resistência cuja a maioria desses mecanismos já foram descobertos e descritos, como a degradação dos β -lactâmicos pelas enzimas β -lactamases, a modificação da estrutura alvo e a superexpressão de bombas de efluxo, sendo estas uma das principais causas de resistência em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (AL HARONI, 2008; OSÓRIO, 2011; JUBEH; BREIJYEH; KARAMAN, 2020; HOLASOVÁ et al, 2022).

As bombas de efluxo são um grupo diversificado de proteínas de transporte de membrana que estão envolvidas na extrusão de substratos, como por exemplo, os antibióticos, do meio intracelular para o meio extracelular (SHARMA; GUPTA; PATHANIA, 2019; SMITH et al, 2023). *Entre as bactérias mais clinicamente relevantes que utilizam esse mecanismo como parte da sua estratégia de resistência, cita-se a bactéria gram-positiva Staphylococcus aureus, considerada um importante patógeno humano que causa infecções graves em todo o mundo e que cujas taxas de multirresistência vêm aumentando consideravelmente nos últimos anos (GIBBONS; OLUWATUYI; KAATZ, 2003; HUYNH et al, 2023).*

Desse modo, faz-se necessária a busca por novos produtos de origem natural ou sintética com atividade antibacteriana que sejam capazes de inativar esse mecanismo de resistência (MARTIN et al, 2023). Nesse sentido, as chalconas tem recebido considerável atenção não apenas pelo seu amplo espectro de atividades como também pela facilidade de síntese, bom perfil de segurança no que se refere a administração por via oral, além de apresentarem poucos efeitos colaterais tóxicos (MACIEJEWSKA et al, 2022; CHEN et al, 2023).

Este capítulo revisa os principais mecanismos de resistência bacteriana destacando o papel das bombas de efluxo além de apresentar o potencial terapêutico das chalconas.

REVISÃO DE LITERATURA

Agentes antibacterianos

No final do século XIX, as doenças infecciosas eram as principais responsáveis pelas altas taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (BREIJYEH; KARAMAN, 2023). As primeiras experiências conduzidas sobre substâncias antimicrobianas foram voltadas a um pigmento produzido pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, que até então era um microrganismo desconhecido (CARVALHO, 2012).

Desde então, a alta demanda para o tratamento de infecções acabou levando a descoberta de antibióticos como a penicilina em 1928, que salvou bilhões de vidas (CHANG *et al*, 2019). Em 1941, a sua produção em massa deu início à chamada “era de ouro” dos antibióticos, onde começou-se a idealizar, portanto, a síntese de novas substâncias com propriedades semelhantes às da penicilina através da modificação de algumas cadeias laterais, dando início aos estudos a respeito de antibióticos semi-sintéticos, como a metilicina (1960) e a ampicilina (1961) (SOARES *et al*, 2012; CARVALHO, 2012).

Os agentes antimicrobianos são definidos como substâncias produzidas por várias espécies de microrganismos como bactérias e fungos que suprimem o crescimento de outros microrganismos, podendo ocasionalmente destruí-los. Porém, o uso comum geralmente estende o termo “antibióticos” para incluir agentes antibacterianos sintéticos ou semissintéticos que não são produzidos por micróbios (SOARES *et al*, 2012). Essas substâncias têm como alvo uma variedade de loci extra e/ou intracelulares desde a parede celular até a membrana, enzimas intracelulares e materiais genéticos e exibem um mecanismo de ação específico através do qual o metabolismo microbiano e os processos fisiológicos são modificados, incluindo tradução, replicação do DNA e biossíntese da parede celular (ZHOU *et al*, 2015).

Os melhores agentes antimicrobianos possuem algumas características como não apresentar toxicidade, não causar reação alérgica, serem econômicos e potencialmente ativos contra pelo menos uma bactéria (RAZALI; JAMAIN, 2023). E podem ser classificados de diversas formas de acordo com: a origem (naturais, sintéticos ou semi-sintéticos), espectro de ação (amplo, intermediário ou reduzido), estrutura química e efeitos sobre as bactérias, sendo bacteriostáticos quando inibem o crescimento da célula bacteriana ou bactericida quando matam a bactéria. Estando essa ação relacionada com o alvo onde a mesma atua na célula bacteriana (OSÓRIO, 2011).

Resistência bacteriana

Apesar dos significativos avanços no desenvolvimento de antibióticos e drogas antibacterianas em geral, as doenças infecciosas continuam sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (AREPEVA *et al*, 2015). Concomitantemente, o aumento de tratamentos com estes medicamentos levou à propagação de genes de resistência aos mesmos (USUI *et al*, 2023).

A resistência bacteriana é definida como a capacidade que a bactéria apresenta de se multiplicar na presença de concentrações de fármacos em sua maioria inibidores da mesma espécie ou iguais à concentração máxima alcançável durante o uso terapêutico (PATINI *et al*, 2020). Este tipo de bactéria representa um problema crescente de saúde pública, visto que as infecções causadas por ela são mais difíceis de tratar do que as causadas por bactérias não resistentes, podendo levar a um maior tempo de internação, custos adicionais e aumento da mortalidade (TECHITNUTSARUT; CHAMCHOD, 2021).

Seu tratamento torna-se difícil uma vez que a resistência é uma consequência inerente do uso de drogas antimicrobianas; mesmo uma infecção de longo prazo pode resultar no surgimento de resistência a medicamentos. Além disso, o uso excessivo e não compatível destes fármacos contribui para a evolução deste fenômeno em larga escala (LIU *et al*, 2023).

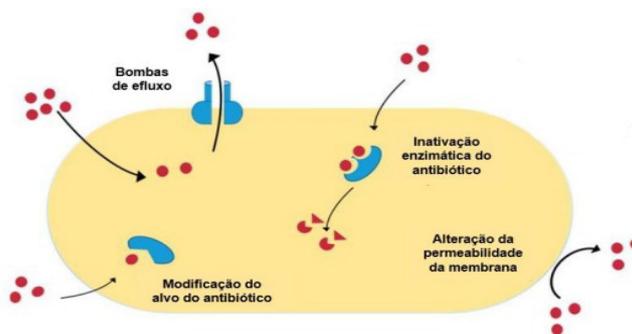
Durante algumas décadas o problema da resistência foi reduzido devido a constante introdução de novos antibióticos. No entanto, observou-se que o aumento de microrganismos resistentes tem sido maior que a introdução de novas alternativas terapêuticas (REIS, 2018). Deste modo, o surgimento e a disseminação destes microrganismos levantam preocupações de uma iminente crise global de doenças infecciosas (MITCHELTREE *et al*, 2021).

As bactérias resistentes geralmente neutralizam os antibióticos por meio de mutações genéticas relacionadas ao mecanismo de ação do composto e utilizam a transferência horizontal de genes para obter DNA que codifica os determinantes da resistência. Assim, estes microrganismos ganham a capacidade de impedir a entrada de drogas e de expulsá-las (XIE; LIU; LIU, 2023). Existem dois tipos de resistência: a intrínseca e a adquirida (PATINI *et al*, 2020).

Na resistência intrínseca, também chamada de primária ou inata, há um estado de insensibilidade geral das bactérias a um agente antimicrobiano específico ou classe de agentes, que ocorre em razão da falta ou inacessibilidade de estruturas-alvo para certos agentes antimicrobianos, como é o caso da resistência à vancomicina por bactérias Gram-negativas devido à incapacidade do fármaco de penetrar na membrana externa ou ainda em virtude da presença de sistemas de exportação ou da produção de enzimas inativadoras específicas da espécie em certas bactérias (VAN DUIJKEREN *et al*, 2018). Já a resistência adquirida ocorre através da incorporação de materiais genéticos de microrganismos resistentes através de plasmídeos ou mutações genéticas (REIS, 2018).

O fenômeno da resistência pode ocorrer através de diversos mecanismos (Figura 1) como, baixas concentrações intracelulares do fármaco devido à má penetração na bactéria, modificação do alvo do antibiótico por uma mutação genética, proteção do alvo do antibiótico, inativação enzimática dos antibióticos ou efluxo destes através de proteínas transmembrana conhecidas como bombas de efluxo (LIMA JÚNIOR *et al*, 2023). A maioria dos mecanismos de resistência já foi descoberta e descrita (JUBEH; BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Figura 1 – Mecanismos de resistência bacteriana.



Fonte: Adaptado de Rezende Júnior, 2020.

Algumas bactérias Gram-negativas podem reduzir a permeabilidade da membrana celular externa alterando os chamados canais de porina. Tal alteração torna a membrana menos permeável, impedindo, portanto, a entrada de moléculas de drogas hidrofílicas, a exemplo das tetraciclinas (LI *et al*, 2023). Em outros casos, as moléculas-alvo sofrem alteração estrutural a fim de evitar a ligação do antibiótico, como por exemplo, a alteração de sítios-alvo ribossômicos nos genes de DNA e Topoisomerase, alvos das fluoroquinolonas (AL-HARONI, 2008).

Outro exemplo de resistência refere-se à inativação direta da molécula antimicrobiana através da produção de enzimas inativadoras, como a enzima β -lactamase, que atua inativando o agente antimicrobiano através da hidrólise do anel β -lactâmico da molécula (OSÓRIO, 2011). Além dos mecanismos anteriormente citados, a exclusão de drogas através da expressão de bombas de efluxo é uma das principais causas de resistência tanto em bactérias Gram-positivas quanto em Gram-negativas (HOLASOVÁ *et al*, 2022).

As bombas de efluxo podem ser definidas como proteínas (complexos) capazes de expulsar das células compostos nocivos, incluindo antibióticos (ATHAR *et al*, 2023). Tais complexos proteicos podem ser específicos para um substrato ou podem transportar vários compostos com diferentes estruturas (KALIA *et al*, 2012).

Dependendo do antimicrobiano envolvido, as bactérias podem apresentar um ou vários desses mecanismos de resistência (YILMAZ; ASLANTAS, 2017). Nesse sentido, o *Staphylococcus aureus* é o patógeno isolado mais comum e destrutivo que induz doenças através de diversos mecanismos (LV *et al*, 2023).

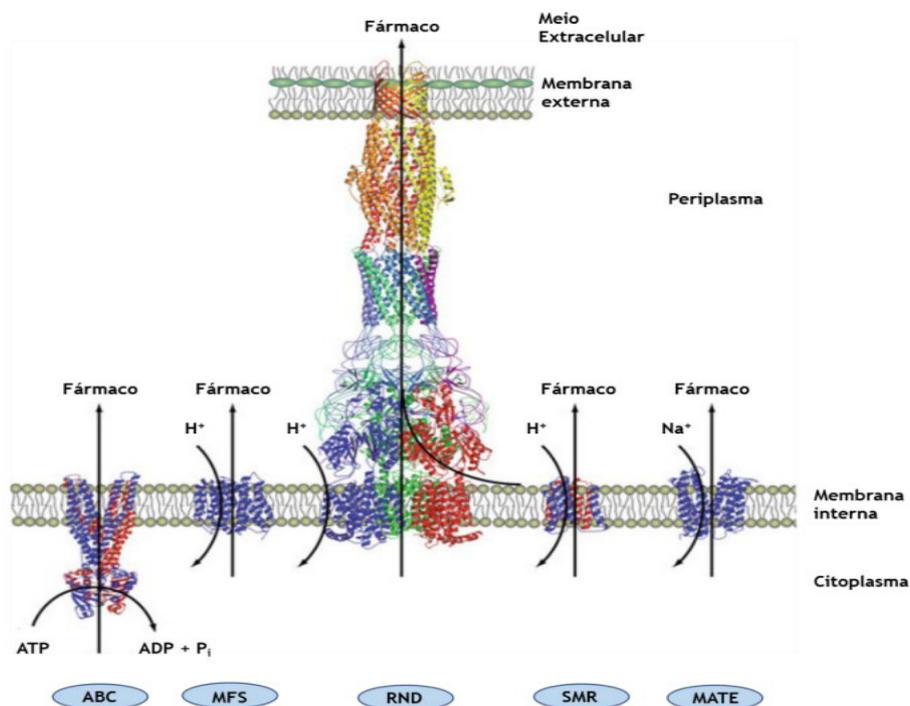
Bomba de efluxo

As bombas de efluxo são famílias de proteínas transportadoras de membrana que apresentam a capacidade de extrusão do antibiótico ou substrato tóxico para o meio extracelular, podendo ser expressas tanto em bactérias Gram-positivas quanto em Gram-negativas (COSTA *et al*, 2022). Essas proteínas apresentam uma ampla gama de

especificidades de substrato e funções fisiológicas, sendo um mecanismo eficaz e de ação rápida de resistência aos antibióticos (SMITH *et al*, 2023).

No reino procariótico existem cinco grandes famílias de bombas de efluxo, as quais estão representadas na Figura 2 abaixo e que são definidas com base em sua similaridade de sequências, especificidade do substrato, número de componentes (únicos ou múltiplos), número de regiões transmembrana e fonte de energia. São elas: superfamília de ligação de adenosina trifosfato (ATP), superfamília de divisão de nodulação por resistência (RND), pequena superfamília de resistência (SMR), superfamília facilitadora (MFS) e a superfamília de extrusão de múltiplas drogas e toxinas (MATE) (BLANCO *et al*, 2016). Enquanto a família de ligante de ATP (ABC) adquire energia através da hidrólise de ATP, as demais famílias utilizam um gradiente de concentração de íons e potencial eletroquímico para transporte (HOLASOVÁ *et al*, 2022).

Figura 2 – Famílias de bombas de efluxo



Fonte: Adaptado de Mateus, 2019.

A superfamília de ligação ao ATP (ABC) é um grupo de bombas de efluxo classificadas como transportadores ativos primários e encontrados em todos os domínios da vida. Esses transportadores utilizam a energia da hidrólise de ATP para mover vários substratos através da membrana celular. Consistem tipicamente em quatro domínios: dois domínios transmembrana formando um poro de translocação de substrato e dois domínios de ligação de nucleotídeos (KUMAWAT *et al*, 2023).

As bombas de efluxo da família RND são os principais contribuintes para a resistência intrínseca a antibióticos em bactérias Gram-negativas, que expõem um amplo espectro de antibióticos e biocidas, incluindo fluoroquinolonas, β -lactâmicos, tetraciclina e linezolida (SHARMA; GUPTA; PATHANIA, 2019). São compostas por um transportador de membrana interna acionado por força motriz de prótons, uma proteína adaptadora periplasmática e um canal de membrana externa (PLÉ *et al*, 2022).

Já as pequenas proteínas de resistência a múltiplas drogas (SMR) são pequenas proteínas (100 a 150 aminoácidos) compostas por 4 α -hélices transmembrana (TM) que dimerizam para formar uma bomba de efluxo motriz de prótons funcional na membrana plasmática (SLIPSKI *et al*, 2020). Muitos membros dessa família estão envolvidos no efluxo de compostos lipofílicos, como compostos quaternários de amônio (QAC) comumente usados como antissépticos e detergentes (KORNELSEN; KUMAR, 2021).

Estudos mostram que as proteínas da superfamília facilitadora (MFS) são formadas por dois domínios rígidos de seis hélices formando um canal transmembrana central (LI; GÉ, 2023). Os membros desta superfamília de transportadores são onipresentes em todos os domínios da vida e podem ser separados em três subcategorias. São elas: (i) transportadores que transportam dois ou mais substratos na mesma direção usando um dos gradientes eletroquímicos do substrato para isso, (ii) anticarregadores que transportam dois ou mais substratos em direções opostas e (iii) unicarregadores que transportam um substrato ao longo de seu gradiente de concentração (KORNELSEN; KUMAR, 2021).

A superfamília de extrusão de múltiplas drogas e toxinas (MATE) compreende aproximadamente 450 aminoácidos dispostos em 12 hélices. Esses transportadores usam gradientes transmembrana de H^+ e Na^+ para conduzir o efluxo de drogas poliaromáticas e catiônicas (KUMAWAT *et al*, 2023).

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus é uma bactéria cocoide, Gram-positiva, não formadora de esporos e imóvel, amplamente considerada um dos patógenos humanos mais impressionantes e bem-sucedidos (DOUGLAS *et al*, 2023). Seu principal fator de virulência é a presença de uma cápsula de polissacarídeo responsável por revestir a parede celular bacteriana, resultando na inibição da fagocitose por células do sistema imunológico (TODD; PETERS, 2019 APUD LOPES, 2021).

Há um grande interesse clínico nas cepas de *S. aureus*, uma vez que esses microrganismos podem colonizar indivíduos saudáveis de forma assintomática, contribuindo assim para a sua disseminação (DASILVA *et al*, 2023). Essa bactéria encontra-se comumente colonizando a microbiota natural da pele, porém pode tornar-se extremamente patogênica em condições de baixa imunidade e quando há quebra de barreira cutânea, o que causa o acesso do microrganismo a corrente sanguínea ou a um tecido subjacente resultando em

infecção (DOUGLAS *et al*, 2023; SOUSA, 2023).

Essas infecções variam desde pequenos abscessos cutâneos até doenças graves como pneumonia, osteomielite ou síndrome do choque tóxico (MAREE *et al*, 2022). A antibioticoterapia é a conduta terapêutica utilizada para tratar infecções ocasionadas por *S. aureus*, sendo a classe dos β -lactâmicos a classe mais prescrita no âmbito hospitalar (LOPES, 2021).

Contudo, assim como ocorre com outras classes de medicamentos, o uso generalizado e excessivo dos β -lactâmicos na prática clínica levou a resistência a antibióticos em bactérias (MISHRA *et al*, 2023). Aliado a isso, vale ressaltar que *S. aureus* apresenta uma alta capacidade de acumular e adquirir mecanismos de resistência (POSHVINA; DILBARYAN; VASILCHENKO, 2023).

Dados epidemiológicos mostram que isolados de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) causam mais de dois milhões de infecções hospitalares (DA SILVA *et al*, 2023). No que se refere as MRSA, a preocupação não está relacionada apenas ao fato de as cepas serem resistentes a este quimioterápico, mas também, por exibirem resistência, simultaneamente, a todos os antibióticos β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos) e, frequentemente, a outras classes de antimicrobianos como, os aminoglicosídeos, clindamicina e fluoroquinolonas, o que limita bastante as opções de tratamento para o paciente (OSÓRIO, 2011).

A resistência em *S. aureus* pode surgir pela transmissão horizontal de determinantes de resistência ou ser causada por mutações nos alvos dos fármacos que atuam interrompendo a ligação do inibidor, como por exemplo, através da ativação de bombas de efluxo ou mutações em múltiplos estágios que alteram a estrutura e a composição da parede celular e/ou membrana para dificultar o alcance do fármaco ao seu alvo (SHARMA *et al*, 2023). As bombas de efluxo são conhecidos mecanismos que mediam a resistência desse patógeno a diversas classes de antibióticos (DA SILVA *et al*, 2023).

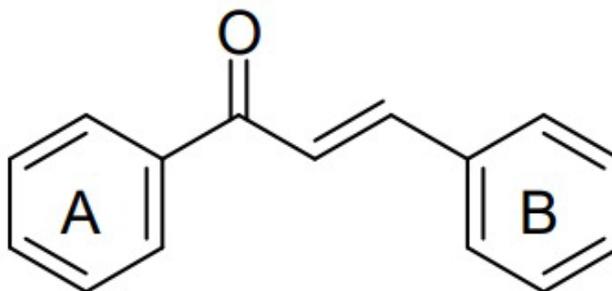
Chalconas

O termo “chalcona” refere-se a moléculas pertencentes à classe dos flavonoides encontradas em flores, frutas e diferentes tecidos e estruturas vegetais (RIGA-ROCHA, 2022). Seu nome deriva da palavra grega “chalcos” que significa “bronze” (STOJKOVIC *et al*, 2023).

Apesar de ser um produto natural, a obtenção de chalconas ocorreu primeiramente por via sintética entre os anos de 1881 e 1889 por Claisen que utilizou a metodologia de condensação aldólica descoberta por Schmidt em 1880 (RIGA-ROCHA, 2022). Já a sua obtenção por meio de plantas ocorreu apenas em 1910 por Kametaka e Perkin através de manipulação de extratos da espécie *Carthamus tinctorius* (ANJOS, 2020).

Quimicamente, as chalconas possuem uma estrutura principal 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (Figura 3) em isomerismo *trans* ou *cis* com dois anéis aromáticos ligados por um sistema carbonílico α,β -insaturado de três carbonos (MACIEJEWSKA *et al*, 2022). Devido a sua planaridade e ausência de torções ocasionadas por efeitos estéricos o isômero menos energético é o *trans*, sendo, portanto, o isômero termodinamicamente mais estável (RIGARROCHA, 2022).

Figura 3 – Estrutura do núcleo principal das chalconas

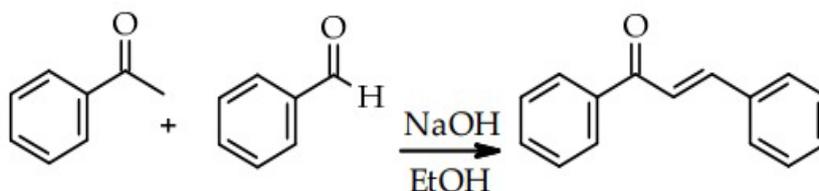


Fonte: Adaptado de Bocelli, 2016.

O esqueleto básico das chalconas resulta de duas rotas biossintéticas separadas: a primeira é a do ácido chiquímico que origina fenilalanina, precursor do ácido cinâmico, responsável pela unidade fenilpropano, formada por um dos anéis aromáticos (anel B). Já a segunda é a rota do acetato, via ácido malônico que resulta no outro anel aromático (anel A), pela inserção de unidades de malonil-CoA a estrutura principal das chalconas (OSÓRIO, 2011). Existem atualmente diversos métodos de síntese para obtenção de chalconas, no entanto, a metodologia mais utilizada é a de Claisen-Schmidt devido a sua facilidade, precursores acessíveis, bons rendimentos e baixa possibilidade de reações laterais (RIGARROCHA, 2022).

A reação de condensação de Claisen-Schmidt (Figura 4) ocorre entre cetonas e aldeídos aromáticos na presença de catalisadores básicos ou ácidos (CASTRO, 2017). Sendo a catálise básica geralmente a mais empregada para a síntese de chalconas (SILVA, 2021).

Figura 4 – Reação de síntese de chalconas por condensação de Claisen-Schmidt



Fonte: Adaptado de Jasim *et al*, 2021.

Os diversos hidrogênios substituíveis presentes nestes compostos tornam possível o uso de diversas metodologias para a produção de seus derivados que, embora possuam estrutura química semelhante, apresentam mecanismos celulares bastante diferentes (LEE *et al*, 2012; OUYANG *et al*, 2021). As diversas propriedades farmacológicas das chalconas estão bem documentadas na literatura, como por exemplo, as atividades antibacteriana e antioxidante, demonstradas nos ensaios de Okolo e colaboradores (2021), onde todos os derivados sintetizados demonstraram-se ativos contra *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* e a atividade anti-inflamatória observada no trabalho de GOMÉZ-RIVERA *et al* (2013) que sintetizaram e testaram três nitrochalconas.

O sistema carbonílico, a quantidade e a posição dos substituintes químicos determinam a ampla gama de atividades biológicas que esses compostos apresentam (SINGH; ANAND; KUMAR, 2014; BLANCO *et al*, 2016; DÍAZ-TIELAS *et al*, 2016; MAHAPATRA; BHARTI, 2016; RODRÍGUEZ PÉREZ *et al*, 2020).

CONCLUSÃO

A resistência bacteriana tem representado um dos maiores desafios de saúde atuais. O fato de o aumento de microrganismos resistentes ocorrer de maneira maior do que a introdução de novas alternativas que sejam capazes de combatê-los gera preocupação em pesquisadores de todo o mundo. Entre os microrganismos resistentes cita-se a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus*. As bombas de efluxo são conhecidos mecanismos responsáveis por mediar a resistência de *S. aureus* a diversas classes de antibióticos. Este cenário reforça a necessidade do surgimento de novas abordagens terapêuticas capazes de combater a resistência. Desse modo, as chalconas surgem como compostos promissores devido ao seu amplo espectro de atividades bem como facilidade de síntese.

Assim, ressalta-se que investigações futuras a respeito dessas moléculas, bem como sua modificação estrutural e inibição de bombas de efluxo poderão contribuir de maneira significativa para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para o combate da resistência.

REFERÊNCIAS

ABDALHAMED A. M.; GHAZY A. A.; ZEEDAN G. S. G. Studies on multidrug-resistance bacteria in ruminants with special interest on antimicrobial resistances genes. **Advances in animal and veterinary sciences**, v. 9, n. 6, 2021.

ABDEL-AZIEMA, BAAIU BS, EL-SAWY ER. Reactions and antibacterial activity of 6-bromo-3-(2-bromoacetyl) -2*H*-chromen-2-one. **Polycycl aromat compd**. v. 42, n. 7, p. 4809-4818, 2022.

AL-HARONI, M. Bacterial resistance and the dental professionals' role to halt the problem.

Journal of dentistry, v. 36, n. 2, p. 95–103, 2008.

ALFEI, S.; SCHITO, G. C.; SCHITO, A. M. Synthetic pathways to non-psychotropic phytocannabinoids as promising molecules to develop novel antibiotics: A review. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, 2023.

ANJOS, M. L. **Caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana e antiproliferativa de chalconas e derivados – in vitro**. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto de Ciências da Saúde, UFPA, Belém, 2020.

AREPEVA, M. et al. What should be considered if you decide to build your own mathematical model for predicting the development of bacterial resistance? Recommendations based on a systematic review of the literature. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 352, 2015.

ATHAR, M. et al. Tripartite efflux pumps of the RND superfamily: what did we learn from computational studies? **Microbiology**, v. 169, n. 3, 2023.

BAYAN, A. M. et al. Integrating molecular docking and molecular dynamics simulation studies on the affinity and interactions of piperine with β -lactamase class A enzymes. **Journal of molecular Structure**, v. 1292, n. 136151, p. 136151, 2023.

BLANCO, M. et al. Actividad antibacteriana in vitro de nuevas chalconas halogenadas. **Química Viva**, v. 15, n. 2, p. 17-28, 2016.

BLANCO, P. et al. Bacterial multidrug efflux pumps: Much more than antibiotic resistance determinants. **Microorganisms**, v. 4, n. 1, p. 14, 2016.

BOCELLI, M. D. **Estudo da atividade de chalconas no controle de biofilmes bacterianos**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos, USP, São Carlos, 2016.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Design and synthesis of novel antimicrobial agents. **Antibiotics**, v. 12, n. 3, p. 628, 2023.

CASTRO, M. R. C. **Síntese, caracterização físico-química e avaliação citotóxica de chalconas, chalconas sulfonamidas e quinolinonas**. 2017. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, UFG, Goiânia, 2017.

CARVALHO, H. M. N. **Obtenção e avaliação preliminar do potencial antibacteriano de novas hidrazonas isoxazolinicas, obtidos por hibridação molecular**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências da Saúde, UFPE, Recife, 2012.

CHANG, B.-M. et al. Nanodiamond-supported silver nanoparticles as potent and safe antibacterial agents. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 13164, 2019.

CHEN, S. et al. Design, synthesis and biological activity of chalcone derivatives containing

pyridazine. **Arabian journal of chemistry**, v. 16, n. 7, p. 104852, 2023.

COSTA, M. et al. Evaluation of the antibacterial and inhibitory activity of NorA and MepA efflux pumps from *Staphylococcus aureus* by diosgenin. **Life Sciences**, v. 308, p. 120978, 2022.

DA SILVA, L. et al. Synthesis, spectroscopic characterization, and antibacterial activity of chalcone (2E)-1-(3'-aminophenyl)-3-(4-dimethylaminophenyl)-prop-2-en-1-one against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* carrier of efflux pump mechanisms and β -lactamase. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, p. 1-12.

DA SILVA, L. Y. S. et al. Antibacterial activity of the essential oil of *Piper tuberculatum* Jacq. Fruits against multidrug-resistant strains: Inhibition of efflux pumps and β -lactamase. **Plants**, v. 12, n. 12, 2023.

DJUIKOUÉ, C. I. et al. Prevalence and antibiotic resistance pattern of *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria meningitidis* and *Enterobacteriaceae* in two reference hospitals of Yaoundé: An overview before and during COVID-19 pandemic era. **Antibiotics** v. 12, n. 5, 2023.

DÍAZ-TIELAS, C. et al. Biological activities and novel applications of chalcones. **Planta Daninha**, v. 34, n. 3, p. 607-616, 2016.

DOUGLAS, E. J. A. et al. Novel antimicrobial strategies to treat multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* infections. **Microbial Biotechnology**, v. 16, n. 7, p. 1456–1474, 2023.

FRANCESCHINIS G et al. Green-synthesized silver nanoparticles using *Aloe maculata* extract as antibacterial agent for potential topical application. **Opennano**, v. 12, 2023.

GIBBONS, S.; OLUWATUYI, M.; KAATZ, G. W. A novel inhibitor of multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. **The journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 51, n. 1, p. 13–17, 2003.

GÓMEZ-RIVERA, A. et al. Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 20, p. 5519–5522, 2013.

HOLASOVÁ, K. et al. Flavonolignans from silymarin modulate antibiotic resistance and virulence in *Staphylococcus aureus*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 149, p. 112806, 2022.

JASIM, H. A. et al. Chalcones: Synthetic chemistry follows where nature leads. **Biomolecules**, v. 11, n. 8, p. 1203, 2021.

JUBEH, B.; BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Antibacterial prodrugs to overcome bacterial resistance. **Molecules**, v. 25, n. 7, p. 1543, 2020.

KAATZ, G. W.; MCALEESE, F.; SEO, S. M. Multidrug resistance in *Staphylococcus aureus* due to overexpression of a novel multidrug and toxin extrusion (MATE) transport protein. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 49, n. 5, p. 1857–1864, 2005.

KALIA, N. P. et al. Capsaicin, a novel inhibitor of the NorA efflux pump, reduces the intracellular invasion of *Staphylococcus aureus*. **Journal of antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 10, p. 2401–2408, 2012.

KORNELSEN, V.; KUMAR, A. Update on Multidrug Resistance Efflux Pumps in *Acinetobacter* spp. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 7, p. e0051421, 2021.

KROMANN, H. et al. Synthesis of prenylated benzaldehydes and their use in the synthesis of analogues of licochalcone A. **European journal of medicinal chemistry**, v. 39, n. 11, p. 993–1000, 2004.

KUMAWAT, M. et al. Role of bacterial efflux pump proteins in antibiotic resistance across microbial species. **Microbial Pathogenesis**, v. 181, p. 106182, 2023.

LANGFORD, B. J. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection** v. 26, n. 12, p. 1622–1629, 2020.

LEE, Y. H. et al. A new synthetic chalcone derivative, 2-hydroxy-3',5,5'-trimethoxychalcone (DK-139), suppresses the Toll-like receptor 4-mediated inflammatory response through inhibition of the Akt/NF- κ B pathway in BV2 microglial cells. **Experimental & molecular medicine**, v. 44, n. 6, p. 369–377, 2012.

LI, T. et al. Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms, control strategies, and implications for global health. **Science of the Total environment**, v. 860, n. 160461, 2023.

LI, Y.; GE, X. Role of berberine as a potential efflux pump inhibitor against MdfA from *Escherichia coli*: In vitro and in silico studies. **Microbiology spectrum**, p. e0332422, 2023.

LIMA JUNIOR, P. S. et al. Inhibition of NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus* by anacardic acids isolated from the cashew nutshell liquid of *Anacardium occidentale* L. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 37, n. 4, p. 824–832, 2023.

LIU, D. Y. et al. Collateral sensitivity profiling in drug-resistant *Escherichia coli* identifies natural products suppressing cephalosporin resistance. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, 2023.

LOPES, T. P. **Avaliação da atividade inibitória dos compostos Alilbenzeno e Allylanilose contra a enzima β -lactamase e proteína de efluxo QacA/B, e sua toxicidade frente ao modelo de *Drosophila melanogaster***. 2021. Dissertação (Mestrado em Química Biológica) – URCA, Crato, 2021.

LV, Y. et al. Microwave-excited, antibacterial core-shell BaSO₄/BaTi₅O₁₁@PPy

heterostructures for rapid treatment of S. aureus-infected osteomyelitis. Acta Biomaterialia, v. 167, p. 506–518, 2023.

MAHAPATRA, D. K., & Bharti, S. K. Therapeutic potential of chalcones as cardiovascular agents. **Life Sciences**, v. 148, n. 1, p. 154-172, 2016.

MALIK, S. S.; MUNDRA, S. Increasing consumption of antibiotics during the COVID-19 pandemic: Implications for patient health and emerging anti-microbial resistance. **Antibiotics** v. 12, n. 1, p. 45, 2022.

MAREE, M. et al. Natural transformation allows transfer of SCCmec-mediated methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* biofilms. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 2477, 2022.

MARTIN, A. L. A. R. et al. In vitro and in silico evidences about the inhibition of MepA efflux pump by coumarin derivatives. **Microbial Pathogenesis**, v. 182, n. 106246, p. 106246, 2023.

MASSARINE, N. C. M. et al. How did COVID-19 impact the antimicrobial consumption and bacterial resistance profiles in Brazil? **Antibiotics** v. 12, n. 9, 2023.

MATEUS, C. L. **Caracterização funcional de um sistema de bombas de efluxo na virulência e resistência de *Arcobacter butzleri***. 2019. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) – Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2019.

MISHRA, A. et al. Inhibition of β -lactamase function by de novo designed peptide. **PLoS One**, v. 18, n. 9, p. e0290845, 2023.

MITCHELTREE, M. J. et al. A synthetic antibiotic class overcoming bacterial multidrug resistance. *Nature*, v. 599, n. 7885, p. 507–512, 2021.

MOSTAFAEI A et al. A systematic synthesis of expert opinion on effective policies to tackle bacterial resistance worldwide. **Vet. Med. Sci.** v. 9, n. 3, p. 1395–1406, 2023.

OKOLO, E. N. et al. New chalcone derivatives as potential antimicrobial and antioxidant agent. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 21781, 2021.

OSÓRIO, T. M. **Atividade antimicrobiana de chalconas e hidrazonas frente a isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina**. 2011. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – UFSC, Florianópolis, 2011.

OUYANG, Y. et al. Chalcone derivatives: Role in anticancer therapy. **Biomolecules**, v. 11, n. 6, p. 894, 2021.

PAPKOU A et al. Efflux pump activity potentiates the evolution of antibiotic resistance across *S. aureus* isolates. *Nat commun.* v. 11, n. 1, 2020.

PATINI, R. et al. The effect of different antibiotic regimens on bacterial resistance: A systematic

review. **Antibiotics**, v. 9, n. 1, p. 22, 2020.

PLÉ, C. et al. Pyridylpiperazine-based allosteric inhibitors of RND-type multidrug efflux pumps. **Nature Communications**, v. 13, n. 1, p. 115, 2022.

POSHVINA, D. V.; DILBARYAN, D. S.; VASILCHENKO, A. S. Gausemycin A-resistant *Staphylococcus aureus* demonstrates affected cell membrane and cell wall homeostasis. **Microorganisms**, v. 11, n. 5, p. 1330, 2023.

RANGEL, L. T. L. D. **O papel de Transferência Horizontal de Genes na história evolutiva de duas classes de genes em bactérias**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências), USP, 2017.

RAZALI, N. A.; JAMAIN, Z. Synthesis, chemical identification and biological application of Azo-based molecules containing different terminal group: A review. **Journal of Molecular Structure**, v. 1284, n. 135329, p. 135329, 2023.

REIS, J. V. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade antimicrobiana de uma hidrazona e seus complexos metálicos**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) – UFG, Jataí, 2018.

RIGA-ROCHA, B. A. **Efeitos de substituintes imínicos sobre as propriedades de chalconas e seus derivados**. 2022. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos, USP, São Carlos, 2022.

SCHINDLER, B. D. et al. Mutagenesis and modeling to predict structural and functional characteristics of the *Staphylococcus aureus* MepA multidrug efflux pump. **Journal of bacteriology**, v. 195, n. 3, p. 523–533, 2013.

SHARMA, A.; GUPTA, V. K.; PATHANIA, R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. **Indian Journal of Medical Research**, v. 149, n. 2, p. 129–145, 2019.

SHARMA, H. K. et al. Virtual screening and antimicrobial evaluation for identification of natural compounds as the prospective inhibitors of antibacterial drug resistance targets in *Staphylococcus aureus*. **Fitoterapia**, v. 168, n. 105554, p. 105554, 2023.

SILVA, M. H. **Síntese de chalconas e bis-chalconas: estudo de moduladores de proteases que atuam na manutenção da hemostasia**. 2021. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – UFLA, Minas Gerais, 2021.

SINGH, P., ANAND, A., KUMAR, V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, p. 758-777, 2014.

SLIPSKI, C. J. et al. Riboswitch-associated guanidinium-selective efflux pumps frequently transmitted on proteobacterial plasmids increase *Escherichia coli* biofilm tolerance to disinfectants. **Journal of Bacteriology**, v. 202, n. 23, 2020.

SMITH, W. P. J. et al. Bacterial defences: mechanisms, evolution and antimicrobial resistance. **Nature reviews**, v. 21, n. 8, p. 519–534, 2023.

SOARES, G. M. S. et al. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. **Journal of Applied Oral Science**, v. 20, n. 3, p. 295–309, 2012.

STOJKOVIĆ, D. et al. Synthetic and semisynthetic compounds as antibacterials targeting virulence traits in resistant strains: A narrative updated review. **Antibiotics**, v. 12, n. 6, 2023.

TECHITNUTSARUT, P.; CHAMCHOD, F. Modeling bacterial resistance to antibiotics: bacterial conjugation and drug effects. **Advances in Difference Equations**, v. 2021, n. 1, 2021.

TODD, O. A.; PETERS, B. M. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* pathogenicity and polymicrobial interactions: Lessons beyond Koch's postulates. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 3, 2019.

USUI, M. et al. Intermittent antibiotic treatment of bacterial biofilms favors the rapid evolution of resistance. **Communications Biology**, v. 6, n. 1, p. 275, 2023.

VAN DUIJKEREN, E. et al. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 1, 2018.

XIE, J.; LIU, X.; LIU, G. A new track for antibacterial treatment: Progress and challenges of using cytomembrane-based vesicles to combat bacteria. **Particuology**, v. 78, p. 136–146, 2023.

YILMAZ, E. Ş.; ASLANTAŞ, Ö. Antimicrobial resistance and underlying mechanisms in *Staphylococcus aureus* isolates. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, n. 11, p. 1059–1064, 2017.

ZHANG, S.; WANG, J.; AHN, J. Advances in the discovery of efflux pump inhibitors as novel potentiators to control antimicrobial-resistant pathogens. **Antibiotics** v. 12, n. 9, p. 1417, 2023.

ZHOU, G. et al. The three bacterial lines of defense against antimicrobial agents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 9, p. 21711–21733, 2015

CAPÍTULO IX

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E POTENCIALIZADORA DO ÓLEO ESSENCIAL DE PURA FLOR de *Calendula officinalis* EM ASSOCIAÇÃO À LUZ LED AZUL FRENTE A *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*

Samara Batista da Silva¹;

<http://lattes.cnpq.br/2760965415939279>

Antonio César Vieira da Silva²;

<https://orcid.org/0009-0003-6932-031X>

Cicera Datiane de Moraes Oliveira-Tintino³;

<https://orcid.org/0000-0003-1316-7064>

Cicero Leonardo de Moraes Pinto⁴;

<http://lattes.cnpq.br/6523814006214402>

Daniel Sampaio Alves⁵;

<https://orcid.org/0009-0003-5307-5049>

Heryka Regina Abrantes da Costa⁶;

<https://orcid.org/0009-0009-5133-8398>

Jade Oliveira Brito Peixoto⁷;

<https://orcid.org/0009-0003-2231-1985>

Júlio César Silva⁸;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Lívia Pereira Ferreira⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-7822-9855>

Maria Aparecida Santiago da Silva¹⁰;

<https://orcid.org/0000-0002-4720-4479>

Maria Hellena Garcia Novais¹¹;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Marina Micaelle Rodrigues Siqueira¹²;

<https://orcid.org/0000-0002-0851-9240>

Mylene Teles de Lima¹³;

<http://lattes.cnpq.br/6496835772307638>

Olivia Caroline Maia de Moura¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/3026050474109876>

Priscilla Ramos Freitas¹⁵;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Raimundo Luiz Silva Pereira¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0001-8205-7120>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁷;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Sara Kathelyn Moreira de Alencar¹⁸;

<http://lattes.cnpq.br/8078789182773151>

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira¹⁹.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

RESUMO: Essa pesquisa objetivou averiguar a atividade antibacteriana e modulatória de óleo essencial de *Calendula officinalis*, planta herbácea da família Asteraceae, em associação à luz de led azul frente às cepas bacterianas padrão e resistente, respectivamente, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Escherichia coli* 06, como também *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 e *Staphylococcus aureus* 358, principais patógenos aos quais se atribuem as infecções humanas bacterianas. Os experimentos partiram de testes de sensibilidade que verificaram o efeito antibacteriano e modulador do produto, obtido comercialmente. A metodologia aplicada fora baseada na técnica de contato gasoso, iniciando pela atividade antibacteriana que prosseguiu com a aplicação do inóculo bacteriano sobre as placas e, posteriormente, introduziu-se o composto na concentração de 100% no interior da tampa, repetindo o processo e crescendo à exposição das outras placas à luz led azul após o semeio, procedendo a avaliação do perfil de sensibilidade após o período de incubação de 24 horas. Na atividade modulatória seguiu-se o mesmo protocolo, porém incluiu-se os discos sintéticos de amicacina 30µg, gentamicina 10µg, ciprofloxacina 5µg e norfloxacina 10µg. A análise referente à atividade moduladora demonstrou resultados significativos durante a associação com os antibióticos gentamicina e norfloxacina, vinculada ao óleo essencial e a luz led, apresentando sinergismo frente ambas as cepas resistentes. Em contrapartida, os demais não revelaram efeitos consideráveis nesse contexto. Dessarte, a sinergia analisada principia a abertura de pesquisas que pertençam a mesma linha de investigação e que embasadas nas proposições geradas através desse trabalho concedam respostas mais concretas no tratamento de pacientes com infecções induzidas por patógenos multirresistentes estabelecendo prognósticos mais promissores.

PALAVRAS-CHAVE: Antibacteriana. *Calendula officinalis*. Infecções bacterianas.

Modulatória. Óleo essencial.

ANTIBACTERIAL AND MODULATING ACTIVITY OF *Calendula officinalis* ESSENTIAL OIL IN ASSOCIATION WITH BLUE LED LIGHT AGAINST *Escherichia coli* AND *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT: Thus, this research aimed to investigate the antibacterial and modulatory activity of essential oil of *Calendula officinalis*, herbaceous plant of the Asteraceae family, in association with blue led light against standard and resistant bacterial strains, respectively, *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Escherichia coli* 06, as well as *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 and *Staphylococcus aureus* 358, the main pathogens to which human bacterial infections are attributed. The experiments were based on sensitivity tests that verified the antibacterial and modulating effect of the product, obtained commercially. The methodology applied was based on the gaseous contact technique, starting with the antibacterial activity that continued with the application of the bacterial inoculum on the plates and, subsequently, the compound was introduced in a concentration of 100% inside the lid, repeating the process and adding the exposure of the other plates to blue led light after seeding, proceeding to the evaluation of the sensitivity profile after the incubation period of 24 hours. The same protocol was followed for the modulatory activity, but synthetic discs of amikacin 30µg, gentamicin 10µg, ciprofloxacin 5µg and norfloxacin 10µg were included. The analysis regarding the modulating activity showed significant results during the association with gentamicin and norfloxacin antibiotics, linked to the essential oil and the led light, showing synergism against both resistant strains. On the other hand, the others did not reveal considerable effects in this context. Thus, the synergy analyzed begins the opening of researches that belong to the same line of investigation and that, based on the propositions generated through this work, provide more concrete answers in the treatment of patients with infections induced by multiresistant pathogens, establishing more promising prognoses.

KEY-WORDS: Antibacterial. *Calendula officinalis*. Bacterial infections. Modulatory. Essential oil

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas atingem grande parte da população mundial, estas são atribuídas a diversos agentes como bactérias, vírus, fungos, protozoários dentre outros. Somado a isso, as infecções de maior notoriedade clínica são desencadeadas perante à exposição dos indivíduos às bactérias patogênicas multirresistentes, que em detrimento de suas habilidades de adaptação às agressões externas tornam-se menos sensíveis às condutas terapêuticas disponíveis, portanto, correspondendo à um dos maiores riscos de morbimortalidade dos últimos tempos (ABRANTES; NOGUEIRA, 2021).

Destacam-se os microrganismos mais comuns em contextos de infecções bacterianas em animais e humanos como *Escherichia coli*, enterobactéria Gram negativa apresentando cepas comensais e patogênicas, e *Staphylococcus aureus*, bactéria Gram positiva com diversos sorotipos responsáveis por diversas enfermidades (ALEGRE et al., 2016; WAGNER, 2018).

Com efeito, a resistência bacteriana definida como a capacidade das bactérias resistirem aos efeitos dos fármacos, ocorrem por vias intrínsecas ou adquiridas (PRATES et al., 2020). Esses padrões põem em risco a eficácia dos tratamentos vigentes contra tais infecções e por isso essa circunstância passa a exigir medidas de controles mais consistentes (FREIRES; JUNIOR, 2022).

Assim sendo, há muito tempo, as plantas são tidas como artigos de exploração do homem, especialmente, nas práticas tradicionais e milenares, em verdade, a introdução das plantas de caráter medicinal na terapia complementar vem se tornando pauta, ao passo que a etnofarmacologia busca estruturar e registrar evidências que comprovem o êxito desses compostos (JÜTTE et al., 2017).

Nessa lógica, estudos indicam que *Calendula officinalis* L, planta da família Asteraceae, conhecida popularmente como margarida dourada, malmequer, maravilha-do-jardim e erva do sol, dispõe em sua composição de bioativos influentes de ação antibacteriana contra determinados microrganismos, classificados clinicamente como patogênicos, desde Gram negativos até Gram positivos, sendo este fitoterápico alinhado e incorporado as estratégias de combate à multirresistência bacteriana (SHIRINIDHI et al., 2017).

Junto a isso, o LED (*Light Emitting Diode*), componente semiconductor que significa diodo emissor de luz, é classificado como um tipo de tecnologia de condução de luz com diversos comprimentos de onda, apresentando faixas específicas, a depender da cor que for emitida (MACEDO, 2015). A luz conduz a inativação bacteriana haja vista a excitação dos fotossensibilizadores que a absorvem e produzem espécies reativas de oxigênio provocando efeito citotóxico (MUTHUKUMAR, 2019).

Diante do contexto da saúde pública, o avanço das infecções põe em xeque a exequibilidade terapêutica dos antimicrobianos conceituados na indústria farmacêutica. Com isso, a comunidade científica é impelida a investigar as circunstâncias que coordenam a detecção e, especialmente, a disseminação de bactérias antibiótico-resistentes a nível global. Os espécimes vegetais como *Calendula officinalis* em consórcio às tecnologias fotodinâmicas de inibição, propõem alternativas mais seguras de assistência e gerenciamento das políticas em saúde, e por fim sugestionam a evolução das ferramentas de controle dos microrganismos multirresistentes.

Contudo, a presente pesquisa tem como objetivo averiguar e constatar a atividade antibacteriana e moduladora do óleo essencial de *Calendula officinalis* em associação à luz de LED (*Light Emitting Diode*) azul frente à *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, utilizando-se metodologia de contato gasoso, avaliando-se o potencial modulador do óleo

em combinações com antibióticos aminoglicosídeos e quinolonas.

METODOLOGIA

Obtenção do óleo essencial

O óleo essencial de *Calendula officinalis* fora obtido comercialmente da Laszlo - Aromaterapia e Aromatologia, Alemanha. Informações do fabricante: obtido via CO₂ hiper-crítico, este óleo consiste em um extrato 100% de pura flor de calêndula. Além do óleo essencial, que é rico em faradiol e ésteres, agrega também carotenóides (xantinas, calendulina, caroteno, licopeno, zeaxantina etc), flavonóides, ácido oleanólico, saponinas, mucilagens, resinas, princípios amargos, polissacarídeos, ácido salicílico, vitaminas e minerais, sendo um produto de altíssima concentração de princípios ativos. Componentes: óleo essencial < 4% / carotenóides < 2% / fadadiol éster < 25% / resinas, triterpenos e outros. Pode-se ainda destacar os constituintes majoritários sendo as saponinas triterpênicas (ácido oleanólico) e flavonóides (quercetina, isoquercitrina e rutina).

A extração via dióxido de carbono (CO₂) super-crítico é um processo mais aprimorado de se extrair óleos essenciais. Possibilita a obtenção de óleos essenciais com melhor qualidade aromática e elevado potencial terapêutico.

Microrganismos, antibióticos, meios de cultura e aparelho LED

Foram utilizadas as linhagens bacterianas padrão de *Escherichia coli* ATCC 25922, e *Staphylococcus aureus* ATCC 292213 cedidas pelo Laboratório de Análises Clínicas Vicente Lemos e as linhagens multirresistentes de isolados clínicos *Escherichia coli* 06 e *Staphylococcus aureus* 358 cedidas pela Universidade Regional do Cariri. Estas estiveram mantidas em Agar infusão de coração (HIA). Para realização dos testes, as linhagens foram suspensas em tubo de ensaio com solução salina para obter-se uma suspensão com turvação equivalente a 0,5 da escala de McFarland (1×10^8 UFC/mL). Os discos de antibióticos (amicacina, gentamicina, ciprofloxacina, norfloxacina) foram adquiridos comercialmente da Sensifar®. Os meios de cultura Agar infusão de coração (HIA) e Ágar Mueller Hinton (MH) foram adquiridos de HIMEDIA, Índia. O aparelho utilizado durante o procedimento experimental fora o Light Emithing Diodes- LED, que é um diodo emissor de luz, da marca NEW Estética®, o qual possui os espectros de luz vermelha, azul e amarela, permitindo também a combinação destas cores.

Avaliação da atividade antimicrobiana por contato gasoso

A semeadura dos microrganismos fora realizada em placas de petri contendo Ágar Mueller Hinton (MH), empregando-se a técnica de semeio em tapete. O óleo essencial de *Calendula officinalis* foi utilizado sua concentração em 100%. No centro das placas foram

inseridos discos de papéis filtro, e no interior das tampas fora adicionado 20 µL do produto a ser testado. Prosseguindo a incubação em estufa a 37°C durante um período de 24 horas. Todos os testes foram realizados em triplicate. Por fim, a determinação dos halos de inibição obedeceu a contagem exibida na superfície de uma régua milimetrada (SILVA; CARVALHO; MATIAS, 2016).

Avaliação da atividade antimicrobiana moduladora por contato gasoso

O ensaio para avaliação da atividade moduladora foi realizado de acordo com o método do contato gasoso modificado por (INOUE; TAKIZAWA; YAMAGUCHI, 2001). A semeadura dos microrganismos fora realizada em placas de modification petri contendo Ágar Mueller Hinton (MH), empregando-se a técnica de semeio em tapete. Na base das placas contendo o inóculo bacteriano foram adicionados os discos de antibióticos amicacina 30µg, gentamicina 10µg, ciprofloxacina 5µg, norfloxacina 10µg. Sobre o interior das tampas de cada uma das placas fora adicionado 20 µL da concentração do produto onde houve eficiência inibitória a partir dos testes de atividade bacteriana para que através da volatilização da substância houvesse a interação com os discos de antibiótico anteriormente alocados. Outras placas contendo os discos de fármacos, mas sem o óleo foram também preparadas. Prosseguindo a incubação em estufa a 37°C durante um período de 24 horas. Todos os testes foram realizados em triplicata. A determinação dos halos de inibição obedeceu a contagem exibida superfície de uma régua milimetrada, sendo analisados na presença e/ou ausência do produto testado sendo possível categorizar o sinergismo ou antagonismo.

Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora com exposição à luz de LED azul

Durante o procedimento experimental com LED utilizou-se o aparelho *Light Emithing Diodes- LED*, da marca NEW Estética®. Fora utilizada a luz azul, com um comprimento de onda pré-determinado pelo aparelho de 415nm. Para a realização destes testes, seguiu-se as mesmas metodologias referentes aos testes de avaliação da atividade antibacteriana e moduladora por contato gasoso. Em seguida, as placas passaram a ser submetidas à luz de LED azul num intervalo de tempo de vinte minutos. Prosseguindo a incubação em estufa a 37°C durante um período de 24 horas (PEREIRA et al., 2017). Todos os testes foram realizados em triplicata.

Análise estatística

Os resultados analisados foram expressos em média aritmética \pm desvio padrão, avaliados estatisticamente através da análise de variância (ANOVA) seguido pelo post-test Bonferroni utilizando software estatístico GraphPad Prism 7.0, as diferenças foram consideradas significativas quando p fora menor que 0,05.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

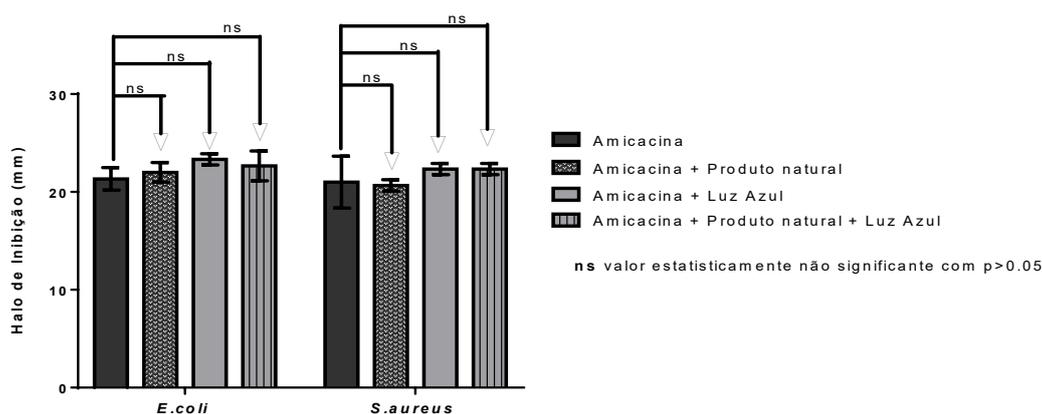
De acordo com os testes de atividade antibacteriana não fora detectada a inibição do crescimento bacteriano das cepas padrão e multirresistentes de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* na presença apenas da substância nem acrescido a luz de led azul. À vista disso, o óleo essencial e a fototerapia não promoveram a formação de halos, portanto, não desenvolveram uma atividade antibacteriana considerável sob tais bactérias.

Cabe pontuar que a ausência de atividade antimicrobiana, sobretudo, do óleo essencial selecionado pode ser justificada através diversas vias que puderam porventura afetar o seu potencial inibitório. Diante disso, Almeida; Almeida, Gherardi (2020) argumentaram que a época sazonal, é um dos principais fatores que interferem na performance de um mesmo espécime vegetal, somado a isso, o tipo de amostra vegetal, método e o tempo de extração são fatores críticos que também incidem diretamente no rendimento desses constituintes.

Como apontado por Souza (2020) durante os testes de atividade antibacteriana do óleo essencial de alecrim também não obtivera sucesso na redução das contagens microbiológicas da cepa de *Escherichia coli*, justificado pelo sistema alimentar e outros fatores como a temperatura e tempo de exposição que afetaram o êxito dos ensaios.

Os resultados demonstrados no **Gráfico 1** expressam os testes de modulação por contato gasoso utilizando o antibiótico Amicacina indicam que estes foram estatisticamente irrelevantes (em que p fora maior que 0,05) revelando, assim, a inaplicabilidade desse fármaco sob tais condições.

Gráfico 1: Atividade Modulatória por Contato Gasoso com Exposição à Luz de Led Azul com a inserção do antibiótico Amicacina na presença e ausência do óleo essencial de *Calendula officinalis* frente as cepas resistentes de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.



Fonte: Próprio autor

Segundo os estudos de Böttger; Crich (2019) a Amicacina e Gentamicina, pertencentes à classe dos aminoglicosídeos, em tese possuem um extenso espectro de ação contra bactérias aeróbias de Gram negativas, em especial aquelas que compõem

à família Enterobacteriaceae e que produzem ESBLs, ou seja, β -lactamases de espectro estendido.

Com efeito, López (2019) destacou o dinamismo bactericida concernente a esta categoria, haja vista a possibilidade de gerar uma inibição irreversível da síntese proteica bacteriana, com destaque para subunidade 30s, provocando erros na leitura o que justifica a produção de proteínas anômalas “no sense”.

Uma vez que, apesar das descrições presentes na literatura que correlacionam o potencial antimicrobiano da Amicacina sobre tais espécies bacterianas, devem-se considerar outros fatores que podem ser determinantes, que vão desde a introdução da droga sob regime de isolamento ou sob a associação com produtos resultantes de organismos vegetais.

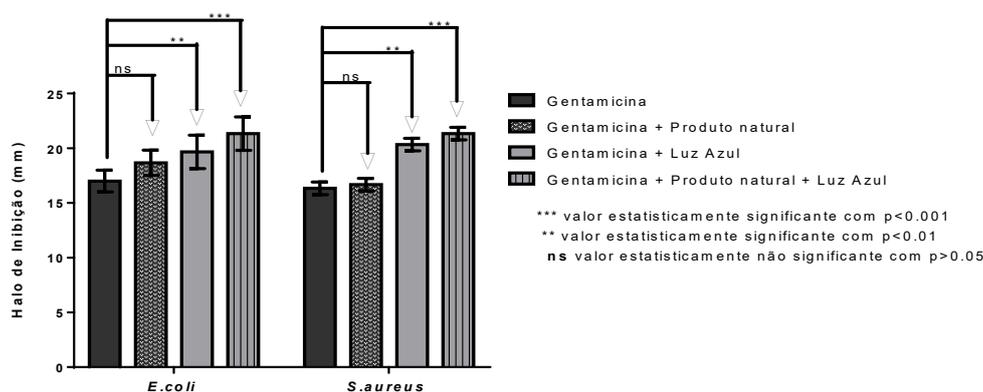
Piana; Kupski; Possebom (2021) salientaram que o surgimento das divergências entre as pesquisas etnofarmacológicas de variadas espécies de plantas medicinais, com ênfase no espécime de *Calendula officinalis*, podem ser fundamentadas no que tange a existência de mecanismos de resistência conferidos às bactérias o que impedem a análise concordante ao que fora visto nos ensaios citados anteriormente na literatura, somado a isso as baixas concentrações de substâncias ativas nos produtos em comercialização, a exemplo disso, os flavonoides.

Em consonância as observâncias de Gorniak; Bartoszeski; Króliczewski (2019), tal composto fitoquímico tem sido apontado como um dos elementos que conferem ação antibacteriana por desestabilizar a integralidade da membrana produzindo alterações ou até mesmo rupturas que interferem na principal característica dessa estrutura que é a permeabilidade.

Sob outro enfoque os resultados demonstrados no **Gráfico 2** expressam tanto a relação positiva do antibiótico Gentamicina com a luz de luz azul quanto a combinação do óleo essencial de *Calendula officinalis* com antimicrobiano e a luz, que quando associados resultados relevantes foram observados, indicando que o composto fitoquímico por si não fora eficaz, mas quando unido à luz houve a estimulação da ação dos princípios ativos presentes nele.

Não obstante, este indica a associação do fármaco juntamente à exposição à luz led azul em que se observa que um efeito considerável com $p < 0,01$, sobre as cepas Gram-negativas e Gram-positivas evento que denota efetividade deste arranjo, mas que tende a sofrer interferências a depender das condições em que são aplicadas.

Gráfico 2: Atividade Modulatória por Contato Gasoso com Exposição à Luz de Led Azul com a inserção do antibiótico Gentamicina na presença e ausência do óleo essencial de *Calendula officinalis* cepas resistentes de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.



Fonte: Próprio autor.

Kurosawa et al. (2020) projetou o perfil de sensibilidade antimicrobiana de *Staphylococcus spp*, concebendo uma classificação em número absoluto e percentual aos quais para Gentamicina encontrou-se cerca de 96,5%, considerando um fármaco de ótima adequação terapêutica.

Conforme descreveu Galo et al. (2018) a inativação fotodinâmica é ditada pela variação da temperatura gerada pela luz, tempo de exposição das placas contendo o inóculo bacteriano, distância entre a emissão do feixe de luz e a área de cultura e entre outros fenômenos da irradiância, que reflete o fluxo de radiação por unidade de área recebida por uma superfície.

Em consequência disso, os compostos fenólicos, mais especificamente os bioflavonoides presentes no óleo essencial tiveram sua atividade antibacteriana ampliada. Como testificado por Rocha et al. (2013) durante a avaliação das plantas *S. terebintifolius* e *S. obtusifolium* em que a atividade antimicrobiana estivera relacionada à presença de metabolitos secundários como os próprios flavonoides e também saponinas, ambos constituintes de *Calendula officinalis*.

Alinhado a triagem fitoquímica de *Passiflora edulis Sims* realizada por Costa (2016) a detecção de bioativos como os flavonoides, saponinas e alcaloides estiveram intimamente correlacionados ao potencial antimicrobiano, sobretudo, os compostos fenólicos que atuam em diferentes níveis desde a membrana e parede celular dos microrganismos que passam a interagir com as proteínas de membrana das bactérias resultando na desarranjo dessas estruturas interferindo na permeabilidade e propiciando a coagulação do conteúdo celular.

As propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas de *Malva sylvestris* (malva) também apontadas por Aleluia et al. (2015) foram determinadas também pela presença de mucilagens, taninos, glicolipídios e flavonoides quanto a relação no controle de biofilmes

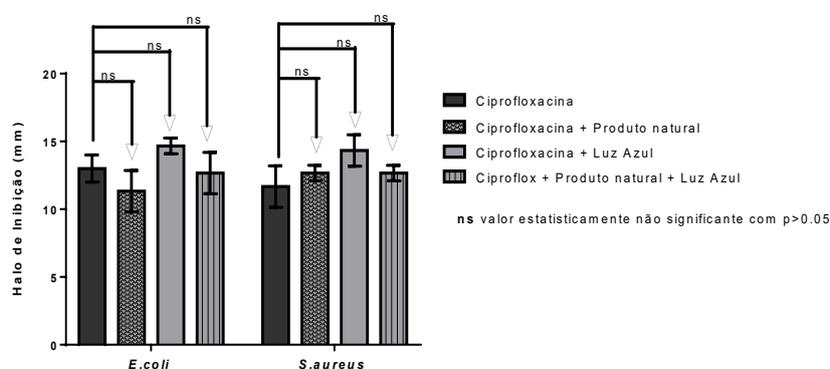
dentais causados por patógenos endodônticos, a exemplo, *Staphylococcus aureus*.

Ademais, verifica-se que modulação correspondente ao **Gráfico 2** desponta a presença do antimicrobiano sintético que em consórcio a luz de led azul e ao produto testado provocou um efeito sinérgico sobre as cepas Gram-negativas e Gram-positivas submetidas aos testes, sendo, portanto, o de maior significância em que $p < 0,001$, tendo em vista a formação de halos maiores em relação ao controle.

Desta maneira, os resultados encontrados na presente pesquisa podem estar atrelados a formação de ROS (espécies reativas de oxigênio) pelo tratamento fotodinâmico o que corrobora para a oxidação da membrana celular que destroem componentes celulares e em segundo plano a redução e neutralização dos fatores de virulência das bactérias por flavonoides ao passo que realiza o bloqueio de toxinas produzidas por patógenos, como também a quebra da estrutura citoplasmática (SILVA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2018)

O **Gráfico 3** ilustra os resultados da atividade modulatória com ênfase na adição de ciprofloxacina em que pode se verificar que não houve a expressão de valores estaticamente significantes como determinado.

Gráfico 3: Atividade Modulatória por Contato Gasoso com Exposição à Luz de Led Azul com a inserção do antibiótico Ciprofloxacina na presença e ausência do óleo essencial de *Calendula officinalis* cepas resistentes de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.



Fonte: Próprio autor.

Na investigação acerca da prevalência de infecções do trato urinário Santos, Porcy e Oliveira Menezes (2019), destacaram que as cepas de *E. coli* apresentaram um perfil de resistência de 63% a Norfloxacina e de 61% a Ciprofloxacina, o que em termos gerais considera-se uma taxa sinalizadora quanto a crescente resistência dos microrganismos orientados aos processos farmacológicos das quinolonas. Somado a isso, Povoá et al., (2019) expôs que *E. coli* apresentou uma taxa de resistência de 35% também a Ciprofloxacina (Gráfico 3).

Diante da diminuta resposta modulatória emitida, essencialmente, no gráfico acima pode-se presumir que o produto que fora testado tenha de ter sofrido atenuação do seu potencial inibitório.

Alguns estudos sugerem que as bactérias Gram-negativas, citada acima, passam a ter um grau menor de susceptibilidade à ação dos antimicrobianos e demais substâncias associadas, explicada pela própria conformação celular bacteriana a que se compreende a dificuldade da difusão dos princípios ativos em consequência à existência dos lipopolissacarídeos aderidos à membrana externa (ALVES et al., 2022). Sendo assim, é previsto a possibilidade de que os fitoconstituintes de *Calendula officinalis* também enfrentem tais contratempos para combater diretamente esses patógenos.

Ao tomar nota acerca de tal pressuposto, os estudos concebidos por Farrar; Farrar (2020) designam os óleos essenciais (OE's) como compostos voláteis, que apresentam níveis de lipossolubilidade, possuem odor característico e com concentrações distintas de diversas substâncias consideradas vitais, provenientes da extração de plantas medicinais que, em suma, evidenciam propriedades farmacológicas e biológicas.

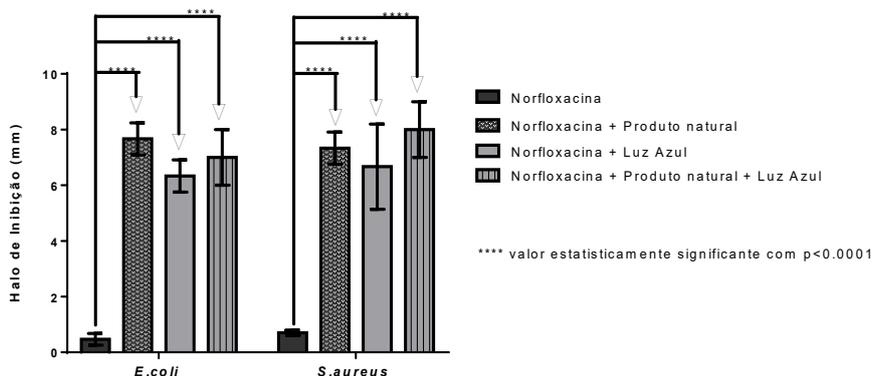
Simões; Souza (2019) discorrem sobre a crescente resistência aos antimicrobianos atribuída as cepas de *E. coli*, ainda que essa prerrogativa teria sido aplicada anteriormente às quinolonas de modo incisivo, observou-se que nos últimos tempos houve um aumento, em especial, ao ciprofloxacino, fato que corrobora com os dados indicados pela presente pesquisa (Gráfico 3).

Sustentando tal lógica, Lima et al. (2022) legitima tal excerto ao identificar a prevalência desse microrganismo em um Hospital Universitário em Recife/PE analisando uroculturas positivas, considerando que esta bactéria fora responsável por cerca de 65% das infecções investigadas, ademais, exibindo um índice de resistência a ciprofloxacino contabilizando 27%, por isso, traz à tona a exigência do entendimento do comportamento dessas espécies mais virulentas relacionando-as com a terapia de infecções mais comuns.

Outrossim, ainda é válido explicitar o efeito pertinente de *Calendula officinalis* (Linn.), logo, em conformidade com os ensaios de Darekar; Hate (2021) a avaliação do seu potencial antibacteriano mostrou resultados moderados quanto a sua atividade inibitória com diferença significativa ($p < 0,05$) dentre os produtos adquiridos através das flores dessa herbácea, em que evidenciou uma repercussão positiva quanto bactérias Gram-positivas como *Bacillus subtilis*, *Enterococcus*, com destaque para *Staphylococcus aureus* e por fim Gram-negativas como *Klebsiella pneumoniae*. Por conseguinte, admite-se que os testes desenvolvidos com outras cepas podem ser ainda mais promissores.

Para modulação como apresentado no **Gráfico 4** pode-se verificar a análise juntamente ao antimicrobiano Norfloxacin que demonstrou atividade modulatória importante dentro das disposições que fora submetido, conferindo uma escala de significância.

Gráfico 4: Atividade Modulatória por Contato Gasoso com Exposição à Luz de Led Azul com a inserção do antibiótico Norfloxacina na presença e ausência do óleo essencial de *Calendula officinalis* cepas resistentes de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.



Fonte: Próprio autor.

A Norfloxacina, fluoroquinolona integrante da segunda geração, apresenta atividade antimicrobiana acrescida e elevada semivida se comparada aos fármacos anteriores (BUSH et al. 2020).

Pham et al. (2019) afirma que as quinonas apesar de sofrerem diversas modificações em sua estrutura química para melhoramento, ainda sim possuem um potencial de desenvolvimento de resistência antimicrobiana na medicina humana e veterinária, mas apesar disso, essa classe se destaca por possuir um espectro de atividade de alta amplitude contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, atuando primariamente na topoisomerase IV e na DNA girase, respectivamente, tendo apenas como exceção o tratamento contra *S. aureus* em que a Norfloxacina atua diretamente na DNA girase.

Contudo, percebe-se que embora haja falhas nos processos de inibição de tal antibiótico a presença do óleo essencial por si conferiu aumento da capacidade de inibição bacteriana provocando um sinergismo, para além disso, as combinações frente a exposição a luz também produziram tais efeitos.

Isso está de acordo com o estudo de Melo et al. (2021) que propõe e atesta a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) como um mecanismo baseado em fotossensibilizadores e fonte de luz visível como alternativa complementar que induz danos oxidativos e morte celular através de reações do tipo I (transferência de elétrons) e reações do tipo II (transferência de energia).

Briggs et al. (2018) avaliou a eficácia concernente à emissão de luz no tratamento de infecções em que bactérias resistentes Gram positivas e Gram negativas estiveram envolvidas, constatou-se então a efetividade para espécies de *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichiacoli* e *Enterococcus faecalis*.

A avaliação realizada nesse estudo fora congruente à análise descrita por Loveckca (2018) e Muley et al (2009) em que as substâncias biologicamente ativas presentes nas folhas e flores de *Calendula officinalis* como proteínas e aminoácidos, açúcares redutores, saponinas, terpenóides, fenólicos, esteróides, glicosídeos e frações de flavonoides, podem ser associadas ao desempenho inibitório e antibiótico contra os microrganismos como fungos, parasitas, e sobretudo, as bactérias, a exemplo, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *S. fecalis*, *Sarcina lutea* e *Klebsiela pneumoniae*.

De modo geral, é cabível retomar a avaliação do composto volátil propriamente dito, assim, este produto aplicado aos testes obedeceu ao método de extração por fluido supercrítico ou CO₂ supercrítico, comumente utilizado na via de transformação industrial. Portanto, é definido que o fluido supercrítico se trata de uma substância que apresenta propriedades simultâneas de gás e líquido que se apresenta a temperatura e pressão superior ao ponto crítico e que podem ser manipuladas (ZHOU et al., 2021).

Para mais, Serrano; Figueiredo (2018) explicam que estes fluidos possuem alta solvatação e difusividade, característica atribuída aos líquidos e gases, respectivamente. Nessas condições, ao entrar em contato com a matriz vegetal penetram com maior eficiência, e por isso são extraídos biocompostos com rendimentos de alto valor.

A propósito, dióxido de carbono (CO₂) tem maior prestabilidade no processo de extração supercrítica (ESc) pois dispõe de propriedades físico-químicas como não inflamável, inodoro, insípido, inerte e não tóxico, estabelecendo maior segurança à saúde humana, sendo também ecologicamente correto (WRONA et al., 2017).

Por consequência, infere-se que a metodologia de extração do produto dificilmente pode ser responsável pela ausência ou declínio da ação antibacteriana verificada na maioria dos resultados, podendo averiguar que outras vertentes puderam interferir nesse desenvolvimento.

Tão logo, Oliveira; Sarmiento (2019) ratificam ainda que a produção de óleos voláteis é influenciada por fatores de variabilidade tanto de termos intrínsecos, que estão intimamente relacionados à genética e conseqüentemente à fisiologia da planta, quanto extrínsecos que se referem a ambientação (umidade, calor, luz, ar). Sob esse viés, as condições climáticas da região podem ter sido preponderantes na constatação da baixa atividade bactericida.

Sumariamente, o insucesso dos testes citados acima, com exceção dos quais se utilizou a gentamicina e norfloxacin, se deve em termos gerais pela resistência bacteriana. Nesse ínterim, ainda sobre a observação dessa característica Brunton et al. (2019) aponta que tal particularidade pode ser entendida pela inativação do fármaco acrescentadas à produção enzimática conferida aos microrganismos, dado que viabiliza falhas no acesso da substância ao interior celular bacteriano, progredindo com a irregularidade e conseqüentemente a inercia do composto sobre as espécies.

A multirresistência vinculada as bactérias Gram-negativas e em Gram-positivas estão largamente interligadas às bombas de efluxo, ditas proteínas de membrana que enviam as substâncias danosas as células bacterianas até o espaço extracelular reduzindo as concentrações internas evitando os efeitos deletérios (DA COSTA; SILVA JUNIOR, 2017).

Em destaque para as Gram negativas que de forma natural contém a resistência intrínseca em função da menor permeabilidade da membrana (LPS), com isso segundo Poirel et al. (2018) traz que também que *Escherichia coli* possui capacidade de acumular genes de resistência, concebido através da transferência horizontal. Além disso, o *Staphylococcus aureus* também detêm a característica de aquisição de genes de resistência da mesma espécie ou de outras, que podem incidir diretamente no sítio de ação das substâncias provocando alterações o que induz a inativação, mediada por plamídeos e transposon (CUSSOLIM et al., 2021).

Além disto, o tipo de produto optado para pesquisa também incide diretamente nos resultados. Com isso, convém pontuar que o interesse científico acerca da funcionalidade dos óleos essenciais (OE's) citado por Li et al. (2018) ampara-se no tanto no baixo potencial de toxicidade direta aos organismos não alvos da substância, quanto na eficiente taxa de biodegradabilidade que, por sua vez, confere reduzidos riscos aos humanos e ao meio ambiente a qual integra.

Acrescido a isso, tal alternativa propicia ainda baixo custo, maior acessibilidade e propõe a limitação das injúrias provocadas pelos microrganismos procarióticos (AL ALSHEIKH et al., 2020).

Isso posto, o óleo essencial de *Calendula officinalis* agrega uma série de constituintes que a depender das condições de armazenamento e acondicionamento tendem a sofrer modificações de suas proficiências aromáticas e, acima de tudo, terapêuticas.

Neste sentido, Nascimento; Prade (2020) adverte que a aquisição de óleos essenciais na versão sintética pode corromper os principais benefícios encontrados na versão natural vegetal, por consequência, faz-se necessário observar as informações do produto desde a espécie (nome científico), especificações de quimiotipo até mesmo teor em princípio ativo, em segunda instância, a verificação do método de extração, coeficiente que está vinculado as variações químicas dos OE's.

CONCLUSÃO

Diante dos dados obtidos neste estudo demonstrou-se que o óleo essencial de *Calendula officinalis* isolado não apresentou atividade antibacteriana diante as cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* testadas, entretanto, expressou uma modificação satisfatória durante os testes de modulação conduzidos através da associação do antibiótico gentamicina e norfloxacina, na presença e ausência da luz de LED azul. Evidencia-se que houveram repercussões significativas em função do sinergismo que provocou a

sensibilização das bactérias. Todavia, não é descartada a possibilidade deste composto gerar resultados ainda mais promissores se direcionado a outras metodologias e outros patógenos. Em suma, esse trabalho permite uma perspectiva colaborativa e sugere novas pesquisas acerca da consolidação do potencial clínico e terapêutico de óleos essenciais para subsidiar o enfrentamento de doenças infecciosas de ordem bacteriana.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, J. A.; NOGUEIRA, J. M. R. Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 53, n. 3, p. 219-223, 2021.

AL ALSHEIKH, H. M. et al. **Plant-Based Phytochemicals as Possible Alternative to Antibiotics in Combating Bacterial Drug Resistance**. **Antibiotics**. v. 9, n. 8, p. 1-23, 2020.

ALEGRE, M. L. et al. *Impact of Staphylococcus aureus USA300 Colonization and Skin Infections on Systemic Immune Responses in Humans*. **The Journal of Immunology**. v. 197, n. 4, p.1118-1126, 2016.

ALELUIA, C.D. M. et al. Fitoterápicos na odontologia. **Revista Odontologia Universitária**. v. 27, n. 2, p. 126-34, 2015.

ALMEIDA, J. C.; ALMEIDA, P. P.; GHERARDI, S. R. M. Potencial antimicrobiano de óleos essenciais: uma revisão de literatura de 2005 a 2018. **Nutri Time**. v. 17, n. 1, p. 8623-8633, 2020.

ALVES, M. V. D. et al. Atividade antibacteriana de óleos essenciais frente à *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. **Revista de Biotecnologia & Ciência**. v. 11, n. 1, p. 32-42, 2022.

BÖTTGER, E. C., CRICH, D. Aminoglycosides: time for the resurrection of a neglected class of antibacterials?. **ACS infectious diseases**. v. 6, n. 2, p.168-172, 2019.

BRIGGS, T. et al. Antimicrobial photodynamic therapy- a promising treatment for prosthetic joint infections. **Lasers in Medical Sciences**. v. 33, n. 3, p. 523-532, 2018.

BRUNTON, L. L. et al. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. Ed. 13. Porto Alegre: Artmed, 2019.

BUSH, N. et al. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. **Molecules**. v. 25, n. 23, p. 5662, 2020.

COSTA, N. C. **Estudo fitoquímico e atividade antimicrobiana in vitro do extrato das sementes de *Passiflora edulis Sims* e formulações farmacêuticas**. 2016. 64f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Tocantins, Programa

de Pós-Graduação em Biotecnologia, Gurupi, 2016

CUSSOLIM, P. A. et al. Mecanismos de resistência do *Staphylococcus aureus* a antibióticos. **Revista Faculdades do Saber**. v. 6, n. 12, p. 831-843, 2021.

DA COSTA, A. L. P.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**. v. 7, n. 2, p. 45, 2017.

DAREKAR, D. P.; HATE, M. S. Phytochemical Screening of *Calendula Officinalis* (Linn.) Using Gas-Chromatography-Mass Spectroscopy with Potential Antibacterial Activity. **Journal of Scientific Research**, v. 65, n. 2, p. 1-7, 2021.

FARRAR, A. J., FARRAR, F. C. Clinical Aromatherapy. **Nursing Clinics of North America**. v.55, n. 4, p. 489–504, 2020.

GALO, I. D. C. et al. **Fototerapia antimicrobiana: otimização de protocolo experimental in vitro e estudo de resistência bacteriana**. 2018. Dissertação (Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde) – Universidade Federal de Goiás, Jataí, Goiás, Brasil. 2018.

GORNIK, I.; BARTOSZESKI, R.; KRÓLICZEWSKI, J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. **Phytochemistry Reviews**. v. 18, p. 241-272, 2019.

INOUE, S.; TAKIZAWA, T.; YAMAGUCHI, H. Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contract. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v. 47, n. 5, p. 565-573, 2001.

JÜTTE, R. et al. Herbal medicinal products—Evidence and tradition from a historical perspective. **Journal of Ethnopharmacology, Limerick**. v. 207, n. 1, p. 220-225, 2017.

KUROSAWA, L. S. et al. Perfil de susceptibilidade antimicrobiana de *Staphylococcus spp.* associados a mastite bovina. **Pubvet**. v. 14, n. 5. p. 1- 6, 2020.

LI, Y. et al. Insecticidal Activities and Chemical Composition of the Essential Oils of *Ajania nitida* and *Ajania nematoloba* from China. **Journal of Oleo Science**. v. 67, n. 12, p. 1571-1577, 2018.

LIMA, D. C. S. et al. Prevalence of microorganisms resistant to ciprofloxacin isolated in urinary tract infections at University Hospital of Recife/PE. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 8, p. 1-9, 2022.

LÓPEZ, V. A. R. **Efecto antimicrobiano del aceite esencial de *Calendula officinalis* L., sobre cepas de *Salmonella enterica* y *Escherichia coli***. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Botânicas) – Institución de Enseñanza e Investigación em Ciencias Agrícolas, Montecillo, Texcoco, Edo. de México. 2019.

LOVECKA, P. et al. Characterization of biologically active substances from *Calendula officinalis*. **Current Pharmaceutical Biotechnology**. v. 19, p. 1167-1174, 2018.

MACEDO, Y. C. L. **Proposta e análise de um circuito para neoformação tecidual**. 2015. 45f. Monografia (Bacharelado em Engenharia Eletrônica) - Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

MELO, M.A. et al. Terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) para tratamentos de biofilme. **Virulência**. v. 12, n. 1, p. 2247-2272, 2021.

MULEY, B. P. et al. Phytochemical constituents and pharmacological activities of *Calendula officinalis* Linn (asteraceae): a review. **Tropical Journal Of Pharmaceutical Research**. v. 5, n. 8, p. 455-465, 2009.

MUTHUKUMAR, A. **Microbial Technology for the Welfare of Society**. v. 17, n. 1 p. 260, 2019.

NASCIMENTO, A; PRADE, A. C. K. **Aromaterapia: o poder das plantas e dos óleos essenciais**. Ed. 2. Recife: Fiocruz-PE. 2020.

OLIVEIRA, E. F. et al. Combination of aerosolized curcumin and UV-A light for the inactivation of bacteria on fresh produce surfaces. **Food Research International**. v. 114, n. 1, p.133-139, 2018.

OLIVEIRA, R. K. B.; SARMENTO, A. M. M. F. O uso dos óleos essenciais de gerânio e junípero no rejuvenescimento facial. **Revista Diálogos em Saúde**. v. 2, n. 1 p. 38-52, 2019.

PEREIRA, N. L. F. et al. Antibacterial activity and antibiotic modulating potential os the essential oil obtained from *Eugenia jambolana* in association with led lights. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. V. 174, n.1, p. 144-149, 2017.

PHAM, T. et al. Quinolone antibiotics. **Med Chem Comm**. v. 10, n. 10, p. 1719-1739, 2019.

PIANA, M., KUPSKI, C., POSSEBOM, M. B. H. Análise da atividade antibacteriana de espécies utilizadas popularmente em infecções do trato urinário. **Revista Farmácia Generalista/Generalist Pharmacy Journal**. v. 3, n.1, p.1-13, 2021.

POIREL L. et al. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. **Microbiology Spectrum Journal**. v. 6, n. 4. p. 1-27, 2018.

PÓVOA, C. P. et al. Evolução da resistência bacteriana em infecção comunitária do trato urinário em idosos. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**. v. 9, n. 1, p.1-7, 2019.

ROCHA, E. A. L et al. Atividade Antimicrobiana “In Vitro” de Extratos Hidroalcoólicos de Plantas Medicinais do Nordeste Brasileiro em Bactérias do Gênero *Streptococcus*. **Pesquisa Brasil Odontopediatria Clínica Integrativa**. v. 13, n. 3, p. 233-38, 2013.

SANTOS, M. J. A., PORCY, C., & DE OLIVEIRA MENEZES, R. A. Etiologia e perfil de resistência bacteriana em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital público de Macapá-Amapá, Brasil. Um estudo transversal. **Revista Diagnóstico e tratamento**. v. 24, n. 4, p. 135-142, 2019.

SERRANO, C.; FIGUEIREDO. **Plantas Aromáticas**. Ed. 3. Portugal: A Fileira das Plantas Aromáticas e o Desenvolvimento Local, 2018.

SHIRINIDHI, S. et al. Efficacy of calendula officinalis extract (Marigold flower) as antimicrobial agent against oral microbes: An invitro study in comparision with chlorexidine digloconate. **Journal of Clinical and Diagnostic Researc**. v. 11, n. 10, p. 5-10, 2017.

SILVA, A. D. et al. Atividade antimicrobiana de flavonoides: uma revisão de literatura. **Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas**. v. 4, n. 1, p. 51-65, 2020.

SILVA, M. K. N.; CARVALHO, V. R. A.; MATIAS, E. F. F. Chemical Profile of Essential oil of *Ocimum gratissimum* L. and Evaluation of Antibacterial and Drug Resistance modifying Activity by Gaseous Contact Method. **Pharmacognosy Journal**. v. 8, n. 1, p. 4-9, 2016.

SIMÕES, L. P.; SOUZA, L. B. G. Avaliação in vitro da atividade antibacteriana de suco de cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) sobre cepas de *Escherichia coli* responsáveis por infecção urinária. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. v. 51, n. 2, p. 154-156, 2019.

SOUZA, L. A. et al. Atividade antimicrobiana de óleo de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) em carnes inoculadas com *Escherichia coli*. **Brazilian Applied Science Review**. v. 4, n. 2, p. 592-605, 2020.

WAGNER, F. S. **Perfil antimicrobiano de cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* isoladas do Rio Tubarão/SC**. 2018. (Trabalho de Conclusão de Curso) - Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, Santa Catarina, 2018.

WRONA, O. et al. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plant materials. **Journal of AOAC International**. v. 100, n.6, p. 1624 - 1635, 2017.

ZHOU. J. et al. The Application of Supercritical Fluids Technology to Recover Healthy valuable Compounds from Marine and Agricultural Food Processing By-Products: **A Review. Processes**. v. 9, n. 2, p. 357, 2021.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA HANSENÍASE NA MACRORREGIÃO DO CARIRI-CE ENTRE OS ANOS DE 2017 A 2022

Vinícius Xavier Ferreira Andrade¹;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Andressa de Alencar Silva²;

<https://orcid.org/0000-0003-2678-1477>

Andrezza Cristina Moura dos Santos³;

<http://lattes.cnpq.br/9453061133052497>

Daniel Sampaio Alves⁴;

<https://orcid.org/0009-0003-5307-5049>

Glaucia Maria França da Silva⁵;

Jade Oliveira Brito Peixoto⁶;

<https://orcid.org/0009-0003-2231-1985>

Júlio César Silva⁷;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Lucas Yure Santos da Silva⁸;

<https://orcid.org/0000-0003-1183-4767>

Luis Henrique Leandro Soares⁹;

<http://lattes.cnpq.br/5943652008925796>

Maria Hellena Garcia Novais¹⁰;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Mylene Teles de Lima¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/6496835772307638>

Priscilla Ramos Freitas¹²;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹³;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Sheila Alves Gonçalves¹⁴;

<https://orcid.org/0000-0001-9263-4964>

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira¹⁵;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Yasmin Thially Bento da Silva Vitorino¹⁶;

<http://lattes.cnpq.br/7810885792507382>

Yedda Maria Lobo Soares de Matos¹⁷.

<https://orcid.org/0000-0002-1837-2844>

RESUMO: O presente trabalho teve como objetivo realizar a análise do perfil epidemiológico da hanseníase na macrorregião do Cariri entre os anos de 2017 a 2022. Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, observacional, transversal e de abordagem quantitativa, que foi realizado através da busca de dados secundários no Sistema de Informações de Agravos e Notificação (SINAN), disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS/TABNET) para analisar de forma numérica e epidemiológica os casos de hanseníase registrados na macrorregião do Cariri no período de 2017 a 2022. A tabulação de dados foi executada através de gráficos gerados na plataforma do *Microsoft Office Excel*. No período de 2017 a 2022, houve o registro de 2.052 casos de hanseníase na macrorregião do Cariri, em que o município que apresentou o maior número foi Juazeiro do Norte, e a partir dos casos registrados durante o período do estudo obteve-se o seguinte perfil: sexo masculino, faixa etária de 50 a 59 anos, escolaridade da 1ª a 4ª série incompleta do ensino fundamental e forma clínica dimorfa. Conclui-se que existe ainda um significativo número de casos dessa doença na região do Cariri, sendo evidente a necessidade de políticas públicas mais efetivas por parte do Ministério da Saúde para o enfrentamento dessa adversidade.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Hansen. Doenças endêmicas. *Mycobacterium Leprae*. Prevalência. Saúde pública.

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF LEPROSY IN THE CARIRI-CE MACROREGION BETWEEN THE YEARS 2017 TO 2022

ABSTRACT: The present work aimed to analyze the epidemiological profile of leprosy in the Cariri macro-region between the years 2017 and 2022. This is a descriptive, observational, cross-sectional epidemiological study with a quantitative approach, which was carried out through the search for secondary data in the Disease Information and Notification System (SINAN), made available by the Information Technology Department of the Unified Health System (DATASUS/TABNET) to analyze numerically and epidemiologically the cases of leprosy registered in the Cariri macro-region from 2017 to 2022. Data tabulation was performed using graphs generated on the Microsoft Office Excel platform. In the period from

2017 to 2022, 2,052 cases of leprosy were recorded in the Cariri macro-region, in which the municipality with the highest number was Juazeiro do Norte, and based on the cases recorded during the study period, the following was obtained profile: male, age range from 50 to 59 years old, incomplete 1st to 4th grade of primary education and dimorphic clinical form. It is concluded that there is still a significant number of cases of this disease in the Cariri region, making it clear that there is a need for more effective public policies on the part of the Ministry of Health to combat this adversity.

KEY-WORDS: Endemic diseases. Hansen's Disease. *Mycobacterium Leprae*. Prevalence. Public health.

INTRODUÇÃO

A hanseníase trata-se de uma doença crônica, insidiosa, infecciosa e dermatoneurológica com alta infectividade, contudo baixa patogenicidade, sendo a bactéria *Mycobacterium leprae* o agente etiológico. Em relação a transmissão, essa ocorre através de gotículas de saliva liberadas por indivíduos infectados. Na maior parte dos casos as manifestações clínicas apresentam morosidade, e apesar da ausência de sinais e sintomas o doente transmite a doença (Almeida; Milan, 2020).

A falta de acesso à informação e o preconceito têm uma influência muito significativa sobre a transmissão e o agravamento da hanseníase, assim como a vulnerabilidade social que está atrelada ao saneamento básico inadequado, pobreza e analfabetismo. Essa doença gera um forte impacto na vida dos pacientes, e esses diversos entraves sociais e psicológicos vivenciados provocam interferências em meio ao tratamento, o que pode comprometê-lo (Santana *et al.*, 2022).

A ocorrência do diagnóstico da hanseníase precocemente com adesão ao tratamento é primordial para interromper a transmissão e prevenir incapacidades. Para diagnóstico é estabelecido que averigüe-se a sensibilidade da área afetada e analise ou pesquise a presença de bacilos na linfa (Pimentel *et al.*, 2018).

Os indivíduos que estatisticamente possuem maior risco de desenvolvimento da doença no Brasil têm o seguinte perfil: adultos, sexo masculino, baixa escolaridade, cor parda, residentes na região Nordeste. Mesmo existindo tratamento e cura, no território brasileiro a hanseníase ainda não foi erradicada e isso pode estar atrelado às divergências no desenvolvimento e padrão de vida entre as regiões do país. Ademais, é perceptível a necessidade de que o Ministério da Saúde estabeleça políticas públicas mais efetivas para prevenção da doença e de seus agravos, visto que o diagnóstico de forma tardia, eleva a possibilidade de desencadear deficiências permanentes (Carvalho; Gonçalves, 2022; Ribeiro; Silva; Oliveira, 2018).

Entre os anos de 2001 a 2015 no Brasil houve o registro de 605.673 casos novos (CNs) de hanseníase, dos quais foi possível georreferenciar 605.651, apresentando 21,65 casos para cada 100 mil habitantes como taxa média de detecção (Rodrigues, R. N. *et al.* 2022). Houve o registrado de 2015 a 2020 do total de 195.429 casos dessa doença, com o maior número em 2018 (20,45%), e neste ano, o Nordeste (42,3%), Centro-Oeste (21,2%), e Norte (14,4%) foram as regiões com maiores registros, e o Centro-Oeste e o Norte apresentaram as maiores prevalências. Já o Sul exibiu menor prevalência e quantidade de notificações (Batista *et al.*, 2022).

Na rede de atenção à saúde do estado do Ceará há a regionalização em 05 macrorregiões de saúde: a de Fortaleza, a de Sobral, a do Sertão Central, a do Litoral Leste/Jaguaripe e a do Cariri que apresenta como cidade-pólo Juazeiro do Norte. Em que a macrorregião do Cariri possui os mais elevados coeficientes de detecção da hanseníase com excelência na vigilância dos contatos (Sá; Holanda, 2020; Soares, 2020).

Diante disso, é essencial avaliar os indicadores epidemiológicos da hanseníase, visto que essa doença pode provocar várias comorbidades e alterar a qualidade de vida dos acometidos, e por possuir um tratamento longo muitos o abandonam, promovendo a continuidade da sua transmissão. Desse modo, torna-se necessário identificar como se comporta a epidemiologia da hanseníase na macrorregião do Cariri, para que haja a disseminação de dados relacionados às características epidemiológicas dessa doença. Logo, é importante analisar esses indicadores, para demonstrar se a doença ainda encontra-se preponderante na região e se há a necessidade de políticas públicas, para que ocorra a minimização da quantidade de novos casos. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil epidemiológico da hanseníase na macrorregião do Cariri entre os anos de 2017 a 2022.

METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo epidemiológico descritivo, observacional, transversal, e quantitativo, em que houve a busca de dados secundários no Sistema de Informações de Agravos e Notificação (SINAN), disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS/TABNET) para análise de forma numérica e epidemiológica dos casos de hanseníase registrados na macrorregião do Cariri no período de 2017 a 2022, em que ocorreu a análise de variáveis como idade, sexo, escolaridade, diagnóstico e prevalência, e para isso, foram utilizadas as seguintes ferramentas:

1. Epidemiologia e Morbidade;
2. Casos de Hanseníase – Desde 2001 (SINAN);
3. Hanseníase - desde 2001;

4. Ceará;
5. Em linha, ano do diagnóstico;
6. Em conteúdo, frequência;
7. Períodos Disponíveis: períodos de 2017 a 2022;
8. Seleções disponíveis, nos tópicos Ano diagnóstico: anos de 2017 a 2022;
9. Município de notificação: todas as categorias;
10. Macrorregião de saúde de residência: 2308 3ª MACRO - CARIRI;
11. Sexo: todas as categorias;
12. Escolaridade: todas as categorias;
13. Faixa etária: todas as categorias;
14. Forma clínica notificada: todas as categorias;
15. Baciloscopias notificadas: todas as categorias;
16. Em conteúdo, a variável desejada;
17. Tabela com bordas;
18. Mostra.

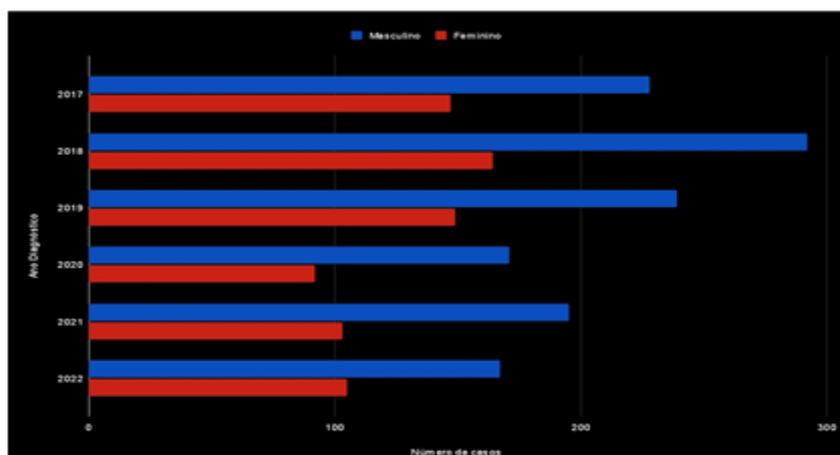
A coleta dos dados foi realizada no mês de outubro de 2023 e a tabulação de dados foi executada através de gráficos gerados na plataforma do *Microsoft Office Excel*. Nos gráficos houve a correlação entre o número de casos registrados de 2017 a 2022 e as variáveis sexo, idade, escolaridade, forma clínica da doença e resultado da baciloscopia notificada, respectivamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que, no período de 2017 a 2022, houve o registro de 2.052 casos de hanseníase na macrorregião do Cariri, entre esses 37,04% (n=760) pertencentes ao sexo feminino e 62,96% (n=1.292) ao masculino. Em que, o ano com registro do maior número de casos foi 2018, apresentando 456 casos, como pode ser visualizado no **gráfico**

1

Gráfico 1: Números de casos confirmados de hanseníase por sexo na macrorregião do Cariri no período de 2017 a 2022.



Fonte: Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN Net, 2023.

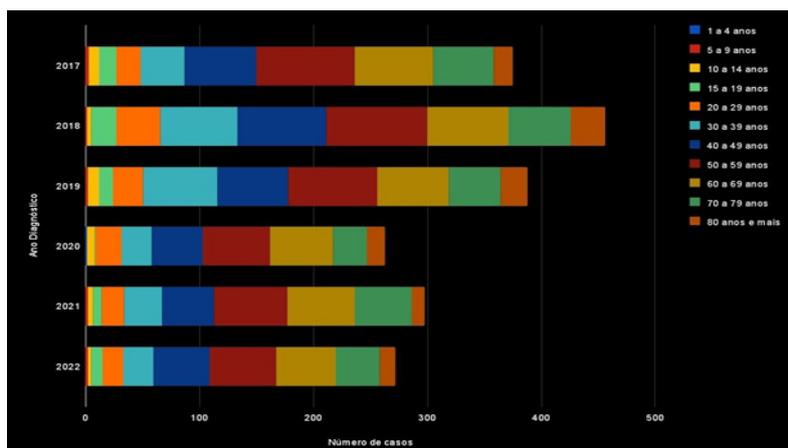
De acordo com Carvalho *et al.* (2021), em Fortaleza-Ceará, entre os anos de 2011 a 2015 ocorreu o registro de 3.090 novos casos de hanseníase, dos quais 53,79% (n=1.662) integram o sexo masculino, ou seja, a maioria dos indivíduos pertencem ao sexo masculino, assim como no presente estudo.

Entre os 54.719 casos novos de hanseníase registrados de 2001 a 2012 no Maranhão, 56,69% (n=31.021) pertencem ao sexo masculino e 43,27% (n=23.679) ao sexo feminino, apresentado uma razão de masculinidade de 1,3:1. Em todos os anos do estudo os indivíduos do sexo masculino apresentaram um coeficiente de incidência superior ao do sexo oposto (Barbosa; Almeida; Santos, 2014).

Estes dados mostram que existe uma maior prevalência de casos de hanseníase no sexo masculino, que inclusive, no presente estudo evidencia-se que entre 2017 a 2022 o sexo masculino apresentou essa prevalência, em concordância com Silva, M. *et al.* (2020) que ao descrever o perfil sociodemográfico das pessoas diagnosticadas com hanseníase no Brasil cita tal característica. Além disso, a ausência de cuidado dos homens com a saúde possui uma forte influência sobre a elevação da taxa de diagnósticos com evolução agravada do comprometimento físico nessa enfermidade (Júnior *et al.*, 2021).

Ao analisar a idade dos indivíduos acometidos pela hanseníase na área do estudo evidencia-se que o maior número de casos da doença entre 2017 a 2022 concentra-se na faixa etária de 50 a 59 anos, com o total de 21,15% (n=434) dos casos entre os 2.052 registrados (**gráfico 2**).

Gráfico 2: Números de casos confirmados de hanseníase por faixa etária na macrorregião do Cariri no período de 2017 a 2022.



Fonte: Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN Net, 2023.

Nos últimos anos houve a diminuição na taxa anual de CNs de hanseníase na população em geral. Segundo Ribeiro *et al.* (2022) em 2011 ocorreu a identificação de uma taxa de 26,4% CNs e em 2020 foi de 11,2%. A partir disso, é válido destacar que o ano de 2020 apresentou atipia em decorrência do cenário pandêmico do coronavírus, o qual teve forte influência para ocorrência da subnotificação de casos da doença.

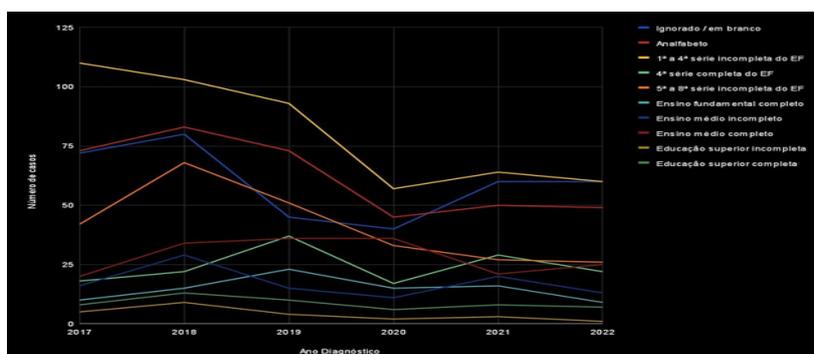
De acordo com Pieri *et al.* (2012) a idade avançada trata-se de um dos fatores que possuem associação estatisticamente significativa com as incapacidades em pacientes diagnosticados de hanseníase. O estudo realizado por Oliveira *et al.* (2021) buscou avaliar o comprometimento neural devido diagnóstico demorado, visto que, na evolução da doença, em consequência do diagnóstico tardio e do não tratamento há a danificação de nervos periféricos. Além disso, em tal estudo a amostra foi integrada majoritariamente por pessoas com idade avançada, logo, a forma dimórfica prevaleceu entre os acometidos.

O dano oxidativo e a idade possuem uma associação bastante significativa, diferentemente do dano oxidativo e o Índice Bacilar (IB). Com isso, idosos com hanseníase exibem dano oxidativo alteado em comparação com pacientes jovens e pessoas que não tem a doença. Nos pacientes jovens com casos multibacilares (MB), depois de anos do fim da poliquimioterapia há elevação do dano oxidativo e diminuição do IB, enquanto nos idosos MB os altos níveis do dano oxidativo permanecem (Silva, P. *et al.*, 2021).

Ademais, de acordo com estudo de Niitsuma *et al.* (2021), os jovens e adultos são os indivíduos que têm maior risco de adoecimento quando apresentarem convivência com alguém que possua a doença em locais com aglomeração de pessoas, em um cenário de escolaridade e renda baixas.

Em relação à escolaridade dos 2.052 indivíduos com a doença no período do estudo, a maior parte, 23,73% (n=487) estavam contidos na categoria com escolaridade da 1ª a 4ª série incompleta do ensino fundamental e 18,18% (n=373) eram analfabetos, demonstrando que a doença atinge principalmente aqueles que possuem escolaridade baixa (**gráfico 3**).

Gráfico 3: Números de casos confirmados de hanseníase por escolaridade na macrorregião do Cariri no período de 2017 a 2022.



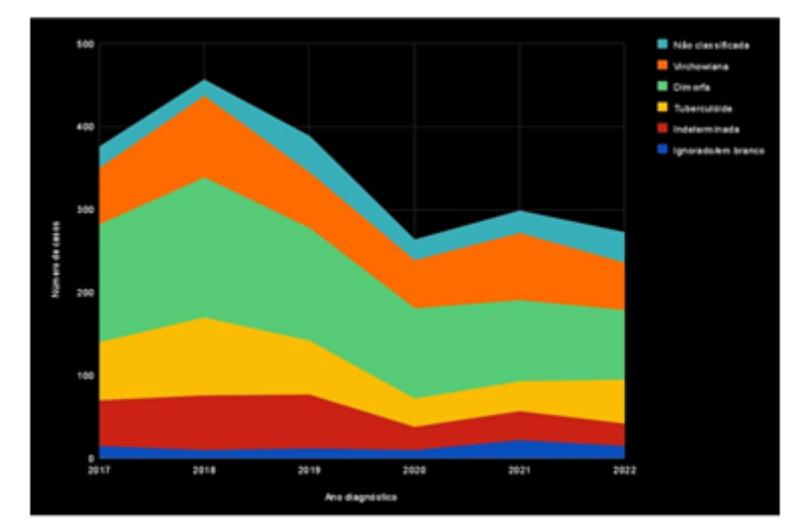
Fonte: Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN Net, 2023.

Fatores como a ausência e/ou deficiência no esgotamento sanitário, moradias sem banheiro/sanitários de modo adequado, baixa renda e escolaridade das populações, podem possuir associação a permanência do elevado número de CNs e da alta prevalência da doença, e sinalizam a vulnerabilidade social da comunidade, exigindo políticas públicas com especificidade para o combate da hanseníase (Veiga *et al.*, 2021).

Segundo Saraiva *et al.* (2020) a maior parte dos pacientes que abandonam o tratamento da doença possuem baixa escolaridade e pertencem ao sexo masculino. Se caracterizando como indivíduos que têm dificuldade de compreensão, sendo imprescindível qualidade quando houver o repasse de informações.

Em relação aos casos de hanseníase por forma clínica da doença, nota-se o maior número de casos pertencem à forma dimorfa, virchowiana e tuberculóide, respectivamente (**gráfico 4**).

Gráfico 4: Números de casos confirmados de hanseníase por forma clínica da doença na macrorregião do Cariri no período de 2017 a 2022.



Fonte: Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN Net, 2023.

Essa enfermidade possui diagnóstico clínico e epidemiológico, através de exame geral e dermatoneurológico para detecção de lesões ou áreas da pele que apresentem-se alteradas quanto a sensibilidade e/ou nervos periféricos afetados, com modificações sensitivas, motoras ou autonômicas. Havendo uma classificação do Ministério da Saúde, que distingue a doença em casos Paucibacilar (PB) e Multibacilar (MB), em que os PB são aqueles que apresentam até cinco lesões, enquanto os MB são aqueles com mais de cinco lesões, outra é a Classificação de Madri, que subdivide a patologia nas formas Indeterminada (I), Dimorfa (D), Tuberculóide (T) e Virchowiana (V) (Perreira *et al.*, 2012; Saraiva *et al.*, 2020).

A forma PB é tida como aquela com menor gravidade, e se divide em dois tipos, a hanseníase Tuberculóide e a Indeterminada, que apresentam lesões hipopigmentadas e anestésicas. Já a forma MB é dividida em Hanseníase Dimorfa que normalmente exibe manchas de coloração avermelhada ou esbranquiçada em que suas bordas possuem elevação, e hanseníase Virchowiana que trata-se da forma de maior contágio, no qual os acometidos não expõem manchas visivelmente, contudo a pele manifesta aspecto seco, vermelhidão e se tornará infiltrada com expansão dos poros (Brasil, 2017).

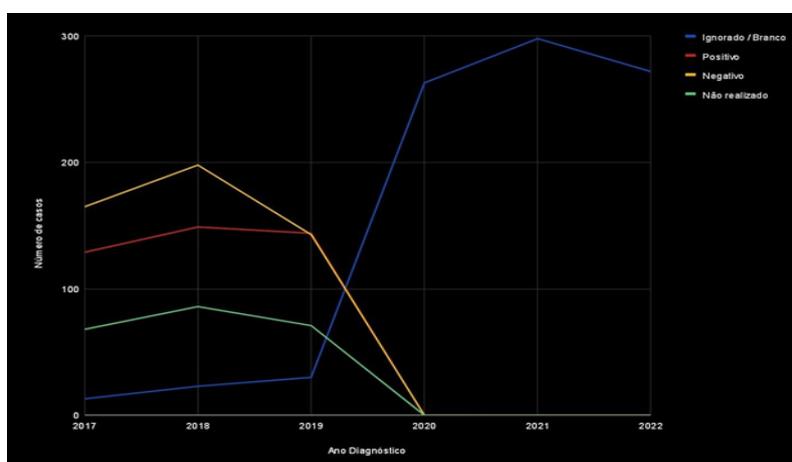
Entre 2013 a 2017 houve o diagnóstico de 180.019 CNs de hanseníase no país, com 43,13% (n=77.669) pertencendo a Região Nordeste. Com preponderância no Maranhão da forma virchowiana, em 55,8% casos; e nos estados de Pernambuco e Bahia prevaleceu a forma dimorfa, com 34,3% e 34,7%, respectivamente (Marquetti *et al.*, 2022).

Segundo estudo de Santos *et al.* (2017), no município de Rondonópolis (MT), a forma clínica com maior prevalência foi a dimorfa com 51,37% (n=1.385) dos casos durante o período de 2001 a 2015, sendo a forma tuberculóide a segunda a apresentar o maior

número de casos com 36,09% (n=973), resultado o qual é concordante ao apresentado nesse estudo.

Os resultados do estudo apontam que atrelado a realização da baciloscopia nos 2.052 casos de hanseníase notificados de 2017 a 2022, o maior quantitativo dos casos tiveram o preenchimento da informação do registro da baciloscopia ignorado/deixado em branco, sendo relevante observar que essa situação aumentou significativamente a partir de 2020, em que todos os casos a partir desse ano passaram a ser classificados em tal categoria, possivelmente em decorrência da pandemia da COVID-19 (**gráfico 5**).

Gráfico 5: Números de casos confirmados de hanseníase por baciloscopia notificada na macrorregião do Cariri no período de 2017 a 2022.



Fonte: Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN Net, 2023.

Normalmente é realizado o diagnóstico laboratorial diferencial com o exame baciloscópico do raspado intradérmico (baciloscopia) devido a execução com facilidade, custo reduzido e não ser tão invasivo. Instituído na identificação das formas PB e MB em que haja dificuldade na classificação clínica. Resultado positivo trata-se de um caso MB, independentemente da quantidade de lesões, e em situações de resultados negativos não deve-se excluir a possibilidade do paciente estar infectado (Brasil, 2010).

De acordo com Lima *et al.* (2022), de 213 amostras que foram analisadas, 34,3% (n=73) apresentaram resultado positivo no exame de baciloscopia. Enquanto que no presente estudo dos 2.052 casos registrados foram obtidos 20,57% (n=422) de resultados positivos.

Segundo estudo retrospectivo de recidiva da hanseníase realizado por Diniz *et al.* (2019) no Estado do Espírito Santo entre os 95 pacientes com recidiva que realizaram baciloscopias, 57,9% (n=55) apresentaram baciloscopias negativas e 42,1% (n=40) baciloscopias positivas, com bacilos íntegros.

CONCLUSÃO

Ao final desse estudo conclui-se que em consequência de fatores como a baixa condição socioeconômica de uma grande quantidade de indivíduos, a falta de acesso à informação e o fato de que a hanseníase não corresponde a uma doença erradicada, existe ainda um significativo número de casos dessa doença na região do Cariri entre os anos de 2017 a 2022, intervalo de tempo que compreende ao período antes e durante a pandemia da COVID-19. Ademais, é válido destacar que o maior número de casos apresenta o seguinte perfil: sexo masculino, faixa etária de 50 a 59 anos, escolaridade da 1ª a 4ª série incompleta do ensino fundamental e forma clínica dimorfa.

Desse modo, fica evidente a necessidade de políticas públicas mais efetivas por parte do Ministério da Saúde, para que assim haja a minimização da quantidade de CNs de hanseníase na macrorregião do Cariri, o estímulo ao diagnóstico precoce e a redução tanto das taxas de abandono do tratamento, quanto do preconceito em relação aos portadores.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, F. A. F. L.; MILAN, G. Diagnóstico de hanseníase em Porto Nacional/TO no período de 2013 a 2017. **Scire Salutis**, v. 10, n. 3, 2020.

BARBOSA, D. R. M.; ALMEIDA, M. G.; SANTOS, A. G. Características epidemiológicas e espaciais da hanseníase no Estado do Maranhão, Brasil, 2001-2012. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 47, n. 4, 2014.

BATISTA, J. V. F. *et al.* Características epidemiológicas da hanseníase no Brasil entre os anos de 2015 e 2020. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, n. 1, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Procedimentos Técnicos: Baciloscopia em Hanseníase**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_procedimentos_tecnicos_corticosteroides_hanseniase.pdf&ved=2ahUKEwinxN7mhpL-AhXmr5UCHUxxBLcQFnoECAsQAQ&usg=AOvVaw0rzDm3ydWxVpYg0U_S8ZiZk>. Acesso em: 2 abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prático sobre a hanseníase**. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hanseniase.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2023.

CARVALHO, K. A.; GONÇALVES, S. J. C. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de hanseníase no Brasil, entre 2015 e 2019. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 7, 2022.

CARVALHO, L. S. *et al.* Perfil sociodemográfico e clínico-epidemiológico da hanseníase no município de Fortaleza-Ceará. **Revista Expressão Católica Saúde**, v. 6, n. 1, 2021.

DINIZ, L. M. *et al.* Estudo retrospectivo de recidiva da hanseníase no Estado do Espírito Santo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 4, 2009.

JÚNIOR, L. C. G. *et al.* A evolução da hanseníase no Brasil e suas implicações como problema de saúde pública. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, 2021.

LIMA, J. L. C. *et al.* Prevalência de baciloscopias positivas para hanseníase em amostras de pacientes atendidos em um hospital de referência em Recife-PE. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 26, n. 1, 2022.

MARQUETTI, C. P. *et al.* Perfil epidemiológico dos acometidos por hanseníase em três estados da região Nordeste do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, 2022.

NIITSUMA, E. N. A. *et al.* Fatores associados ao adoecimento por hanseníase em contatos: revisão sistemática e metanálise. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, n. 1, 2021.

OLIVEIRA, I. R. N. *et al.* Índice de comprometimento neural em pacientes com hanseníase em decorrência do diagnóstico tardio Neural impairment index in leprosy patients due to delayed diagnosis. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, 2021.

PEREIRA, D. L. *et al.* Estudo da prevalência das formas clínicas da hanseníase na cidade de Anápolis-GO. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 16, n. 1, 2012.

PIERI, F. M. *et al.* Fatores associados às incapacidades em pacientes diagnosticados de hanseníase: um estudo transversal. **Hansenologia Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas**, v. 37, n. 2, 2012.

PIMENTEL, L. S. *et al.* Aspectos imunopatogênicos, clínicos e farmacológicos da hanseníase: uma revisão de literatura. **Revista Ciências da Saúde**, v. 20, n. 2, 2018.

RIBEIRO, D. M. *et al.* Panorama epidemiológico da Hanseníase, doença tropical negligenciada que assola o nordeste brasileiro. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, 2022.

RIBEIRO, M. D. A.; SILVA, J. C. A.; OLIVEIRA, S. B. Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 42, n. 1, 2018.

RODRIGUES, R. N. *et al.* Áreas de alto risco de hanseníase no Brasil, período 2001-2015. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. 3, 2020.

SÁ, M. C.; HOLANDA, V. C. C. As Bases para a territorialização do SUS e o papel reservado a Sobral em tempos de COVID-19. **Revista da Casa da Geografia de Sobral (RCGS)**, v. 22, n. 2, 2020.

SANTANA, J. S. *et al.* O papel do enfermeiro no controle da hanseníase na atenção básica.

Research, Society and Development, v. 11, n. 4, 2022.

SANTOS, D. A. S. *et al.* Prevalência de casos de hanseníase. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v. 11, n. 10, 2017.

SARAIVA, E. R. *et al.* Aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento da hanseníase: uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 12, 2020.

SILVA, M. D. P. *et al.* Hanseníase no Brasil: uma revisão integrativa sobre as características sociodemográficas e clínicas. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, 2020.

SILVA, P. H. L. *et al.* **Investigação da associação entre expressão gênica, estresse oxidativo, parâmetros de imunosenescência e a patogênese da Hanseníase em idosos**. 2021. Tese (Doutorado em Ciências) - Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro-RJ, 2021.

SOARES, G. M. M. M. **Vigilância de contatos da hanseníase no estado do Ceará: fatores epidemiológicos e operacionais associados à cobertura de 2008-2019**. 2020. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Federal do Ceará – Faculdade de Medicina, Fortaleza-CE, 2020. VEIGA, G. S. *et al.* Hanseníase no Maranhão: distribuição espacial de 2013 a 2017. **Revista de Iniciação Científica da ULBRA**, v. 1, n. 19, 2021.

O MÉTODO CLÍNICO CENTRADO NA PESSOA COMO FERRAMENTA DE MELHORIA DA ASSISTÊNCIA MÉDICA

Wendson Cavalcante Bernardino¹;

<http://lattes.cnpq.br/5431536597044239>

Ana Georgia Amaro Alencar Bezerra Matos²;

<https://orcid.org/0000-0003-3478-1573>

Carla Mikevely de Sena Bastos³;

<https://orcid.org/0000-0003-0319-7569>

Daniely Sampaio Arruda Tavares⁴;

<https://orcid.org/0000-0003-4101-2473>

Dárcio Luiz de Sousa Júnior⁵;

<https://orcid.org/0000-0002-1539-9267>

Ewerton Yago de Sousa Rodrigues⁶;

<https://orcid.org/0009-0000-0814-8200>

Jade Oliveira Brito Peixoto⁷;

<https://orcid.org/0009-0003-2231-1985>

Júlio César Silva⁸;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Larissa Rolim de Oliveira⁹;

<https://orcid.org/0000-0002-1406-2371>

Maria Aparecida Santiago da Silva¹⁰;

<https://orcid.org/0000-0002-4720-4479>

Maria Clara Alcantara de Freitas¹¹;

<http://lattes.cnpq.br/9478394339702750>

Maria Hellena Garcia Novais¹²;

<https://orcid.org/0000-0001-9150-0139>

Priscilla Ramos Freitas¹³;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁴;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Vanessa Lima Bezerra¹⁵;

<https://orcid.org/0000-0002-1082-624X>

Vinicius Bezerra de Freitas Pereira¹⁶;

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

Vitória Beatriz Roberto Silva¹⁷.

<https://orcid.org/0009-0004-9118-3101>

INTRODUÇÃO

O cuidado à saúde, ao longo do tempo, tem seguido o Modelo Biomédico, que adota uma abordagem fragmentada e voltada para a doença. Essa visão tornou-se predominante na prática médica, priorizando o tratamento das patologias, desconsiderando os diversos aspectos envolvidos no bem-estar biopsicossocial dos indivíduos (Pessoa *et al.*, 2022).

Entretanto, uma assistência médica adequada exige a gestão de diferentes problemas de saúde em um mesmo paciente e a consideração do contexto familiar e social nesse processo. A limitação de uma abordagem médica focada apenas na doença é especialmente perceptível quando se avalia os desfechos advindos do processo de cuidado, já que as demandas dos pacientes envolvem, além do aspecto físico, questões psicológicas e sociais (Castro; Knauth, 2022).

Nessa perspectiva, nasce a Medicina Centrada na Pessoa (MCP), ramo assistencial que emprega uma visão holística no cuidado, considerando as vulnerabilidades dos grupos e suas necessidades específicas, estímulo ao autocuidado e integração dos pacientes na construção do plano terapêutico, melhora na habilidade de comunicação e o fortalecimento da relação médico-paciente (Stewart *et al.*, 2017).

Assim, em um contexto para promover uma nova visão sobre o papel do médico e valorizar a autonomia do paciente, surgiu o Método Clínico Centrado na Pessoa (MCCP). Ao focar mais na pessoa do que no médico ou na doença, o método busca uma maior proximidade com o paciente, visando proporcionar um atendimento mais eficaz e melhores resultados terapêuticos (Castro, Knauth 2022).

Para tanto, estabelece quatro componentes principais: explorando a saúde, a doença e a experiência da doença; entendendo a pessoa como um todo, o indivíduo, a família e o contexto; elaborando um plano conjunto de manejo dos problemas; e fortalecendo a relação entre a pessoa e médico (Stewart *et al.*, 2017).

O primeiro componente envolve explorar tanto a condição de saúde quanto a experiência pessoal da doença. Isso significa que o médico deve investigar não apenas os sintomas e diagnósticos clínicos, mas também compreender como o paciente percebe a

sua condição, suas emoções e expectativas. Esse enfoque permite uma visão mais ampla do impacto da doença na vida do paciente, considerando aspectos como medo, ansiedade e mudanças no cotidiano (Paiva, 2020).

O segundo componente propõe entender o paciente como um todo, considerando sua vida pessoal, história familiar, contexto cultural e social. A ideia é integrar informações que vão além dos sintomas físicos para abranger questões psicossociais e ambientais que possam influenciar a saúde. Dessa forma, a prática clínica passa a incluir fatores como suporte familiar, situação econômica, e outros aspectos contextuais que podem afetar tanto o diagnóstico quanto o tratamento (Santiago *et al.*, 2020).

No terceiro componente, o método enfatiza a importância de encontrar um terreno comum entre o médico e o paciente. Isso envolve discutir as opções de tratamento, estabelecer metas compartilhadas e definir claramente os papéis de cada um no processo terapêutico. Ao fazer isso, é possível promover um plano de manejo mais colaborativo, que leva em conta as preferências e prioridades do paciente (Mandia; Teixeira, 2023).

Por fim, o quarto componente foca no fortalecimento da relação médico-paciente, conforme Stewart *et al.*, (2017), uma relação de confiança é fundamental para o sucesso do tratamento. Isso requer que o médico demonstre empatia, respeito e uma comunicação aberta, criando um ambiente onde o paciente se sinta ouvido e compreendido.

Dessa forma, nos últimos anos, verifica-se a importância de abordar e de se utilizar desse método. Com o aumento das doenças crônicas e o envelhecimento populacional, a necessidade de um atendimento mais humanizado e personalizado se tornou urgente. Diversos estudos apontam que o MCCP pode não apenas melhorar a satisfação dos pacientes, mas também promover melhores desfechos clínicos e otimizar o uso de recursos de saúde (Castro, Knauth 2021).

Assim, salienta-se que o método clínico centrado na pessoa pode ser utilizado em todos os níveis de atenção, dentro de qualquer especialidade, não se restringindo a atenção primária. Entretanto, verifica-se ainda uma resistência na utilização do MCCP, principalmente nos equipamentos de média e alta complexidade, onde a relação entre médico e paciente costuma ser mais verticalizada, com déficits de comunicação, inadequação da linguagem médica à realidade dos pacientes e falta de humanização e compartilhamento de decisões durante o processo de tratamento. Necessitando assim, de maiores esforços no sentido de estimular nesses espaços a implementação dos princípios que regem a medicina centrada na pessoa (Wanderley *et al.*, 2020).

Nesse contexto, surgiram as seguintes questões: quais os benefícios da utilização do método clínico centrado na pessoa na assistência médica e na saúde dos pacientes? Qual a percepção de médicos e pacientes em relação à utilização do MCCP? Que desafios permeiam a utilização de tal método?

JUSTIFICATIVA

O anseio para o desenvolvimento do presente estudo se deu devido a constatação de falhas assistenciais advindas de uma relação médico-paciente ineficaz, tão presentes ainda no sistema de saúde brasileiro, reflexo do modelo biomédico do cuidado, que corroboram para uma assistência ineficaz, baseada na medicalização e em intervenções muitas vezes desnecessárias, que dificultam o processo de cura ou de melhora dos pacientes e promovem um ônus para o sistema único de saúde. Necessitando, dessa forma, da discussão e implementação de métodos como o MCCP, no sentido de promover uma melhor assistência no campo da saúde.

RELEVÂNCIA

Assim, a pesquisa se torna relevante, pois possibilitará uma análise sobre as repercussões da utilização do Método Clínico Centrado na Pessoa (MCCP), o que poderá fundamentar a implementação de estratégias mais eficazes de atendimento na área da saúde utilizando esse método. Ademais, ao verificar a percepção de médicos e pacientes em relação ao MCCP, este estudo enriquece a produção científica, oferecendo dados que servirão de base para futuras pesquisas, podendo servir, também, para uma melhor capacitação de estudantes e profissionais da saúde, preparando-os para atender de forma mais integral e humanizada as demandas dos pacientes.

REVISÃO DE LITERATURA

Trajetória histórica do processo saúde-doença e a conduta do médico nesse processo

Segundo a Organização mundial da Saúde (OMS,2011) a saúde pode ser definida como um bem-estar biológico, psicológico e social, sendo influenciada, portanto, por diversos fatores que vão além da presença ou não de doenças que afetam a homeostasia física dos indivíduos.

A relação e a preocupação referente ao processo da saúde e da doença sempre fizeram parte da história; sofrendo variações a depender das condições sociais, culturais, econômicas e dos conhecimentos científicos disponíveis em cada época (Fonseca,2007)

Assim, em relação a trajetória histórica do processo-saúde doença, Fonseca (2007) distingue oito momentos históricos onde este conceito apresentou significados distintos. No momento mágico religioso, por exemplo, a doença era vista como resultado de um castigo atribuído por uma entidade superior (como o Faraó, no Egito antigo) ou como resultado da possessão de espíritos. Havia, portanto uma atribuição relacionada ao controle social, pois quem desobedecesse seria castigado, perdendo sua saúde (visão que perdurou até o cristianismo)

Já os pensamentos de Hipócrates, considerado o pai da medicina, passou a associar as doenças e a relação com o ambiente; desenvolvendo, por exemplo, a “Teoria dos Miasmas”, onde as patologias seriam decorrentes da inalação de maus ares; além disso, destaca-se a teoria dos humores; onde a saúde estaria presente quando houvesse o equilíbrio entre os quatro humores: bile negra, bile amarela, fleuma e sangue; (Oliveira; Egry, 2000).

No que diz respeito a Idade Média, a saúde física era menos importante; se dava mais importância a alma; havia uma relação entre doença e pecado, e as patologias eram vistas como punições divinas, não havendo associação com as condições sociais e o estilo de vida de cada indivíduo (Fonseca,2007).

No Renascimento, ainda havia uma persistência do misticismo, mas o saber científico passou a ser mais valorizado; com destaque para os estudos anatômicos de Leonardo da Vinci, representando uma melhora do olhar científico em relação ao processo-saúde doença e a ciência médica;

Entretanto com o advento da Medicina social, começa a haver um olhar sobre a interferência das características sociais, econômicas e culturais na saúde e na doença da população (apesar de não haver medidas efetivas para intervir);

Mas com o surgimento do microscópio e o descobrimento dos microrganismos, houve uma associação entre a relação de vetores e hospedeiros no desenvolvimento e transmissão das doenças, representando um avanço na caracterização das causas dos problemas de saúde e das possíveis intervenções que poderiam ser feitas nas assistências médicas à saúde.

Apesar disso, ainda existia teorias distintas, que consideravam princípios diferentes de causa e efeito no processo assistencial e de cura como a Unicausalidade e Multicausalidade. A unicausalidade considerava que a doença era fruto de um único agente, como os patógenos, por exemplo; a Multicausalidade passou a considerar a chamada tríade epidemiológica (ambiente, agente e hospedeiro) (Oliveira; Egry, 2000).

Finalmente, surgiu o conceito de produção social, alinhado ao conceito de determinação; a doença não é vista como resultado de uma causalidade, mas sim de condições ligadas ao estilo de vida, estrutura social, cultura e espaço onde os indivíduos vivem, devendo, portanto, a assistência à saúde considerar todos esses aspectos no cuidado aos pacientes (Portelli, 2002).

Em relação a conduta do médico no processo-saúde doença em cada período histórico, observa-se que ele assumia papéis que condiziam com as crenças e os conhecimentos disponíveis em cada época. Então, de início as intervenções médicas eram centradas na doença, não no paciente e em suas particularidades. Houve períodos em que a medicina ocidental foi deixada de lado, como na Idade Média, em favor de uma maior preocupação com a salvação do espírito (portelli, 2002).

Em suma, priorizava-se o tratamento, enquanto fatores como condutas de prevenção, promoção da saúde e os demais aspectos biopsicossociais eram deixadas de lado. Com o reconhecimento da multicausalidade e do papel da determinação social no desenvolvimento de patologias, a figura do médico passou a reconhecer a importância de se estabelecer cuidados que fossem além do tratamento de patologias (Oliveira; Egry, 2000).

Os modelos de assistência à saúde

Os modelos de assistência à saúde evoluíram de acordo com os avanços científicos e com as mudanças sociais e culturais, refletindo diferentes concepções sobre saúde, doença e cuidado. Tradicionalmente, os modelos assistenciais foram orientados pela medicina biomédica, centrada no tratamento das doenças com foco nos aspectos biológicos e patológicos. Esse modelo, que predominou durante grande parte do século XX, destaca a relação médico-paciente como uma relação hierárquica, onde o médico assume o papel de detentor do conhecimento e o paciente é visto como um objeto de tratamento (Fonseca 2007).

No entanto, com o tempo, surgiram modelos alternativos, que buscam uma abordagem mais holística e humanizada da saúde. O Modelo Biomédico, embora eficaz em muitas situações, não abrange as dimensões emocionais, sociais e psicológicas dos pacientes (Portelli, 2002).

A crescente crítica a esse modelo fez surgir alternativas como o Modelo Bio-Psicossocial, proposto por George Engel na década de 1970. Engel argumentava que a saúde deve ser vista como um fenômeno que envolve não apenas aspectos biológicos, mas também fatores psicológicos e sociais, influenciando a saúde de forma integradora (Engel, 1977).

Este modelo permite que o médico considere o paciente em sua totalidade, reconhecendo as influências emocionais, sociais e comportamentais na saúde. Além disso, abriu caminho para modelos que envolvem a participação ativa do paciente no processo de cuidado, como o Modelo Centrado na Pessoa. Esse modelo vai além da abordagem biomédica, buscando estabelecer uma parceria entre médico e paciente, onde ambos colaboram na tomada de decisões sobre o tratamento, levando em consideração a história de vida, os valores e as preferências do paciente (Kolling, 2013).

A introdução de políticas públicas, embasando o Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, representa um avanço nesse contexto, ao garantir que o atendimento à saúde seja acessível a todos e não se restrinja a uma abordagem voltada apenas para doenças específicas. A universalização do cuidado, com foco na promoção da saúde, prevenção de doenças e atenção integral à pessoa, reflete um compromisso com a saúde pública que envolve aspectos individuais, sociais e ambientais (Brasil, 2008).

Apesar disso, o modo como a assistência ocorre, depende também de como os profissionais vão atuar. Percebe-se, portanto, a importância de se disseminar conhecimentos relacionados à métodos como o MCCP, garantindo que façam parte do processo de formação desses profissionais e salientando a importância e os benefícios da utilização de metodologias mais humanizadas no processo assistencial, que considerem o paciente como um todo e não foquem somente nas patologias.

O método clínico centrado na pessoa

O Método Clínico Centrado na Pessoa (MCCP) surgiu como uma abordagem que busca transformar a prática médica, colocando o paciente no centro do processo de cuidado. Essa mudança de paradigma reflete a evolução da medicina em direção a uma compreensão mais abrangente da saúde, que não se limita aos aspectos biológicos da doença, mas que também leva em consideração os contextos sociais, emocionais e psicológicos dos indivíduos (Stewart *et al.*, 2017).

O MCCP tem como objetivo promover uma relação mais próxima e colaborativa entre médico e paciente, reconhecendo que a experiência de saúde e doença é única para cada indivíduo e que a pessoa não deve ser reduzida a um conjunto de sintomas ou a uma doença isolada (Wanderley *et al.*, 2020).

A base desse método reside na compreensão de que a saúde deve ser tratada de forma integral. Isso significa que, ao invés de simplesmente se concentrar nos aspectos biológicos da condição do paciente, o médico deve dedicar atenção à forma como o paciente vivencia sua doença, suas crenças e valores, e como esses elementos afetam sua percepção de saúde. O profissional deve, portanto, explorar não apenas a doença em si, mas também as experiências emocionais e as histórias de vida dos pacientes, para poder oferecer um tratamento mais humanizado e eficaz. Esse processo envolve uma escuta ativa, onde o médico busca entender as experiências do paciente de forma empática e sem julgamentos (Stewart *et al.*, 2017).

Além disso, o MCCP enfatiza a importância de enxergar a pessoa como um todo, considerando o indivíduo dentro de seu contexto familiar, social e cultural. Isso implica que o médico não deve tratar a doença isoladamente, mas também deve levar em conta o ambiente social e os fatores externos que influenciam a saúde do paciente, como suas relações familiares, seu suporte social e suas condições econômicas. Sabemos que fatores como o apoio social, as condições de trabalho e as circunstâncias de vida têm grande impacto no estado de saúde, e, portanto, essas dimensões devem ser consideradas no planejamento do cuidado. A relação com a família, por exemplo, pode ser um determinante crucial na recuperação de um paciente, pois o apoio familiar pode contribuir de maneira significativa para o bem-estar emocional e físico do indivíduo (Wanderley *et al.*, 2020).

Outro aspecto essencial do MCCP é a construção conjunta de um plano de manejo dos problemas de saúde. Ao contrário de uma abordagem onde o médico é o único responsável por definir o tratamento, o MCCP propõe que o plano terapêutico seja desenvolvido em parceria com o paciente. Essa colaboração é fundamental para garantir que as decisões sejam alinhadas com as necessidades, valores e preferências do paciente. Ao envolver o paciente nesse processo, o médico não só fortalece a relação de confiança, como também aumenta as chances de adesão ao tratamento, uma vez que o paciente se sente mais empoderado e engajado em seu próprio cuidado. O modelo promove, assim, um protagonismo do paciente na gestão da sua saúde (Santiago *et al.*, 2020).

Além disso, o MCCP enfatiza o fortalecimento da relação médico-paciente. A criação de um vínculo de confiança, respeito e empatia é fundamental para o sucesso do tratamento. A qualidade da relação terapêutica pode influenciar diretamente a eficácia do cuidado. Quando o médico estabelece uma comunicação aberta e receptiva, o paciente tende a se sentir mais confortável para compartilhar informações sobre seu estado de saúde, preocupações e dificuldades, o que permite ao médico fornecer cuidados mais precisos e ajustados às necessidades reais do paciente. Esse vínculo não só facilita o diagnóstico e o tratamento, mas também favorece o bem-estar geral do paciente, promovendo sua saúde emocional e mental durante o processo de cura (Stewart *et al.*, 2017).

O MCCP também se alinha ao conceito de que os determinantes sociais da saúde, como condições de vida e trabalho, desempenham um papel importante na manutenção da saúde e no desenvolvimento de doenças. Esses fatores, muitas vezes fora do controle do paciente, devem ser considerados no processo de cuidado, pois influenciam diretamente a capacidade do paciente de lidar com doenças e de seguir os tratamentos propostos. A abordagem centrada na pessoa é, portanto, uma resposta à necessidade de olhar para o paciente de forma integral, reconhecendo que a saúde é influenciada por uma combinação de fatores biológicos, sociais, psicológicos e ambientais. A prática do MCCP implica em ir além da simples consulta médica, incorporando uma visão holística que se preocupa com todos os aspectos da vida do paciente e com as interações que ele estabelece com o mundo à sua volta (Cruz *et al.*, 2022).

Dessa forma, o Método Clínico Centrado na Pessoa não apenas oferece um cuidado técnico da doença, mas também cuida da pessoa como um ser único e multifacetado, respeitando seus direitos, suas necessidades e suas particularidades, com o objetivo de promover uma saúde mais completa e integral. A evolução desse modelo é fundamental para garantir uma medicina mais humanizada e eficaz, em sintonia com as exigências sociais e com os avanços na compreensão do processo saúde-doença (Stewart *et al.*; 2017).

METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, utilizando uma metodologia que visa sintetizar a análise de pesquisas relevantes sobre o tema. Esse processo permitirá uma integração entre diferentes ideias, oferecendo novas perspectivas, ampliando o conhecimento disponível (Mendes, 2019).

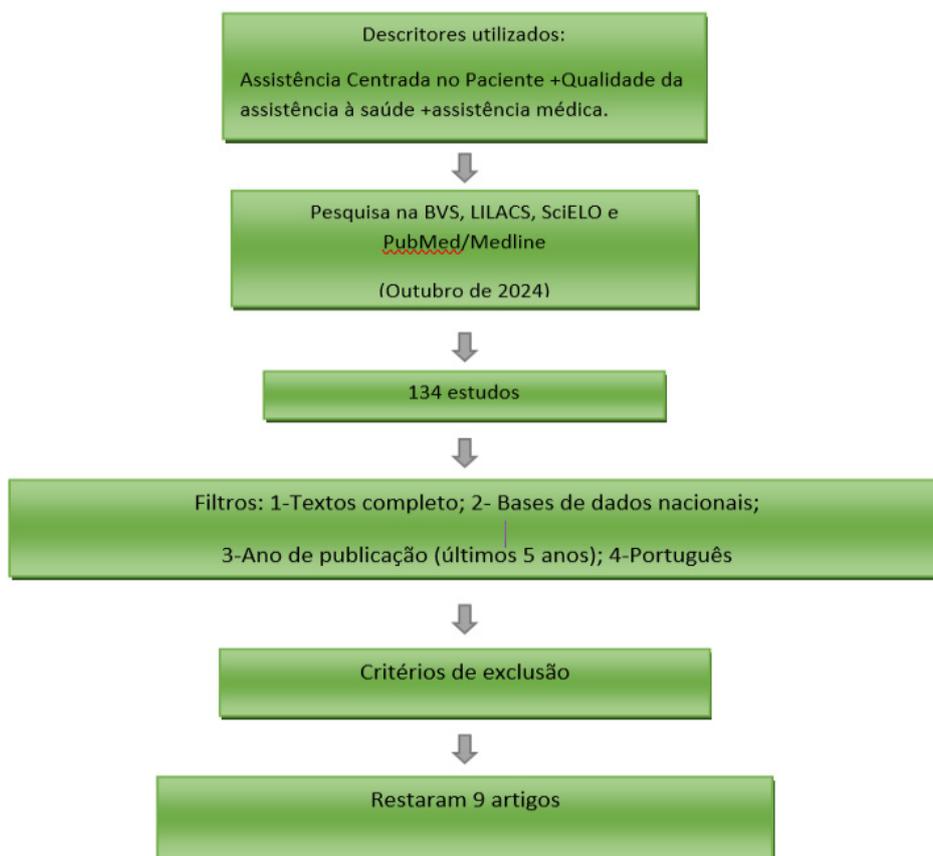
Para conduzir a revisão integrativa, foi feito o seguinte fluxo metodológico: delimitação do tema e definição da hipótese ou questão de pesquisa; busca de artigos considerando os critérios de inclusão e exclusão; seleção dos resultados a serem analisados; categorização dos estudos; elaboração de fichas dos artigos escolhidos; interpretação dos achados; e apresentação final da síntese do conhecimento (Mendes, 2019).

A pesquisa para selecionar os artigos que compuseram a amostra deste estudo foi realizada em outubro de 2024 nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Web of Science* e *PubMed/Medline*. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Assistência Centrada no Paciente; Qualidade da assistência à saúde; assistência médica e o operador booleano AND.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos completos, em português, alinhados ao tema proposto e publicados nos últimos cinco anos. Foram excluídos estudos cujo foco não estava relacionado ao tema, duplicados ou com resultados incompletos.

A seleção inicial envolveu a leitura de títulos, resumos e resultados dos artigos encontrados. Identificaram-se 134 estudos inicialmente, mas após aplicar os critérios de inclusão, sobraram 29. Em seguida, aplicaram-se os critérios de exclusão, juntamente com uma análise dos resultados, resultando na seleção final de 9 artigos, que fizeram parte da amostra desta pesquisa e serão posteriormente analisados para integrar os resultados deste estudo (**Figura 1**).

Figura 1: Fluxograma para seleção dos artigos que fizeram parte da revisão integrativa.



Fonte: autores da pesquisa, 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O **Quadro 1** apresenta os resultados da pesquisa, organizados de acordo com a caracterização dos artigos, incluindo autores, títulos, tipo de estudo e objetivo.

Quadro 1 – Caracterização dos estudos selecionados.

Autores	Títulos	Ano	Tipo de estudo	Objetivo
Santos; Yogui; Bivanco-Lima, 2024	Ensinando o Método Clínico Centrado na Pessoa na graduação em Medicina: uma revisão narrativa.	2024	revisão narrativa de literatura	Verificar as estratégias utilizadas no processo ensino-aprendizagem do Método Clínico Centrado na Pessoa (MCCP) na graduação em Medicina

Valle, I.M., <i>et al.</i> , 2023	Adaptação cultural e validação da versão brasileira do questionário autopercepção do desempenho da medicina centrada na pessoa em medicina geral e familiar	2023	Estudo de campo, quali-quantitativo	Adaptar culturalmente e validar a versão brasileira do questionário "Autopercepção do Desempenho da Medicina Centrada na Pessoa em Medicina Geral e Familiar.
Cruz, C.S.S., <i>et al.</i> , 2022	A utilização do método clínico Centrado na pessoa e a relação Com a melhoria da performance Clínica de médicos do programa De educação permanente para Médicos da estratégia de saúde Da família da região ampliada de Saúde Jequitinhonha- MG	2022	Pesquisa descritiva e quantitativa.	Avaliar a utilização do MCCP no Programa de Educação Permanente para Médicos da Estratégia de Saúde da Família (PEP) foi implantado na Região Ampliada de Saúde Jequitinhonha (RASJ)
Castro, R.C.L., <i>et al.</i> , 2021	Associação entre a abordagem médica centrada na pessoa e a satisfação com a consulta em atenção primária à saúde	2021	estudo transversal	Investigar se há associação entre o grau de orientação ao MCCP, segundo a percepção da pessoa, e a satisfação com a última consulta médica em um serviço de atenção primária à saúde (APS)
Cieto, B.B., <i>et al.</i> , 2021	Cuidado centrado na pessoa -acompanhamento de paciente com má adesão ao tratamento para mastite em serviço de atenção primária à saúde: relato de caso	2021	Relato de caso	Descrever a experiência de internos de medicina no atendimento a uma paciente com má adesão ao tratamento para mastite na Atenção Primária

Barbosa, M.S., 2020	O método clínico centrado na pessoa na formação médica como ferramenta de promoção de saúde: Aplicação e dificuldades na utilização por estudantes de medicina	2020	Metodologia qualitativa. seguindo paradigma interpretativo, analisando conteúdos de áudios gravados a partir de videofeedback de consultas realizadas pelos estudantes	Analisar a utilização do MCCP e suas dificuldades por estudantes de graduação em medicina
Paiva, M.B.P, 2020	O médico de família e a abordagem centrada na pessoa: desfechos do processo ensino-aprendizagem	2020	Estudo descritivo, exploratório com abordagem quanti-qualitativa	analisar o processo ensino-aprendizagem do Método Clínico Centrado na Pessoa, no âmbito das residências médicas de Medicina de Família e Comunidade no município do Rio de Janeiro
Sparrenberger, F.; Sousa, F.R.; Porto, T.H., 2020	Aplicação do método clínico centrado na pessoa (MCCP) com dor crônica	2020	Pesquisa qualitativa documental realizada a partir do atendimento de uma pessoa do sexo feminino (M.), com dor osteomuscular crônica e incapacitante	Desvelar o itinerário terapêutico de uma pessoa encaminhada ao Ambulatório de Diagnóstico Diferencial da Universidade Regional de Blumenau (FURB) para acompanhamento e avaliação, sob visão do MCCP
Wanderley, V.S., <i>et al.</i> , 2020	Identificando elementos do cuidado centrado na pessoa: estudo qualitativo a partir da perspectiva de pacientes hospitalizados	2020	Estudo descritivo, de abordagem qualitativa	Analisar as percepções de doentes internados em enfermarias de clínica médica de um hospital universitário em relação aos médicos que os atendiam, assim como se tais percepções se enquadravam nos conceitos do método clínico centrado na pessoa ou no modelo biomédico

Fonte: autores da pesquisa, 2024.

Foram utilizados nove artigos, destes uma publicação de 2024, uma de 2023 e uma de 2022, duas de 2021 e quatro de 2020. Visto isso, verifica-se que o ano onde houve mais publicações foi o ano de 2020, e os que tiveram menos publicações foram os anos de 2022, 2023 e 2024.

Dessa forma, a partir da análise temática de conteúdo, de maneira a satisfazer os objetivos do presente estudo, emergiu três categorias, denominadas: *Categoria I - Repercussões da utilização do método clínico centrado na pessoa (MCCP)*, *Categoria II - Desafios na implementação do MCCP* e *Categoria III - Percepção de médicos e pacientes sobre o MCCP*.

CATEGORIA I - Repercussões da utilização do Método Clínico Centrado Na Pessoa (MCCP)

A análise dos estudos que a implementação do MCCP tem trazido repercussões bastante positivas tanto para os profissionais de saúde quanto para os pacientes. Os estudos indicam que ao adotar esse modelo, os médicos observam uma melhoria na relação médico-paciente, refletindo diretamente nos desfechos clínicos dos pacientes (Cruz *et al.*, 2022; Castro, Knauth, 2021).

Corroborando com essa perspectiva, o estudo realizado por Cruz *et al.* (2022) destacou que, no Programa de Educação Permanente (PEP) implantado em 14 municípios da região Jequitinhonha, houve uma redução significativa de encaminhamentos (93,5%) e de pedidos de exames desnecessários (96,8%), o que sugere uma abordagem mais focada e eficiente, com maior utilização do tempo de consulta para discutir os problemas de saúde do paciente de forma integral. Essas melhorias na prática clínica foram observadas não apenas pelos médicos, mas também pelos pacientes, com 76,1% dos usuários percebendo uma melhoria na qualidade dos atendimentos após a participação dos médicos no PEP.

A relação médico-paciente, um dos pilares do MCCP, foi amplamente discutida nos artigos analisados. Os pacientes relataram maior satisfação e confiança no atendimento, além de uma sensação de acolhimento e empatia por parte dos médicos. No estudo de Sparrenberger *et al.*, (2022), a paciente M., que inicialmente não compreendia o motivo de tantos exames e tratamentos, passou a entender melhor sua condição de saúde e a participar ativamente do planejamento terapêutico. Isso foi possível graças ao uso de uma abordagem que integra os aspectos emocionais e sociais da pessoa, além das questões biomédicas. A melhoria na comunicação e no vínculo terapêutico facilita a compreensão mútua e fortalece a aliança entre médico e paciente.

Contudo, um aspecto recorrente em muitos estudos foi a observação de que, apesar de os pacientes se sentirem mais acolhidos, a participação ativa nas decisões clínicas ainda é limitada. Wanderley *et al.* (2020) notaram que, embora muitos pacientes demonstrassem gratidão e satisfação, ainda havia uma tendência a um modelo de relação médico-paciente

mais tradicional, com o médico assumindo uma postura de superioridade e o paciente adotando uma postura passiva.

Mesmo em contextos em que a comunicação foi mais aberta, como descrito por Barbosa (2020), a participação ativa na decisão clínica não foi completamente alcançada, o que reflete uma resistência, tanto cultural quanto profissional, à adoção plena do MCCP.

Além disso, a questão da linguagem foi outro fator limitante que surgiu. Muitos pacientes, especialmente aqueles com baixo nível de escolaridade, relataram dificuldades em compreender termos técnicos e médicos durante as consultas. A utilização de uma linguagem mais acessível é uma característica essencial do MCCP, mas sua implementação ainda encontra barreiras (Wanderley *et al.*, 2020).

Em algumas situações, como observado por Wanderley *et al.*, (2020), a ausência de uma comunicação clara entre médico e paciente reflete a permanência de práticas de comunicação centradas na doença, em vez de no paciente como um todo. Esse aspecto é fundamental para o sucesso do MCCP, pois um dos seus princípios é garantir que o paciente seja um agente ativo no processo de cuidado, o que depende de uma comunicação eficaz.

Por outro lado, os dados sugerem que a introdução do MCCP melhora a qualidade das consultas e o relacionamento com o paciente. No estudo de Barbosa (2020), os médicos perceberam que, ao adotar uma abordagem mais humanizada, houve uma melhoria na adesão dos pacientes ao tratamento. O fato de o paciente ser visto como um todo, levando em conta suas experiências e contexto de vida, resulta em um maior comprometimento com o plano de tratamento, o que potencializa os resultados clínicos.

No entanto, é importante ressaltar que a adesão ao tratamento está diretamente relacionada à percepção do paciente sobre a atenção recebida, o que implica que, apesar dos benefícios percebidos, a continuidade de práticas médicas mais técnicas e desumanizadas ainda persiste em muitos cenários (Barbosa, 2020).

Por fim, é possível concluir que o MCCP tem repercussões amplas e positivas, mas seu impacto pleno depende da transformação da prática médica e da inclusão de pacientes na tomada de decisões. A adoção do método leva a uma melhora na qualidade do atendimento e na satisfação dos pacientes, mas as dificuldades de implementação e a resistência ao modelo ainda são obstáculos significativos. A superação dessas barreiras requer uma mudança cultural dentro das instituições de saúde e uma adaptação dos profissionais de saúde às novas demandas de um atendimento integral e humanizado, além da integração do ensino de métodos como o MCCP na grade curricular dos cursos de medicina (Castro, 2021).

CATEGORIA II - Desafios na implementação do MCCP

Apesar dos benefícios apontados, a implementação do MCCP nas práticas médicas ainda enfrenta uma série de desafios, especialmente em relação à formação dos

profissionais e à mudança de paradigma nas abordagens terapêuticas. Um dos maiores obstáculos mencionados nos artigos revisados foi a resistência à mudança por parte de médicos e gestores de saúde.

Nesse sentido, Valle *et al.*, (2023) destaca que, embora muitos médicos reconheçam a importância do MCCP, as dificuldades em incorporar a abordagem na prática clínica se devem principalmente à falta de familiaridade com o método e à presença arraigada do modelo biomédico, que prioriza o tratamento da doença em detrimento do cuidado integral do paciente. Essa resistência é um reflexo da trajetória histórica da medicina, que, por décadas, se centrou mais nas condições patológicas do que nas dimensões emocionais e sociais do paciente.

A resistência à adoção do MCCP também está associada à estrutura dos currículos médicos, que ainda são predominantemente baseados no modelo biomédico. De acordo com Barbosa (2020), muitos estudantes de medicina revelam um baixo nível de familiaridade com o MCCP, o que reflete a ausência de uma formação focada nas abordagens humanizadas.

Dessa forma, embora a implementação de práticas como videofeedback e simulações de consultas tenha mostrado um impacto positivo no aprendizado dos alunos, a adaptação curricular para incluir de forma sistemática o MCCP ainda é um grande desafio. Para que o método seja plenamente adotado, é necessário que os currículos de medicina passem por uma reformulação, incorporando desde o início a promoção de saúde e a participação ativa do paciente na construção de seu próprio cuidado (Barbosa, 2020).

Além disso, a prática do MCCP exige uma mudança nas atitudes dos médicos, que devem aprender a ver o paciente não apenas como portador de uma doença, mas como um ser humano com histórias, vivências e desafios que influenciam diretamente o processo de saúde-doença (Paiva, 2020).

Como apontado por Paiva (2020), a formação dos médicos precisa incluir não apenas o aprendizado técnico, mas também o desenvolvimento de habilidades de comunicação e de compreensão das necessidades biopsicossociais dos pacientes. O que muitos médicos ainda relutam em entender é que o MCCP não é apenas uma técnica, mas uma filosofia de cuidado que exige empatia e a disposição de ouvir o paciente de forma mais holística.

A falta de recursos e a pressão por produtividade também são barreiras significativas para a implementação do MCCP. Como observado em diversos estudos, o tempo limitado de consulta e a falta de apoio institucional dificultam a adoção de práticas centradas na pessoa, que exigem mais tempo para escutar o paciente e discutir suas necessidades (Wanderley *et al.*, 2020).

Os médicos frequentemente se veem pressionados a priorizar diagnósticos rápidos e tratamentos rápidos, em detrimento de um atendimento mais detalhado e personalizado. Isso reflete uma desconexão entre as políticas públicas que incentivam a abordagem centrada na pessoa e a realidade do sistema de saúde, que muitas vezes prioriza a eficiência e a

rapidez em detrimento da qualidade do cuidado (Wanderley *et al.*, 2020).

A resistência também é observada na forma como os médicos lidam com a autonomia do paciente. Estudos indicam que muitos médicos ainda têm dificuldades em compartilhar decisões com seus pacientes, principalmente em relação a tratamentos complexos (Veluma *et al.*, 2020).

A tradicional relação médico-paciente, em que o médico é visto como a autoridade suprema, ainda predomina, o que dificulta a implementação de uma abordagem mais colaborativa e centrada na pessoa. O MCCP exige uma mudança na dinâmica dessa relação, com o médico assumindo um papel mais orientador e menos controlador, o que exige uma transformação cultural significativa (Barbosa, 2020)

Por fim, a implementação bem-sucedida do MCCP exige uma mudança em vários níveis: desde a formação dos profissionais de saúde até as políticas públicas de saúde. Para que o método seja eficaz, é necessário que os médicos sejam preparados para ouvir e compreender seus pacientes como indivíduos, com suas próprias experiências e desafios, e que a formação médica seja mais abrangente e focada no cuidado integral. Além disso, é fundamental que as instituições de saúde adotem políticas que incentivem a mudança de paradigma e ofereçam os recursos necessários para que os profissionais possam aplicar o MCCP de maneira eficaz (Yougui; Magalhães, Bivanco-Lima, 2024).

CATEGORIA III - Percepção de médicos e pacientes sobre o MCCP

A percepção dos médicos e pacientes sobre o Método Clínico Centrado na Pessoa (MCCP) tem sido um ponto crucial nas avaliações desse modelo de atendimento. O MCCP busca transformar a consulta médica, colocando o paciente no centro do processo de cuidado. O objetivo é torná-lo um sujeito ativo no tratamento, não apenas um receptor passivo de cuidados. No entanto, as percepções sobre o modelo nem sempre são consistentes, refletindo tanto avanços quanto desafios persistentes na implementação dessa abordagem (Cieto *et al.*, 2021).

Para os médicos, a percepção do MCCP costuma ser positiva, especialmente no que diz respeito à melhoria da relação com o paciente. No estudo de Cruz *et al.* (2022), médicos participantes do Programa de Educação Permanente (PEP) reportaram um aumento na satisfação com o atendimento após adotarem o MCCP. Eles observaram uma redução significativa nos encaminhamentos e nos pedidos de exames desnecessários, indicando que o MCCP facilita diagnósticos mais focados. Além disso, a comunicação mais aberta e a possibilidade de ouvir melhor os pacientes foram aspectos frequentemente destacados.

No entanto, a adoção completa do MCCP não ocorre sem dificuldades. Segundo Valle *et al.*, (2023), médicos residentes enfrentam desafios ao adotar esse modelo, principalmente devido à mudança de paradigma que ele exige. A transição de uma abordagem biomédica para uma abordagem mais centrada no paciente pode ser difícil, especialmente em

sistemas de saúde sobrecarregados, onde a pressão nas consultas é uma constante. A falta de familiaridade com o modelo e a pressão para resolver casos rapidamente são obstáculos que dificultam a plena implementação do MCCP.

Do lado dos pacientes, a percepção tende a ser mais positiva, especialmente em relação ao acolhimento e à comunicação durante as consultas. No estudo de Sparrenberger *et al.*, (2023), uma paciente com dor osteomuscular crônica, ao adotar o MCCP, passou a entender melhor sua condição e se envolveu mais ativamente nas decisões sobre seu tratamento. Esse relato evidencia como o MCCP pode transformar a experiência do paciente, tornando-o mais informado e participativo. A abordagem mais integrativa facilita que o paciente compreenda melhor sua saúde e suas opções de tratamento.

Apesar disso, a verdadeira participação ativa dos pacientes nas decisões clínicas ainda é um desafio. Wanderley *et al.* (2020) observam que, embora os pacientes se sintam mais acolhidos, muitos continuam a adotar uma postura passiva quando se trata de decisões sobre o tratamento. A falta de compreensão completa sobre seu diagnóstico e o distanciamento em relação ao médico principal contribuem para essa atitude passiva. Isso indica que, apesar da melhoria na comunicação e no vínculo, a participação ativa do paciente nas decisões clínicas ainda não é totalmente implementada.

Outro aspecto relevante é a clareza na comunicação do diagnóstico e do plano terapêutico. Paiva (2020) destaca que a utilização de uma linguagem acessível é fundamental no MCCP, já que ela permite que o paciente compreenda sua condição e participe efetivamente do processo de decisão. A falta de comunicação clara pode ser uma barreira importante, dificultando o empoderamento do paciente e sua integração no processo de cuidado.

Além disso, a confiança no médico é um fator essencial para a percepção positiva do paciente sobre o MCCP. A criação de um vínculo sólido facilita a adesão ao tratamento. Cruz *et al.* (2021) mostram que, em municípios da Região Ampliada de Saúde Jequitinhonha, os usuários do SUS perceberam melhorias substanciais nos atendimentos após a implementação do PEP, refletindo a importância do vínculo médico-paciente para o sucesso do modelo centrado na pessoa.

No entanto, a resistência à adoção de uma postura ativa continua sendo um desafio. Veluma *et al.* (2020) apontam que a transição de uma atitude passiva para uma ativa exige tempo e apoio contínuo. A mudança de comportamento do paciente é um processo gradual, que precisa ser acompanhado por uma educação contínua e estratégias que incentivem a participação do paciente nas decisões.

Em resumo, a percepção de médicos e pacientes sobre o MCCP é predominantemente positiva, mas a implementação plena desse modelo ainda enfrenta desafios. Embora haja uma melhora na relação médico-paciente e nos desfechos clínicos, questões como a falta de familiaridade com o método, a pressão para realizar consultas rápidas e a resistência à mudança ainda impedem uma aplicação eficaz do MCCP. Superar essas barreiras exigirá

mudanças estruturais nos currículos médicos, no sistema de saúde e, principalmente, na mentalidade de todos os envolvidos no processo de cuidado (Yogui; Magalhães; Bivanco-Lima, 2024).

O MCCP tem um grande potencial para transformar a prática clínica e melhorar os resultados dos pacientes, mas sua implementação requer uma abordagem cuidadosa. Isso inclui a adaptação das estruturas de saúde, a formação contínua dos médicos e a promoção de um cuidado mais integrado, que considere o paciente como o protagonista de sua saúde (Yogui; Magalhães; Bivanco-Lima, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos resultados sobre a utilização do Método Clínico Centrado na Pessoa (MCCP) revela uma série de implicações significativas tanto para a prática médica quanto para a experiência dos pacientes. A literatura revisada demonstrou que o MCCP é um modelo eficaz para promover uma relação médico-paciente mais humanizada e colaborativa, centrada nas necessidades e no contexto do paciente. Contudo, sua implementação apresenta desafios que precisam ser superados para alcançar seus objetivos plenamente.

Primeiramente, o MCCP tem se mostrado benéfico em diversos aspectos, como na melhoria da satisfação do paciente, no aumento da adesão ao tratamento e na promoção de um atendimento mais integrado e abrangente. A percepção de médicos e pacientes sobre o método, apesar de majoritariamente positiva, revela que, para muitos, a verdadeira participação do paciente nas decisões sobre o tratamento ainda é um objetivo a ser alcançado. A adoção do modelo, especialmente em contextos de saúde pública, enfrenta barreiras, como a resistência à mudança de paradigmas, a falta de familiaridade com a abordagem e as limitações estruturais do sistema de saúde.

Outro ponto importante é que, apesar de a abordagem centrada na pessoa visar uma maior autonomia do paciente, a realidade das consultas médicas, muitas vezes, ainda coloca o médico como figura central, com os pacientes assumindo um papel passivo. Isso pode ser atribuído à ausência de uma linguagem acessível e à falta de uma comunicação eficaz, que são questões apontadas em vários estudos analisados. A melhoria da comunicação, especialmente no que se refere ao diagnóstico e ao plano terapêutico, é crucial para o sucesso do MCCP, já que ela permite que o paciente se sinta mais empoderado e participe ativamente de seu processo de cuidado.

Além disso, a formação médica precisa passar por uma transformação, a fim de incluir o MCCP de maneira mais robusta nos currículos. A experiência dos médicos residentes, por exemplo, demonstrou que a falta de treinamento prático e contínuo é um obstáculo para a implementação efetiva do modelo. Os desafios relacionados à mudança de paradigma e à escassez de tempo durante as consultas são questões que precisam ser abordadas por meio de estratégias pedagógicas adaptadas e suporte contínuo para os profissionais de

saúde.

É fundamental também que políticas públicas de saúde integrem o MCCP de forma mais eficaz, promovendo a capacitação dos profissionais e adaptando o sistema de saúde para que esse modelo seja viável na prática. A implementação de programas de educação permanente, como o PEP, tem mostrado resultados positivos, com médicos e pacientes percebendo melhorias no atendimento e nos desfechos clínicos. Entretanto, a continuidade e expansão desses programas são essenciais para garantir que o MCCP se torne uma prática consolidada no cotidiano médico.

Assim, o MCCP apresenta um enorme potencial para transformar a relação médico-paciente e melhorar os resultados clínicos, mas a sua adoção exige uma mudança profunda tanto na formação dos profissionais de saúde quanto nas estruturas organizacionais do sistema de saúde. A mudança de mentalidade, a formação prática e a criação de um ambiente favorável à comunicação clara e à participação ativa do paciente são passos essenciais para que os benefícios do MCCP possam ser amplamente desfrutados. Para alcançar esse objetivo, é necessário um compromisso conjunto de educadores, profissionais de saúde e gestores, que devem trabalhar de maneira integrada para tornar a assistência centrada na pessoa uma realidade cada vez mais presente nos cuidados médicos.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, M.S. O Método Clínico Centrado na Pessoa na formação médica como ferramenta de Promoção de Saúde: aplicação e dificuldades na utilização por estudantes de Medicina. 2017. **Dissertação (Mestrado em Promoção de Saúde e Prevenção da Violência)** – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.

BRASIL. Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. **As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Fiocruz, 2008.

CASTRO, R.C.L.; KNAUTH, D. Papel dos atributos dos profissionais médicos na produção da abordagem centrada na pessoa em atenção primária à saúde. **Ciência & Saúde**

Coletiva, v.27, n.2, p.803-812, 2022

CASTRO, R.C.L.; KNAUTH, D. Associação entre a abordagem médica centrada na pessoa e a satisfação com a consulta em atenção primária à saúde. **Rev Bras de Medicina de Família e Comunidade**.v.43, n.16, p.1-13, 2021.

CIETO et al. Cuidado centrado na pessoa - acompanhamento de paciente com má adesão ao tratamento para mastite em serviço de atenção primária à saúde: relato de caso. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.8, p.83006-83013 aug. 2021

KOLLING, M. G. Método clínico centrado na pessoa. In: DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; GIUGLIANI, E. R. J. (org.). **Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária**

baseadas em evidências. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

CRUZ et al. A utilização do Método Clínico Centrado na Pessoa e a relação com a melhoria da performance clínica de médicos do Programa de Educação Permanente para Médicos da Estratégia de Saúde da Família da Região Ampliada de Saúde Jequitinhonha – MG. **Revista de Saúde Pública do SUS/MG**, v. 2, n. 1, p. 105-107, 2022.

ENGEL, G. L. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. **Science**, v. 196, n. 4286, 1977.

FONSECA, A. F.; CORBO, A. M. D'A. **O território e o processo saúde-doença**. Coleção Educação Profissional e Docência em saúde: a formação e o trabalho do agente comunitário de saúde. Rio de Janeiro, RJ: EPSIV/Fiocruz, 2007.

MENDES, K.D.S; SILVEIRA, R.C.C.P; GALVÃO, C.M. Revisão Integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto e Contexto Enferm.**, v.17, n.4, p. 758-764, 2019.

MANDIA, T.M.; TEIXEIRA, R.R. Elaborar, compartilhar, narrar: uma análise narrativa de três abordagens de comunicação em Saúde. **Interface** (Botucatu), v.27: e220393, p.1-17, 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diminuindo diferenças: a prática das políticas sobre determinantes sociais da saúde: documento de discussão**. Rio de Janeiro, RJ: OMS; 2011.

OLIVEIRA, M.A.C.; EGRY, E.Y. A historicidade das teorias interpretativas do processo saúde-doença. **Rev.Esc.Enf.USP**, v. 34, n. 1, p. 9-15, mar. 2000.

PAIVA, M.B. P. **O médico de família e a abordagem centrada na pessoa: desfechos do processo ensino-aprendizagem**. 2020. 92 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

PESSOA, I.G.; GUIMARÃES, S.C.; GUIMARÃES, E.P.A, DE ALCÂNTARA CARLEIAL G.M. Ampliando o método clínico centrado na pessoa: a relação médico-paciente e a teoria do apego. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v.17, n. 44, p.1-12, 2022.

PORTELLI, H. **Gramsci e o bloco histórico**. Rio de Janeiro,RJ: Paz e Terra, 2002.

SPARRENBERGER, Felipe; SOUZA, Rodrigo Ferracin de; GIOS, Thaísa Silva; PORTO, Thais Honório. Aplicação do Método Clínico Centrado na Pessoa (MCCP) com dor crônica. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 42, n. 1, p. 85-88, 2023.

SANTIAGO, L. M. S.; SIMÕES, J. A. R.; VALE, M.; FARIA, E.; FERREIRA, P. L.; ROSENDO, I. Auto Percepção do desempenho da medicina centrada na pessoa em medicina geral e

familiar: Criação de um instrumento de medição. **Acta Médica Portuguesa**, v. 33, n. 6, p. 407-414, 2020.

STEWART et al. **Medicina Centrada na Pessoa**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

VALLE et al. Adaptação cultural e validação da versão brasileira do questionário autopercepção do desempenho da medicina centrada na pessoa em medicina geral e familiar. **Rev Bras Med Fam Comunidade. Rio de Janeiro**, v.45, n.18, p.1-10, 2023.

WANDERLEY, V. S.; ARAÚJO, K. F. G.; SANTOS, M. M. M.; MAROJA, J. L. S.; SOUSA-MUÑOZ, R. L. de. Identificando elementos do cuidado centrado na pessoa: estudo qualitativo a partir da perspectiva de pacientes hospitalizados. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 41, n. 2, p. 283-308, 2020.

YOGUI, J.O.S.; MAGALHÃES, T.M.; BIVANCO-LIMA, D. Ensinando o Método Clínico Centrado na Pessoa na graduação em Medicina: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 48, n. 4, p.14-20, 2024.

ÍNDICE REMISSIVO

A

abordagem médica 178, 187, 195

ação antibiótica 38

acompanhamento multiprofissional 17, 32

açúcares 81, 89, 90, 94, 158

alimento fresco 81

alimentos congelados 81

alimentos saudáveis 81, 88, 91, 92, 93, 94

alimentos ultraprocessados (AUPs) 81, 87, 94

ansiedade 17, 28, 29, 31, 32, 33, 67, 179

Antibacteriana 98, 100, 104, 147

antibióticos 38, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 58, 60, 99, 103, 105, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 147, 150, 151, 161

aromatizantes 81

assistência médica 178, 179, 185

atividade antibacteriana 54, 56, 59, 61, 98, 100, 101, 104, 105, 131, 147, 149, 151, 152, 154, 159, 162, 163

atividade antimicrobiana 58, 59, 63, 98, 99, 105, 140, 144, 152, 154, 157, 160

atividade moduladora 38, 47, 147, 151

autocuidado 17, 31, 32, 178

autonomia 17, 19, 27, 28, 29, 178, 192, 194

B

bactérias 38, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 48, 50, 51, 54, 57, 58, 59, 61, 98, 99, 105, 117, 130, 131, 132, 133, 134, 136, 137, 144, 148, 149, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160

bactérias multirresistentes 38, 42, 48, 100, 105

bactérias resistentes 45, 46, 98, 105, 130, 133, 157

bem-estar 17, 19, 22, 29, 31, 32, 94, 178, 180, 183, 184

biomarcadores 65, 72, 75

bombas de efluxo 131, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 143, 159

C

Calendula officinalis 13, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 161, 162

câncer 82, 95, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 126

cardiotoxicidade 108, 110

células saudáveis 108, 114, 119, 120, 125
células tumorais 108, 115, 116, 118, 120, 121, 122, 124, 125, 126
cepas bacterianas 38, 47, 98, 100, 104, 147
cepas patogênicas 98, 105
cepas resistentes 41, 105, 147, 152, 154, 155, 157
citotoxicidade 108, 110, 113, 118
condição crônica 17
conservantes 59, 81
controle microbiano 54
corantes 81

D

depressão 17, 19, 28, 31, 32, 67
diagnóstico laboratorial 65, 68, 69, 173
doença inflamatória crônica 66
doenças cardiovasculares (DCV) 18
doenças crônicas 18, 82, 83, 84, 86, 87, 89, 91, 92, 93, 94, 179
doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) 18, 89
doenças infecciosas 39, 130, 131, 132, 133, 148, 160, 175
doxorrubicina 108, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126

E

efeito antibacteriano 147
embutidos 81
emulsificantes 81
endometriose 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79
envelhecimento 17, 19, 31, 32, 179
eritromicina 38, 46, 47
Escherichia coli 13, 38, 42, 43, 44, 46, 49, 50, 51, 60, 104, 142, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 154, 155, 157, 158, 159, 161, 162, 163
estágio da doença 17
Estratégias terapêuticas 17
Eucalyptus citriodora 8, 53, 54, 55, 56

F

fármaco 43, 44, 98, 99, 108, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 133, 137, 152, 153, 154, 158
fibras 81, 90
fortalecimento muscular 17, 28, 29
fraqueza muscular inspiratória 17, 27
frutas 81, 88, 137

G

gentamicina 38, 46, 47, 147, 150, 151, 158, 159

gorduras saturadas 81, 89, 90, 93, 94

H

hidralazina (HZD) 98, 99, 100, 104, 105

I

idosos 17, 18, 19, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 162, 170, 176

idosos com IC 17, 28, 29, 30, 31, 32

infarto agudo do miocárdio (IAM) 18

infecções bacterianas 39, 52, 105, 149

infecções humanas bacterianas 147

infecções induzidas 147

insuficiência cardíaca (IC) 17, 18, 20, 27, 28, 29, 31

L

limitações 17, 28, 29, 31, 100, 126, 194

limitações físicas 17

M

Marcadores 65, 70, 71, 86

Mecanismo antibacteriano 98

mecanismo de ação 98, 99, 102, 106, 132, 133

Medicina Centrada na Pessoa (MCP) 178

Melaleuca alternifolia 38, 40, 45, 46, 47, 48

menstruação retrógrada 66

Método Clínico Centrado na Pessoa (MCCP) 178, 180, 183, 186, 192, 194, 196

microambiente tumoral 108, 111, 113, 115, 118, 119, 122, 123

micróbios 130, 132

Micro-organismos 54

microrganismos patogênicos 39

microrganismos resistentes 42, 60, 130, 133, 139

minerais essenciais 81

N

nanopartículas 108, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124,
125

neoplasia 108, 109, 110, 113, 116

neoplasia mamária 108, 109, 110, 113, 116

norfloxacino 38, 46, 47

O

óbito 20, 39, 103, 108, 109

óleo essencial 38, 40, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 54, 56, 59, 60, 61, 147, 149, 150, 152, 153, 154, 155, 157, 159

P

patógenos 40, 42, 46, 48, 99, 100, 136, 147, 155, 156, 160, 181

patógenos multirresistentes 48, 147

Patologia 33, 65

plano terapêutico 178, 184, 193, 194

poliméricas 108, 110, 111, 113, 115, 116, 117, 119, 120, 123, 124, 125

políticas públicas 17, 23, 32, 87, 88, 90, 91, 93, 94, 95, 165, 166, 167, 171, 174, 182, 191, 192, 195

prática médica 105, 178, 183, 190, 194

pressão arterial (PA) 98, 99

problemas de saúde 39, 88, 178, 181, 184, 189

processamento industrial 81

progressão da IC 17, 29, 32

propriedades farmacológicas 98, 99, 100, 139, 156

Q

qualidade de vida 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 67, 78, 91, 94, 110, 167

quantidade de alimento 81

quimioterapia 108, 116, 125

quimioterápico 110, 113, 137

quimioterápicos 61, 110, 125

R

radioterapia 110

reabilitação cardíaca 17, 30, 32

reabilitação física 17, 30, 31, 32

relação médico-paciente 178, 179, 180, 182, 184, 189, 192, 193, 194, 195, 196

resistência aos antibióticos 38, 48, 131

resistência bacteriana 39, 40, 41, 45, 48, 50, 55, 56, 57, 60, 99, 105, 130, 131, 132, 134, 139, 149, 158, 161, 162, 163

resultados terapêuticos 178

S

sarcopenia 17, 27, 31, 34

saúde pública 20, 39, 43, 48, 75, 82, 83, 89, 93, 109, 116, 132, 149, 175, 182, 194

sódio 81, 89, 90, 93, 94

Staphylococcus aureus 13, 38, 42, 44, 46, 49, 50, 51, 60, 100, 104, 131, 134, 136, 139, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161

suporte psicossocial 17, 28, 31, 32

T

teoria de Sampson 66

terapêuticas 17, 20, 21, 29, 32, 51, 54, 57, 99, 105, 133, 139, 148, 159, 191

terapia 30, 31, 32, 36, 67, 99, 110, 149, 156, 157

transtornos psicossociais 17

tratamento das patologias 178

V

valor nutritivo 81

vasodilatador direto 98, 99

vasos sanguíneos 98, 99, 104

vegetais 55, 56, 57, 58, 59, 61, 81, 137, 149, 153

vida útil do produto 81

vitaminas 81, 87, 90, 91, 150



contato@editoraomnisscientia.com.br 

https://editoraomnisscientia.com.br/ 

@editora_omnis_scientia 

https://www.facebook.com/omnis.scientia.9 

+55 87 99914-6495 



contato@editoraomnisscientia.com.br 

https://editoraomnisscientia.com.br/ 

@editora_omnis_scientia 

https://www.facebook.com/omnis.scientia.9 

+55 87 99914-6495 