



REBRAM

REVISTA BRASILEIRA MULTIDISCIPLINAR

e-ISSN: 2527-2675

V. 27 n. 1Supl (2024): CONCAF 2024



Reitor Luiz Felipe Cabral Mauro		
Pró-Reitoria Acadêmica Flávio Módolo	Pró-Reitoria de Pós-Graduação Stricto Sensu e Pesquisa Profa. Dra. Vera Lúcia Silveira Botta Ferrante	Pró-Reitoria Administrativa Fernando Soares Mauro

Editoras

Maria Lúcia Ribeiro / Pâmela Letícia dos Santos

Conselho Editorial

Barbara Fadel Uni-Facef /Franca	Denise Freitas UFSCar/São Carlos	Denilson Teixeira UFG/Brasil
Helena Margarida Ribeiro Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa/Portugal	Maria do Carmo Calijuri USP/São Carlos	Mary Rosa Rodrigues de Marchi Unesp/Araraquara
Marcelo Tavares UFES/Vitória	Marcel Fantim USP/São Carlos	Miguel Angel Iglesias Duro UFBA / Brasil
Sonia Maria Pessoa Pereira Bergamasco Unicamp/Campinas		

Revisão Dirce Charara Monteiro (Inglês) Rosmary dos Santos (Bibliográfica)	Normatização/Diagramação Thatiany Mariano
---	---

Revista Brasileira Multidisciplinar – ReBraM. Vol. 27, n.1 Supl, 2024 - CONCAF. Araraquara, 2024, 201p. - [on-line] Quadrimestral; Título português; resumo português/inglês

ISSN 1415-3580 E-ISSN 2527-2675

Alteração de título para Revista Brasileira Multidisciplinar – ReBraM (anterior Revista Uniara)

EDITORIAL

Os estudos apresentados nesta Edição Especial Suplementar da Revista Brasileira Multidisciplinar (ReBRAM) são dedicados aos resultados e contribuições do IV Congresso de Ciências Aplicadas à Farmácia (CONCAF), realizado entre os dias 25 e 28 de outubro de 2023.

O CONCAF é reconhecido por seu papel fundamental no estímulo à continuidade dos estudos e atualizações de caráter técnico-científico, reunindo mais de 800 participantes entre acadêmicos e profissionais interessados em compartilhar conhecimento, promover debates e estabelecer redes de colaboração.

Este evento destacou-se por sua abrangência, reunindo profissionais e pesquisadores não apenas da área de Farmácia, mas também de disciplinas correlatas, como Química, Física, Biologia, Engenharia de Materiais, Cosméticos e Saúde Pública. Essa diversidade de áreas de interesse reflete a interdisciplinaridade e a complexidade do segmento farmacêutico, proporcionando um ambiente propício para o intercâmbio de ideias e experiências.

Além disso, o congresso recebeu mais de 150 resumos. O volume apresentado conta com artigos de diferentes pesquisadores do Brasil que foram submetidos a um rigoroso processo de revisão por pares, garantindo a qualidade e a relevância das contribuições apresentadas. Cada trabalho reflete o compromisso dos autores com a excelência científica e a inovação no campo das Ciências Aplicadas à Farmácia.

Gostaríamos de expressar nossos sinceros agradecimentos a toda a equipe que compõe o núcleo da Revista Brasileira Multidisciplinar, a qual, pelo segundo ano consecutivo, publica os trabalhos do CONCAF. Sua contribuição é fundamental para viabilizar este evento.

Esperamos que os leitores desfrutem desta edição especial e que os conhecimentos compartilhados contribuam para o avanço contínuo da ciência e da prática farmacêutica.

Atenciosamente,

Prof. Dr. João Augusto Oshiro Junior
Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Prof. Dr. Arnóbio Antonio da Silva Junior
Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN



Avaliação comparativa da qualidade de formulações de cloridrato de amitriptilina disponíveis no mercado brasileiro

Pamela Cristina Camargo Mauricio*; Rodrigo Batista de Almeida**; Lucélia Magalhães da Silva**

*Graduanda do Curso de Farmácia, Instituto Federal do Paraná (IFPR), Palmas-PR, Brasil.

**Docentes do Curso de Farmácia, Instituto Federal do Paraná (IFPR), Palmas-PR, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: lucelia.silva@ifpr.edu.br

Palavras-chave

Amitriptilina
Equivalência Farmacêutica
Perfil de Dissolução

Keywords

Amitriptyline
Pharmaceutical
Equivalence
Dissolution Profile

Resumo: A depressão é caracterizada pela perda ou diminuição de interesse e prazer pela vida, pelo sentimento de tristeza e baixa autoestima, gerando angústia e prostração, cansaço excessivo, dores no corpo, ansiedade e insônia. O cloridrato de amitriptilina é um antidepressivo tricíclico, um fármaco de grande eficácia no tratamento da depressão, comprovada por inúmeros estudos clínicos, sendo um medicamento de grande importância no mercado farmacêutico. Nesse contexto, a equivalência farmacêutica tem como objetivo promover testes comparativos de qualidade entre o medicamento referência e o medicamento teste. Assim, o objetivo deste estudo foi comparar a qualidade de comprimidos de amitriptilina disponíveis no mercado, classificados como medicamentos genéricos e de referência, por meio de análises farmacopeicas. As análises quantitativas foram realizadas por espectrofotometria no ultravioleta. As amostras analisadas apresentaram qualidade adequada quanto aos testes de determinação de peso, desintegração, uniformidade de doses unitárias, doseamento e dissolução, estando em conformidade com os parâmetros farmacopeicos e apresentando eficácia e segurança de uso assegurada. Entretanto, na comparação dos perfis de dissolução, a amostra referência de 75 mg apresentou valores próximos a 80% de dissolução em menos de 15 minutos, enquanto para as amostras genérico de 75 mg e referência de 25 mg foram necessários tempos próximos a 60 minutos para atingir esse valor. Para comparação dos perfis, foi calculado o fator de semelhança (f_2) entre as amostras AxB e AxC, os quais foram 10,58 e 30,65, respectivamente. Assim, as amostras não demonstraram equivalência farmacêutica nas condições testadas.

Comparative Evaluation of the Quality of Amitriptyline HCl Formulations Available on the Brazilian Market

Abstract: Depression is characterized by the loss or decrease of interest and pleasure in life, the feeling of sadness and low self-esteem, generating anguish and prostration, excessive tiredness, body aches, anxiety and insomnia. Amitriptyline hydrochloride is a tricyclic antidepressant, a highly effective drug in the treatment of depression, proven by considerable clinical studies, and a medicine of great importance in the pharmaceutical market. In this context, pharmaceutical equivalence aims to promote comparative quality tests between the reference medicine and the test medicine. Therefore, the objective of this study was to compare the quality of amitriptyline tablets available on the market, classified as generic and reference medicines, through pharmacopoeial analyses. Quantitative analyzes were carried out using ultraviolet spectrophotometry. The proven samples presented adequate quality in terms of weight determination, disintegration, uniformity of unit doses, dosage and dissolution tests, complying with pharmacopoeial parameters and presenting guaranteed efficacy and safety of use. However, when comparing the dissolution profiles, the 75 mg reference sample presented values close to 80% dissolution in times less than 15 minutes, while the 75 mg generic and 25 mg reference samples required close to 60 minutes to achieve this value. To compare the profiles, the similarity factor (f_2) between samples AxB and AxC was calculated, which were 10.58 and 30.65, respectively. Therefore, the samples did not demonstrate pharmaceutical equivalence under the conditions tested.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024

Artigos Originais



Introdução

A depressão apresenta-se como causa iminente da redução da qualidade de vida das pessoas, englobando as esferas físicas, psicológicas e sociais e sendo classificada como uma das dez doenças mais debilitantes em todo mundo (MEDEIROS *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020). A doença é capaz de intervir em processos biológicos relacionados a coagulação, regulação neuroendócrina, inflamação, sono e apetite, podendo estar relacionada com a morte prematura dos pacientes e casos de suicídio (GOLD; MACHADO-VIEIRA; PAVLATOU, 2015; SILVA *et al.*, 2020).

A depressão pode acontecer sem causa aparente, entretanto, pessoas que passaram por eventos estressantes têm maior probabilidade de desenvolver a doença, sendo as mulheres mais propensas do que os homens. Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2023), estima-se que a depressão atinge 3,8% da população, incluindo 5% dos adultos (4% dos homens e 6% das mulheres) e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos. Entre mulheres grávidas e mulheres que acabaram de dar à luz, o índice de acometimento é de 10% (SILVA, 2012; FERNANDES *et al.*, 2012; WHO, 2023).

O manejo farmacológico da depressão se dá pelo uso de antidepressivos, os quais possuem várias classes, como inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, entre outras. Como exemplos de fármacos, temos fluoxetina, paroxetina, citalopram, imipramina, clomipramina, amitriptilina, venlafaxina, entre outros medicamentos (MEDAWAR; MATHEUS, 2012; DUARTE, *et al.*, 2014).

Os antidepressivos tricíclicos apresentam como efeito terapêutico a inibição da recaptção de serotonina e norepinefrina, aumentando a quantidade de neurotransmissores na sinapse. Esses fármacos podem bloquear diversos receptores, como os histamérgicos H1, os al-adrenérgicos e os receptores colinérgicos muscarínicos. Podem provocar efeitos adversos como ressecamento dos olhos e da boca, taquicardia, tremores, constipação, sonolência e ganho de peso. Os principais representantes desta classe são os princípios ativos: imipramina, clomipramina, amitriptilina e nortriptilina (CRUZ *et al.*, 2020; FERREIRA, *et al.*, 2022).

O cloridrato de amitriptilina é um fármaco antidepressivo tricíclico derivado de dibenzilcicloheptan, estruturalmente semelhante às fenotiazinas, contendo um sistema de anel tricíclico com um substituinte de alquilamina no anel central. Esse fármaco apresenta-se como um pó branco, quase branco ou cristais incolores, sendo facilmente solúvel em água e álcool etílico, sendo encontrado na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, sendo o Amytril® o medicamento referência, disponível nas apresentações de 25 mg e 75 mg e, conforme a bula, é indicado para depressão e enurese noturna, possuindo propriedades ansiolíticas e sedativas (FERREIRA, *et al.*, 2022; BRASIL, 2019; AMYTRIL®).

As formulações farmacêuticas são constituídas, em geral, por fármacos e outros componentes, chamados por adjuvantes farmacotécnicos, os quais são adicionados para facilitar o manuseio, melhorar a aparência física, estabilidade e desintegração (no caso de comprimidos e cápsulas). É necessário cuidado em relação aos excipientes, pois embora sejam chamados inertes, podem interferir na liberação e, conseqüentemente, na absorção do fármaco. Desse modo, para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, são indispensáveis testes de controle de qualidade (STORPIRTIS *et al.*, 1999).

Medicamentos são produtos farmacêuticos elaborados com finalidades terapêuticas, profiláticas, curativas ou paliativas. A qualidade desses produtos representa uma área de preocupação sanitária, pois paralelo ao avanço tecnológico e surgimento de novos medicamentos, os quais foram responsáveis pela melhoria geral da qualidade de vida da população, cresceu também a venda de fármacos adulterados/ falsificados (ZAPPAROLI CASTRO MELO *et al.*, 2020; NASCIMENTO *et al.*, 2022).

O controle de qualidade é a parte das Boas Práticas de Fabricação que engloba a coleta de amostras, as especificações, a execução de testes, a organização, a documentação e os procedimentos de liberação. Assim, o controle assegura a execução de testes relevantes e necessários para liberação segura de matérias-primas e produtos para comercialização (BRASIL, 2022).

Os medicamentos equivalentes farmacêuticos são produtos que possuem mesma forma



farmacêutica, via de administração e substância ativa, isto é, mesmo sal ou éster da molécula terapêutica, podendo ou não conter excipientes idênticos. Para definição desses medicamentos, são necessários estudos de equivalência farmacêutica, os quais destinam-se à avaliação da qualidade dos medicamentos por meio de análise comparativa entre o medicamento teste e o medicamento de referência. Os testes realizados incluem ensaios físico-químicos e, quando aplicáveis, microbiológicos e biológicos que constam na monografia do medicamento da Farmacopeia Brasileira ou em outro compêndio oficial (BRASIL, 2010).

Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi avaliar a qualidade de comprimidos de cloridrato de amitriptilina, classificados como medicamentos de referência e genérico, disponíveis no mercado farmacêutico, realizando testes de físico-químicos e comparando os seus perfis de dissolução.

Metodologia

Materiais e reagentes

As amostras de medicamentos genérico e referência contendo cloridrato de amitriptilina (Amytril®) foram adquiridas em farmácias comerciais e Unidade Básica de Saúde na cidade de Palmas-PR. As amostras foram identificadas como A (produto de referência de 75 mg), B (produto genérico de 75 mg) e C (produto de referência de 25 mg). O padrão secundário de cloridrato de amitriptilina foi obtido em farmácia de manipulação na cidade de Palmas, PR, apresentando teor declarado de 100,28%.

Quanto aos equipamentos, foi utilizado desintegrador Alpha Life Science (Piracicaba, Brasil), dissolutor Alpha Life Science (Piracicaba, Brasil) e espectrofotômetro Zhoulin Bio-Spectrum Technology, SP-22 (Pequim, China).

Os reagentes utilizados foram fosfato dissódico Vetec (Rio de Janeiro, Brasil), ácido cítrico Neon (Suzano, Brasil) e ácido clorídrico Êxodo Científica (Sumaré, Brasil).

Determinação de peso

Foram utilizados 20 comprimidos de cada amostra, os quais foram pesados individualmente em balança analítica previamente calibrada. Após, foi realizada a determinação da variação percentual dos pesos dos comprimidos em relação à média (BRASIL, 2019).

Teste de desintegração

O teste foi realizado com 6 comprimidos de cada amostra, utilizando água destilada em temperatura de $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ como líquido de imersão. Os comprimidos foram submetidos à ação do desintegrador por 30 minutos. Decorrido este tempo, foram analisados a presença de comprimidos ou núcleos duros não desintegrados nos tubos do desintegrador (BRASIL, 2019).

Uniformidade de doses unitárias

O teste permite avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote de um medicamento e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas. Para comprimidos revestidos com dosagem menor que 25 mg ou com a porcentagem em massa do ativo inferior a 25% da massa total da unidade farmacotécnica, deve-se realizar o teste de uniformidade de conteúdo, analisando 10 unidades farmacotécnicas individuais e calculando o valor de aceitação (VA) (BRASIL, 2019).

Doseamento

As amostras foram preparadas pesando e pulverizando 20 comprimidos. Após, foi pesado uma massa equivalente a 25 mg de ativo, a qual foi diluída em HCl 0,1 M de modo a obter uma solução na concentração de 10 µg/mL. A solução padrão foi preparada na mesma concentração, utilizando o mesmo solvente. As absorvâncias das soluções resultantes foram determinadas em 239 nm, utilizando HCl 0,1 M para ajuste do zero (BRASIL, 2019).

Dissolução

Para o perfil de dissolução, foram utilizados 900 mL do meio de dissolução tampão fosfato pH



6,8: água (1:1), em temperatura de $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. As coletas foram realizadas nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30 e 60 minutos. Decorridos os tempos especificados, alíquotas de 10 mL foram retiradas de cada cuba, filtradas e diluídas em meio de dissolução até a concentração teórica de $11 \mu\text{g/mL}$. A quantidade de cloridrato de amitriptilina dissolvida no meio foi calculada comparando as leituras obtidas com a da solução padrão de cloridrato de amitriptilina, preparada na mesma concentração e solvente (JAPÃO, 2016).

Resultados e Discussão

Na realização de estudos comparativos de qualidade de medicamentos, utiliza-se o conceito da equivalência terapêutica definida conforme Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 31, de 11 de Agosto de 2010: dois medicamentos devem ser equivalentes terapêuticos, o que pode ser avaliado por teste de biodisponibilidade relativa (bioequivalência) e testes *in vitro* que comprovem a equivalência farmacêutica. Esta provém de um conjunto de testes e ensaios analíticos farmacopeicos, ou não, validados, que compare a qualidade farmacotécnica do medicamento teste e do referência/comparador, fornecendo assim, subsídios para a determinação da intercambialidade desses produtos (BRASIL, 2010; NETO, 2020)

Apesar da legislação determinar que os medicamentos só podem ser liberados para o mercado após a comprovação da sua qualidade, Messa *et al.* (2014) cita que existem estudos que relatam e vêm relatando inadequações em relação a qualidade de medicamentos, e que ainda há dúvidas em relação a qualidade de medicamentos similares.

Determinação de peso

O peso do comprimido está relacionado à quantidade de princípio ativo e excipientes utilizados na formulação. A regulação das máquinas de compressão é fator relevante nesse processo, podendo ocorrer variações de peso em um mesmo lote de comprimidos (RIBEIRO; ANDRADE; COUTO, 2018).

Os valores obtidos na determinação de peso dos comprimidos das amostras A, B e C estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Determinação de peso dos comprimidos das amostras A, B e C.

	Amostra A	Amostra B	Amostra C
maior peso (g)	0,3737	0,3799	0,1256
menor peso (g)	0,3673	0,3643	0,1205
peso médio (g)	0,3708	0,3714	0,1223
mais 5% (g)	0,3893	0,3899	
menos 5% (g)	0,3523	0,3528	
mais 7,5% (g)			0,1314
menos 7,5% (g)			0,1131
desvio padrão	0,0021	0,0048	0,0014
coeficiente de variação (%)	0,58	1,30	1,19
Conclusão	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição, para comprimidos com peso médio maior que 80 mg e menor que 250 mg, o limite de variação permitido é de $\pm 7,5\%$, e com peso médio maior que 250 mg ou mais o limite de variação permitido é de $\pm 5,0\%$, podendo ter apenas duas unidades fora desse limite, mas nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. Sendo



assim, todas as amostras testadas foram aprovadas neste parâmetro de qualidade.

Resultados semelhantes foram encontrados em análises de medicamentos similar, genérico e referência de comprimidos de metformina (RODRIGUES *et al.*, 2016) e de comprimidos de alprazolam 0,5 mg (NASCIMENTO *et al.*, 2016), com nenhum dos comprimidos analisados fora dos limites especificados pela farmacopeia brasileira.

Teste de desintegração

A desintegração é uma etapa crucial para a dissolução e posterior absorção do fármaco. O teste de desintegração é realizado utilizando um desintegrador, em condições experimentais específicas (meio de imersão, tempo e temperatura). Ao final do teste é observado se ocorreu a desintegração total dos comprimidos ou a presença de massa sem núcleo palpável (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2013). A desintegração irregular ou ausente no tempo especificado influencia na dissolução dos comprimidos, podendo fazer com que sejam eliminados de forma inalterada, sem absorção e eficácia (MOISÉS, 2006). Os resultados do teste de desintegração podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados obtidos no teste de desintegração das amostras A, B e C.

Amostra	A	B	C
Tempo de desintegração	Todos os 6 comprimidos se desintegraram em até 8 minutos.	Todos os 6 comprimidos se desintegraram em até 13 minutos.	Todos os 6 comprimidos se desintegraram em até 8 minutos.
Conclusão	Aprovado	Aprovado	Aprovado

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (BRASIL, 2019), o tempo máximo permitido para desintegração de comprimidos de cloridrato de amitriptilina é de 15 minutos. Todos os comprimidos testados desintegraram antes do tempo limite, sendo aprovados neste teste.

Em um estudo similar a esse realizado com o cloridrato de amitriptilina, foram feitos testes físicos de comprimidos de ibuprofeno, relativos a peso médio e desintegração e os resultados relatados foram similares aos encontrados neste estudo (BIANCHI; SOUZA, 2012).

Em um outro estudo de equivalência farmacêutica, todos os comprimidos testados de dipirona, genéricos, referência e similares foram desintegrados inteiramente em menos de 30 minutos, sendo, portanto, aprovados nesse padrão (SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY, 2021).

Entretanto, uma aprovação na desintegração não garante a absorção do fármaco, por outro lado, a avaliação deste parâmetro é importante, pois se a desintegração não ocorrer, o fármaco apresentará problemas de absorção (CAZEDEY, 2012).

Uniformidade de doses unitárias

Os percentuais do teste de uniformidade de conteúdo, expressos em teor, estão apresentados na Tabela 3.

Segundo as especificações farmacopeicas, o produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o valor de aceitação calculado para as 10 unidades testadas não for maior que 15.

Os testes de uniformidade realizados mostraram que as amostras apresentaram valores de aceitação entre 4,83 e 7,15, o que confere aprovação no teste, uma vez que cumpriram com o valor especificado, garantindo uniformidade do conteúdo de cloridrato de amitriptilina contido nos comprimidos.

Os resultados da uniformidade de conteúdo foram similares aos obtidos no estudo de avaliação da equivalência farmacêutica de diferentes formulações de captopril 25 mg comercializadas na região de Bom Despacho - MG, que avaliou formulações magistrais, similar, genérico e referência com captopril, sendo que todas as formulações analisadas foram aprovadas, encontrando teores



entre 90,90% e 102,93% e valores do VA abaixo de 15, certificando que cada unidade analisada possui a quantidade evidente de captopril por unidade farmacotécnica (FERREIRA, 2015).

Tabela 3 - Resultados do teste de uniformidade de doses unitárias das amostras A, B e C.

Unidade	Porcentagem em relação ao valor rotulado de cada amostra		
	A	B	C
1	99,30 %	96,85 %	101,20 %
2	97,96 %	96,85 %	96,76 %
3	99,52 %	97,96 %	100,09 %
4	97,96 %	96,85 %	102,31 %
5	97,74 %	93,74 %	100,53 %
6	97,74 %	98,63 %	98,75 %
7	101,52 %	95,30 %	98,09 %
8	99,30 %	95,74 %	100,75 %
9	96,19 %	94,41 %	95,65 %
10	94,63 %	92,63 %	96,54 %
média	98,19 %	95,90 %	99,07 %
desvio padrão	1,90 %	1,90 %	2,50 %
valor de aceitação (VA)	4,87	7,15	4,83

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Os resultados da uniformidade de conteúdo foram similares aos obtidos no estudo de avaliação da equivalência farmacêutica de diferentes formulações de captopril 25 mg comercializadas na região de Bom Despacho - MG, que avaliou formulações magistrais, similar, genérico e referência com captopril, sendo que todas as formulações analisadas foram aprovadas, encontrando teores entre 90,90% e 102,93% e valores do VA abaixo de 15, certificando que cada unidade analisada possui a quantidade evidente de captopril por unidade farmacotécnica (FERREIRA, 2015).

Doseamento

De acordo com a monografia do cloridrato de amitriptilina comprimidos descrita na Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (BRASIL, 2019), o teor de cloridrato de amitriptilina em comprimidos pode variar de 90 a 110 % do valor declarado no rótulo. Os resultados de teor obtidos para cada amostra estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Valores no teste de doseamento de cloridrato de amitriptilina nas amostras A, B e C.

	Amostra A	Amostra B	Amostra C
Teor 1 (%)	96,76	92,76	99,86
Teor 2 (%)	96,09	93,87	99,42
Teor 3 (%)	96,12	93,89	99,46
Média (%)	96,32	93,51	99,58

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

+Todas as amostras analisadas foram aprovadas por estarem dentro do limite aceitável de 90 a 110% de substância ativa. Em um estudo similar, com avaliação da qualidade de comprimidos de



propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em um município do sul do Brasil, no teste de doseamento duas amostras de propranolol 40 mg de um total de cinco foram rejeitadas nessa questão e uma mostrou teor limítrofe (BIANCHIN *et al.*, 2012).

Em um estudo de revisão da literatura realizado por Santos *et al.* (2020), foi investigado se os medicamentos similares, genéricos e referência continham quantidades de princípio ativo semelhantes. Para os medicamentos genéricos os resultados foram satisfatórios, porém os mesmos não aconteceram para alguns medicamentos similares. Coridiola & Pelegrini (2016) e Nascimento, *et al.* (2015) constataram em seus estudos que amostras de medicamentos similares apresentavam concentrações fora dos limites especificados pela farmacopeia. Por outro lado, Costa, *et al.* (2016) ao analisar amostras de dipirona sódica 500mg, obteve resultados satisfatórios em todas as apresentações comerciais avaliadas.

Dissolução

O ensaio de dissolução pode ser descrito como um teste *in vitro* que simula o comportamento do medicamento *in vivo*. A dissolução é um processo no qual o fármaco é liberado da sua forma farmacêutica, ficando disponível para ser absorvido pelo organismo (OLIVEIRA, 2019).

No teste de perfil de dissolução, foram construídos gráficos para mostrar o comportamento dos comprimidos no decorrer do tempo e possibilitar a comparação entre as amostras. Os dados utilizados para construir os perfis de dissolução encontram-se na Tabela 5. Observa-se que as amostras B e C apresentam dissolução mais lenta que a outra A, principalmente no início do teste, com aproximação dos valores dissolvidos em tempos mais elevados.

Tabela 5 - Perfil de dissolução dos comprimidos de cloridrato de amitriptilina.

Tempo (min.)	Dissolução (%)		
	AMOSTRA A	AMOSTRA B	AMOSTRA C
5	33,08	13,78	23,44
10	67,28	28,86	52,80
15	84,72	44,50	71,14
20	84,91	57,53	77,26
30	86,39	74,35	77,26
60	89,06	81,06	78,18

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

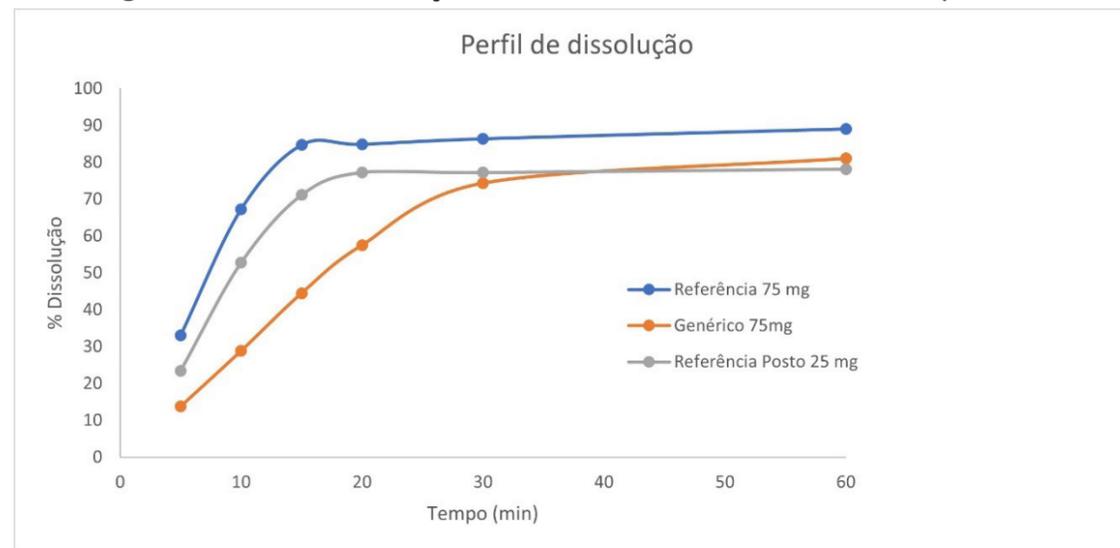
Observa-se na Figura 1 que, no tempo de 15 minutos, a amostra A atingiu percentual de dissolução próximo a 85 %, enquanto no mesmo tempo as amostras B e C apresentaram valores próximos a 45 % e 70 % de dissolução, respectivamente.

Os parâmetros utilizados pela RDC 31/2010 consideram que os medicamentos apresentam perfis de dissolução semelhantes quando alcançam valores de f_2 entre 50 e 100 (BRASIL, 2010).

Pode-se observar também que, para se obter valores próximos a 80 % de dissolução, foram necessários menos de 15 minutos para a amostra A e para as amostras B e C foram necessários tempos próximos a 60 minutos. Para possibilitar a comparação numérica dos perfis de dissolução obtidos para as amostras, foi calculado o fator de semelhança (f_2) entre as amostras AxB e AxC, os quais estão apresentados na Tabela 6.



Figura 1 - Perfis de dissolução das amostras de cloridrato de amitriptilina.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Tabela 6 - Valores calculados do fator de semelhança (f2) para os perfis de dissolução das amostras de cloridrato de amitriptilina em relação à amostra A.

Amostra	f2
B	10,58
C	30,65

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Os valores de f2 para as comparações AxB e AxC foram 10,58 e 30,65, respectivamente. Sendo assim, pode ser considerado que os produtos não foram equivalentes, nas condições testadas.

Em um estudo similar, os autores compararam os perfis de dissolução de comprimidos de hidrocloroatiazida e obtiveram resultados dentro dos limites especificados para todos os medicamentos testados (MAHLE *et al.*, 2007). Em outro estudo, com três formulações contendo cloridrato de propranolol 40 mg, foi observado que somente uma delas era potencialmente intercambiável com o medicamento referência (RODRIGUES *et al.*, 2006). Na análise de quatro formulações de cimetidina, três foram equivalentes farmacêuticos e apresentaram perfis de dissolução similar ao medicamento referência (BORTOLUZI, LAPORTA, 2008). Esses dados ressaltam a importância do acompanhamento da qualidade lote a lote após a liberação dos registros de comercialização dos produtos (ARAÚJO *et al.*, 2023).

Adicionalmente, em estudos que realizaram perfis de dissolução de comprimidos de dipirona, amostras de genéricos e similares apresentaram comportamento não equivalente em relação ao medicamento referência, revelando a importância do perfil de dissolução para a avaliação pós-comercialização dos medicamentos (LANNA *et al.*, 2013; FARIAS *et al.*, 2016; SANTOS; CARDOSO; CAZEDEY, 2021).

Neste contexto, destaca-se a importância do controle de qualidade de medicamentos para garantir a segurança do seu uso pela população, pois é de conhecimento geral que medicamentos contendo um mesmo fármaco, em uma mesma concentração e forma farmacêutica podem apresentar diferenças nas características físico-químicas, devido a fatores como qualidade das matérias-primas e métodos utilizados na sua produção (PINTO *et al.*, 2000).

Conclusão

A partir dos resultados obtidos, pode-se concluir que os medicamentos analisados contendo cloridrato de amitriptilina (referência e genérico) demonstraram qualidade adequada, estando em conformidade com os parâmetros farmacopeicos, apresentando eficácia e segurança de uso assegurada. Entretanto, na comparação dos perfis de dissolução, as amostras não demonstraram equivalência farmacêutica nas condições testadas, porém para determinar qualquer irregularidade nesses produtos, são necessários testes adicionais e/ou repetição dos ensaios em laboratórios oficiais credenciados pela Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos (REBLAS), os quais possuem maior índice de segurança e confiabilidade.

Adicionalmente, destaca-se que, por não haver por parte dos órgãos oficiais uma política de fiscalização pós-registro dos medicamentos genéricos ou similares disponíveis no mercado, estudos realizados por instituições de ensino são de extrema importância para verificação da qualidade de produtos farmacêuticos comercializados.

Referências

ALLEN JR, LV; POPOVICH, NG; ANSEL, HC. Formas Farmacêutica e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9. ed. Porto Alegre: Artmed Panamericana Editora Ltda. 2013. 716P.

ARAÚJO, AS; COSTA, RCV; GRANGEIRO JÚNIOR, S; VIANA, OS. Avaliação comparativa de diferentes medicamentos genéricos e similar a base de paracetamol 750 mg comercialmente disponíveis em Pernambuco. **Epitaya E-books**, v. 1, n. 42, p. 9-20, 2023. Disponível em: <https://portal.epitaya.com.br/index.php/ebooks/article/view/794>. Acesso em: 15 fev. 2024.

BIANCHI, SE; SOUZA, KCB. Monitoramento do processo de compressão de ibuprofeno utilizando controle estatístico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 2, p. 255265, 2012. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/296/294>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

BIANCHIN, MD; BLATT, CR; SOARES, AS; GUERREIRO, ICK. Avaliação da qualidade de comprimidos de propranolol e enalapril distribuídos no sistema público de saúde em uma cidade do sul do Brasil. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, v.17, n. 2, p. 491 498, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Zb5s6w6FdRmvjyvQVnGt7Dw/>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

BORTOLUZI, P; LAPORTA, LV. Equivalência farmacêutica e estudo comparativo dos perfis de dissolução de medicamentos contendo cimetidina. **Disciplinarum Scientia: Ciências da Saúde**, v. 9, n. 1, p. 21-38, 2008. Disponível em: <https://periodicos.ufn.br/index.php/disciplinarumS/article/view/931>. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 31, de 11 de Agosto de 2010. Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 298** 12 de Agosto de 2019; 6 (1).

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 658, de 30 de Março de 2022. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Disponível em: <https://in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-658-de-30-de-marco-de-2022-389846242>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

CAZEDEY, ECL. **Análise químico-farmacêutica e estudos de estabilidade e de dissolução de comprimidos de orbifloxacin**. Doutorado-Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.



Cloridrato de Amitriptilina [Amytril®]. São Paulo: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: https://www.cristalia.com.br/arquivos_medicamentos/243/Amytril®.pdf. Acesso em: 22 set. 2023.

CORIDIOLA, JFF; PELEGRINI, DD. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. **SaBios - Revista de Saúde e biologia**, v. 11, n. 1, p. 48-57, 2016. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/942/783>. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

COSTA, TMF; LOPES, JC. Controle de qualidade de soluções orais de Dipirona Sódica 500 mg/mL referência, genérico e similar comercializadas em Gurupi-TO. **Revista Amazônia Science & Health**, v. 4, n. 4, p. 3-11, 2016. Disponível em: <http://ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/1362/467>. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

CRUZ, AFP; MELHO, VM; DE SOUZA, BF; SILVA, GR; SILVA, PE; CARVALHO, SJ. Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 2, p. 27-34, 2020. Disponível em: <https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/50>. Acesso em: 09 de fev de 2024.

DUARTE, EH; GORLA, FA; SARTORI, ER; TARLEY, CRT. Determinação Voltamétrica de Amitriptilina em Formulações Farmacêuticas com Eletrodo de Diamante Dopado com Boro Explorando Medidas em Meio Ácido. **Química Nova**, v. 37, n. 9, p. 1496 – 1502, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/yFhMw7wphsqCk3J3xTYK7Dn/?lang=pt#>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

FARIAS, JF; PELEGRINI DD. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona similar em relação ao de referência. **SaBios-Revista de Saúde e Biologia**, v. 11, n. 1, p. 48-57, 2016. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/942>. Acesso em: 19 de fev. de 2024.

FERNANDES, EV; RAMOS, SP; ESTANISLAU, C; VENANCIO, EJ. Efeitos comportamentais e imunológicos da fluoxetina em ratos submetidos ao nado forçado. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 28, n. 4, p. 409-415, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ptp/a/4yRS5DJbCZghNz6fvhG9xCr/?lang=pt>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

FERREIRA, AO; RILSA, A; ROCHA, G; OLIVEIRA, G. **Av++aliação da equivalência farmacêutica de diferentes formulações de captopril 25 mg comercializadas na região de Bom Despacho - MG**. 12 f. Trabalho de Conclusão de curso. Graduação em Farmácia, Faculdade Presidente Antônio Carlos de Bom Despacho, Bom Despacho, 2015.

FERREIRA, EI; BARREIRO, EJ; GIAROLLA, J; PARISE FILHO, R. **Fundamentos de química farmacêutica medicinal**. 1. ed. Santana de Parnaíba – SP: Manole, 2022. 690 p.

GOLD, PW; MACHADO-VIEIRA, R; PAVLATOU, MG. Clinical and biochemical manifestations of depression: Relation to the neurobiology of stress. **Neural Plasticity**, v. 2015, p. 1-11, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387963/pdf/NP2015-581976.pdf>. Acesso em: 09 de fev. de 2024.

JAPÃO. Agência Farmacêutica e de Dispositivos Médicos do Japão. **Farmacopeia Japonesa**. 1 de Abril de 2016; 17 (1). Disponível em: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-lyakushokuhinkyoku/JPI7_REV_1.pdf. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

LANNA, EG; LEÃO, GR; SIQUEIRA, RA; SOARES, AF. Avaliação comparativa da qualidade de comprimidos de dipirona sódica referência, genérico e similar. **Revista Científica de Faminas**, v. 9, n. 3, p. 11-22, 2013. Disponível em: <https://periodicos.faminas.edu.br/index.php/RCFaminas/article/download/332/307>. Acesso em: 19 de fev. de 2024.



MAHLE, F; GOELZER, F; ADRIANO, J; FELIPPE, M; VIER, N; CARLI, RBG; ROSA, T; COUTO, AG; LUCINDA-SILVA, RM. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida comercializados no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28; n. 3; p. 265-271; 2007. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/503/50>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

MEDAWAR, C.V; MATHEUS, M.E. Antidepressivos tricíclicos e gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática. **Revista Brasileira Farmacêutica**, v. 93, n. 3, p. 290-297, 2012. Disponível em: <https://docplayer.com.br/17710441-Antidepressivos-triciclicos-e-gabapentinoides-uma-analise-do-perfil-farmacologico-no-tratamento-da-dor-neuropatica.html>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

MEDEIROS, S.P; OLIVEIRA, A.M.N; SILVA, MRS; FREITAG, VL; AFONSO, MS; BRUM, AN. Práticas integrativas e complementares: estratégia de cuidado por meio do Reiki em pessoas com depressão. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, p. e127922149, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/338429950_Praticas_integrativas_e_complementares_estrategia_de_cuidado_por_meio_do_Reiki_em_pessoas_com_depressao. Acesso em: 09 de fev. de 2024.

MESSA, RV; FARNELI, BCF; MENEGATTI, CFM. Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclorotiazida: medicamento de referência, genérico e similar comercializados na cidade de dourados – MS. **Interbio**, v. 8, n. 1, p. 72-81, 2014. Disponível em: <https://docplayer.com.br/4605319-Avaliacao-da-qualidade-de-comprimidos-de-hidroclorotiazida-medicamentos-de-referencia-generico-e-similar-comercializados-na-cidade-de-dourados-ms.html>. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

MOISÉS, RP. Tecnologia de produção de comprimidos. **Fármacos e Medicamentos**, v. 7, n.38, p.38-46, 2006. Disponível em: <https://docplayer.com.br/211005950-Tecnologia-de-producao-de-comprimidos.html>. Acesso em: 15 de fev. de 2024

NASCIMENTO, GOR; CAMARGO, ES. Avaliação da uniformidade de conteúdo do captopril, em cápsulas e comprimidos comercializados em farmácias e drogarias de Votuporanga, SP, Brasil. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 2, n. 4, p. 234 – 238, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/292187745_avaliacao_da_uniformidade_de_conteudo_do_captopril_em_capsulas_e_comprimidos_comercializados_em_farmacias_e_drogarias_de_votuporangasp. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

OLIVEIRA, CL. **Teste de dissolução: conceitos, aplicações e relevância no desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos**. 2019. 33 f. Curso de Especialização Vigilância Laboratorial em Saúde Pública - Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2019.

NASCIMENTO, AA; RODRIGUES, GA; CARDOSO, NA; VASCONCELOS, TYL; MARQUES, FVBS; LIMA, EV; MENDES, JL. Avaliação da qualidade de comprimidos de alprazolam 0,5 mg: estudo comparativo entre medicamentos de referência, genérico e similar. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 2, p.98-104, 2016. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=1580>. Acesso em: 19 de fev. de 2024.

NASCIMENTO, JB; SOARES, ALM; VERÍSSIMO, AR; XISTO, CS; GOMES, TA; SANTOS, SLS; GOMES, ATA. Avaliação da qualidade de comprimidos ácido acetilsalicílico: uma comparação entre genérico, referência e similar. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 3, n. 3, 2022. Disponível em <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/s/article/view/3640/432>. Acesso em: 10 de jan. de 2024.

NETO, LSL; LIMA, RQ.; DE ALMEIDA, MCP.; JÚNIOR, EDNF. Processo de intercambialidade entre os medicamentos de referência e o medicamento similar. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 95754–95762, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/21202>. Acesso em: 15 fev. 2024.



PINTO, TJA; KANEKO, T.M; OHARA, M.T. **Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos.** São Paulo: Atheneu, 2000. p. 235-240.

RIBEIRO, C.C; ANDRADE, GMM; COUTO, RO. Estudos de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução comparativo de medicamentos contendo Hidroclorotiazida. **Infarma - Ciências Farmecêuticas**, v. 30, n. 1, p. 5-13, 2018. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2224&path%5B%5D=pdf>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

RODRIGUES, PO; STULZER, HK; CRUZ, AP; FOPPA, T; CARDOSO, TM; SILVA MAS. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propranolol comercializados no mercado nacional. **Infarma**, v. 18, n. 3-4, p. 16-21, 2006. Disponível em: <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/15/inf16a21.pdf>. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

RODRIGUES, TJ; ALVARES, ACM. Estudo comparativo das propriedades físico-químicas de comprimidos de cloridrato de Metformina comercializados no interior de Goiás. **Revista Científica Sena Aires**, v. 6, n. 2, p. 126 – 133, 2017. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Estudo-comparativo-das-propriedades-f%C3%ADsico-qu%C3%ADmicas-Rodrigues-%C3%81lvares/36956be89ec16b74a1fe357cb8f22871608529cf>. Acesso em: 19 de fev. de 2024.

SANTOS, TS; SOUZA, OGB; MELO NETO, B; SOUSA, PVA. Avaliação da qualidade de medicamentos similar, genérico e referência vendidos no Brasil: uma revisão de literatura. **Research Society and Development**, v.9, n. 7, p.1-12, 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/341828471_Avaliacao_da_qualidade_de_medicamentos_similar_generico_e_referencia_vendidos_no_Brasil_Uma_revisao_de_literatura. Acesso em: 15 de fev. de 2024.

SANTOS, ES; CARDOSO, AST; CAZEDEY, ECL. Avaliação biofarmacêutica de dipirona comprimido pós-comercialização: medicamentos de referência, genéricos e similares. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 9, n. 3, p. 58–68, 2021. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1768>. Acesso em: 4 jan. 2024.

SILVA, MT. Antidepressivos no transtorno depressivo maior em adultos. *Brats - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde*, v. VI, n. 18, 2012. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/periodicos/brats_18.pdf. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

SILVA, ELP; SOARES, JCF; MACHADO, MJ; REIS, IMA; COVA, SC. Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 3119–3135, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/6253/5544>. Acesso em: 09 de fev. de 2024.

STORPIRTIS, S; OLIVEIRA PG DE; RODRIGUES, D; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 35, n. 1, p. 1-16, 1999. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-263392>. Acesso em: 04 de jan. de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2023. Depressive disorder (depression). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 07 de fev. de 2024.

ZAPPAROLI CASTRO MELO, VAZC; BETETO, AL; GREGIS, C; REBELO, F; CURADO, V; RODRIGUES, A; DIAS, E. Rastreabilidade na cadeia de medicamentos brasileira: uma Nota Técnica com ênfase na fase experimental do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (SNCMe). *Boletim do Instituto de Saúde*, v. 21, n. 1, p. 211-223, 2020. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/bis/article/view/36744/34982>. Acesso em: 10 de jan. de 2024.



A percepção de estudantes de Farmácia sobre o problema do escorpionismo no Brasil

Amanda Fernanda da Silva*; Juliana Félix da Silva**

*Centro Universitário FACEX (UNIFACEX), Natal, RN, Brasil.

**Laboratório de Hematologia Clínica, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: juliana.felix@ufrn.br

PALAVRAS-CHAVE
Escorpião
Educação em saúde
Toxicologia

KEYWORDS
Scorpion
Health education
Toxicology

Resumo: Em 2022, o Ministério da Saúde registrou 141.400 acidentes com escorpião no Brasil, incluindo 1.500 casos graves que demandaram internação hospitalar devido à sua gravidade. A falta de informação expõe a população, especialmente crianças e idosos, ressaltando a necessidade de cuidados imediatos para evitar complicações. Nesse contexto, o estudo teve como objetivo avaliar o nível de conhecimento de estudantes de Farmácia de uma Instituição de Ensino Superior do Rio Grande do Norte, Brasil, sobre o escorpionismo. Utilizando um questionário online, 49 estudantes (predominantemente do sexo feminino e com idade entre 21 e 25 anos) foram entrevistados. Embora 93,9% nunca tenham sido picados por escorpiões, 61,7% conheciam alguém que experimentou o incidente. Quanto aos cuidados imediatos, houve falta de consenso, especialmente sobre o uso de compressas quentes ou frias. Em relação ao uso de torniquete, 57,1% desencorajaram, 10,2% o utilizariam, 8,2% estavam indecisos e 24,5% não souberam responder. Sobre aplicar substâncias na lesão, 63,3% indicaram água e sabão, 20,4% preferiram nenhuma aplicação, 8,2% escolheram álcool 70% e 4,1% sugeriram pomadas anti-inflamatórias. Os resultados apontam para um conhecimento deficiente sobre escorpionismo, possivelmente devido à ausência de disciplinas específicas, o que é comum a vários cursos da área da saúde, sendo a tomada de decisões sobre cuidados iniciais incerta mesmo entre estudantes de ensino superior. Dada a possibilidade de complicações na ausência de tratamento adequado, a educação em saúde é crucial, especialmente para farmacêuticos, que desempenham um papel essencial no cuidado comunitário e podem orientar a população de maneira correta e eficaz.

Pharmacy students' perception of the problem of the scorpionism issue in Brazil

Abstract: In 2022, the Ministry of Health recorded 141,400 scorpion-related accidents in Brazil, including 1,500 severe cases that required hospitalization due to their gravity. The lack of information exposes the population, especially children and the elderly, emphasizing the need for immediate care to prevent complications. In this context, the study aimed to assess the level of knowledge among Pharmacy students at a Higher Education Institution in Rio Grande do Norte, Brazil, regarding scorpionism. Using an online questionnaire, 49 students (predominantly female and aged between 21 and 25 years) were interviewed. Although 93.9% had never been stung by scorpions, 61.7% knew someone who had experienced such an incident. Regarding immediate care, there was a lack of consensus, especially regarding the use of warm or cold compresses. Concerning the use of a tourniquet, 57.1% discouraged it, 10.2% would use it, 8.2% were undecided, and 24.5% could not respond. Regarding the application of substances to the lesion, 63.3% recommended water and soap, 20.4% preferred no application, 8.2% chose 70% alcohol, and 4.1% suggested anti-inflammatory ointments. The results indicate deficient knowledge about scorpionism, possibly due to the absence of specific disciplines, common across various health-related courses. Decision-making about initial care remains uncertain even among university students. Given the potential for complications in the absence of proper treatment, health education is crucial, especially for pharmacists, who play an essential role in community care and can guide the population correctly and effectively.

Recebido em: 10/11/2023
Aprovação final em: 01/01/2024



Introdução

Os acidentes por animais peçonhentos constituem importantes causas de emergências clínicas, internações hospitalares e morbidade, frequentemente em cidades cujo clima é tropical, acometendo principalmente população do campo, áreas rurais, floresta e águas, estabelecendo um problema de saúde pública (CUPO, 2015a). O escorpionismo refere-se ao quadro clínico decorrente da picada por escorpião, cuja peçonha é formada por neurotoxinas capazes de interferir na função fisiológica de neurotransmissores como epinefrina, norepinefrina e acetilcolina, disfunções essas conduzindo aos sinais e sintomas clínicos típicos do escorpionismo (PUCCA *et al.*, 2015). Os acidentes escorpionicos são importantes em virtude da grande frequência com que ocorrem e da sua potencial gravidade, sendo verificado um aumento significativo do número de casos desde a implantação da notificação desse tipo de agravo no País, em 1988 (BRASIL, 2009).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera os acidentes por animais peçonhentos um problema de saúde pública negligenciado, estimando que possam ocorrer anualmente no planeta 1.841.000 casos de envenenamentos, resultando em 94.000 óbitos. No Brasil, os acidentes por animais peçonhentos são a segunda causa de envenenamento humano, ficando atrás apenas da intoxicação por uso de medicamentos (BRASIL, 2019). No Nordeste, o aumento de notificações tem ocorrido de forma crescente e constante por se tratar de uma área fluvial, no entanto, os dados do Sistema de Informação e Agravos (Sinan) são escassos de informação completa, gerando assim subnotificação, devido à falta de correlação entre a distribuição geográfica e as espécies de interesse médico existentes de acordo com o local. Com isso, vale ressaltar a importância do reconhecimento dessas espécies (AZEVEDO *et al.*, 2017). Os escorpiões de importância médica para o Brasil pertencem ao gênero *Tityus*: *Tityus serrulatus* (o "escorpião-amarelo", responsável pelos acidentes de maior gravidade), *Tityus bahiensis* ("escorpião-marrom") e *Tityus stigmurus* ("escorpião do Nordeste") (LOURENÇO; VON EICKSTEDT, 2009). As regiões Sul, Centro-oeste e Nordeste são as de maior prevalência para esses casos (BRASIL, 2020).

Os escorpiões são animais carnívoros, de vida noturna, que se escondem ao longo do dia em ambientes úmidos e escuros (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2023). A sua peçonha contém diversas toxinas, causando ao paciente envenenado sinais e sintomas como agitação, dor, sudorese, vômito e, em casos mais graves, pode apresentar taquicardia, taquipneia, hipotensão/hipertensão arterial, choque cardiogênico e coma (BRASIL, 2019). O diagnóstico é feito a partir da história clínica e sintomatologia do paciente, principalmente em casos de áreas endêmicas, associados a testes laboratoriais (GUERRA *et al.*, 2008). O tratamento consiste em controle da dor em circunstâncias leves e administração de soro antiescorpionico nas formas grave e moderada, sendo a aplicação por via endovenosa com a finalidade de neutralizar a peçonha circulante o mais rápido possível (BRASIL, 2001).

Os acidentes envolvendo escorpiões é um problema de saúde pública grave devido ao alto número de casos notificados, por ser um animal cujo habitat é próximo às residências e devido à falta de informação da população mais vulnerável como crianças e idosos, o que faz com que o escorpionismo, mesmo com o soro antiescorpionico, infelizmente, ainda seja uma causa de óbito no Brasil (GUERRA *et al.*, 2008). Sabendo-se disso, vale ressaltar a importância do conhecimento prévio sobre esse tipo de acidente, visando o conhecimento geral da população acerca deste assunto, com o propósito de prevenção e informações relacionadas ao tratamento correto em caso de acidentes (CUPO, 2015b).

Contudo, para se obter melhoria na saúde pública, a educação em saúde é peça chave essencial para conscientização, orientação e prevenção, sendo a prestação dos primeiros cuidados essencial para evitar possíveis complicações até chegar ao atendimento especializado (AFROZ *et al.*, 2023). Portanto, este trabalho teve como objetivo avaliar o nível de conhecimento de estudantes de Farmácia de uma Instituição de Ensino Superior (IES) do Rio Grande do Norte, Brasil, sobre os riscos do escorpionismo, com o propósito de emitir orientação fundamental para prevenção, cuidados e tratamento, necessários para uma melhora a longo prazo do quadro epidemiológico na região.



Metodologia

O trabalho consiste em um estudo descritivo, de natureza quantitativa, abordando o nível de conhecimento dos estudantes do curso de Farmácia do Centro Universitário FACEX (UNIFACEX), localizado no município de Natal (Rio Grande do Norte, Brasil), quanto aos riscos de acidentes por animais peçonhentos, com enfoque no escorpionismo. Para obtenção dessas informações, foi aplicado, virtualmente, um questionário estruturado mediante preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) on-line. Os dados coletados foram analisados por meio de estatística descritiva. Este trabalho foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande Norte, cujo Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) é 33758920.6.0000.5537, de acordo com a resolução 196/96. O critério de inclusão para seleção dos voluntários desta pesquisa foi ser aluno do curso de Farmácia do UNIFACEX, a partir do 7º período do curso, no qual os discentes já cursaram todas as disciplinas básicas e a disciplina de Toxicologia.

Resultados e discussão

Um total de 49 alunos foram entrevistados, sendo a maioria do sexo feminino (75,5% dos entrevistados) e da faixa etária entre 21-25 anos (40,8%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Análise descritiva dos voluntários da pesquisa.

Variável	Valor absoluto	Valor relativo (%)
Sexo		
Feminino	37	75,5
Masculino	12	24,5
Idade (anos)		
18-20	6	12,2
21-25	17	40,8
26-30	12	32,7
Residência		
Zona Norte Natal	6	12,2
Zona Sul Natal	13	26,5
Zona Oeste Nata	5	10,2
Parnamirim	9	18,4
São Gonçalo do Amarante	2	4,1
Macaíba	4	8,2
Interior do Estado	10	20,4
Conhece animal peçonhento	48	97,3
Total	49	100

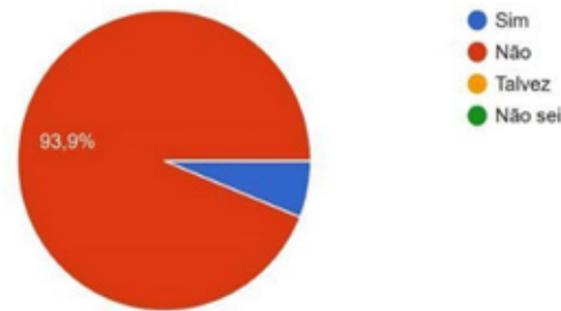
Fonte: elaboração própria, 2023.

A maior parte dos alunos (26,5%, Tabela 1) reside na Zona Sul, que compreende uma área predominantemente urbana da Capital do Estado, consistindo em habitat preferido dos escorpiões devido ao acúmulo de matéria orgânica, entulho de lixos, depósitos, armazéns e terrenos baldios próximos a essas residências que atraem baratas e outros insetos (GUERRA *et al.* 2008). Os dados corroboram com uma análise retrospectiva realizada previamente utilizando-se os dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) sobre acidentes escorpionicos na região Nordeste do Brasil, onde se observou que, em maior percentual, os acidentes sucederam-se na zona urbana (67,65%), mais frequentemente em mulheres (57,17%), sendo mais atingidos indivíduos de raça parda (53,04%) e adultos jovens entre 20-29 anos (17,1%) (OLIVEIRA; FÉLIX-SILVA, 2021).



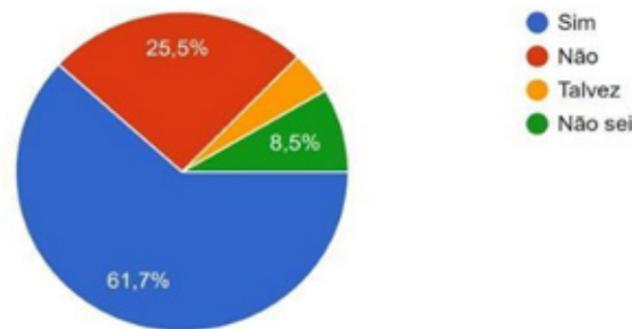
Apesar de 93,9% dos entrevistados relatarem nunca terem sido picados por um escorpião (Figura 1), 61,7% deles alegaram conhecer alguém que já foi picado (Figura 2).

Figura 1 – Número de alunos que alegaram já terem sido picados por escorpião.



Fonte: elaboração própria, 2023.

Figura 2 – Resposta dos entrevistados sobre se conhecem alguém que já foi picado por escorpião.



Fonte: elaboração própria, 2023.

Esses dados corroboram com a alta frequência com que o acidente ocorre no Estado e mostram a necessidade de se entender a conduta correta a ser seguida. Barbosa (2016), ao realizar um levantamento dos casos de acidentes com escorpião no Estado do RN, mostrou que os números de incidência e letalidade são elevados, sendo importante a oferta de educação em saúde e de serviços especializados em atendimento imediato.

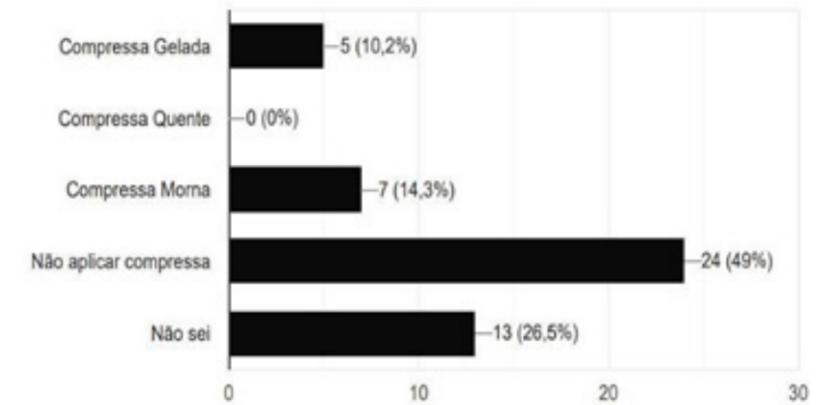
Com relação aos cuidados imediatos após acidentes, observou-se, de forma geral, uma falta de consenso entre os estudantes quanto às condutas a serem seguidas. Quando perguntados sobre a aplicação de compressas no local da picada (Figura 3), 49% responderam que não se deve aplicar nenhum tipo, enquanto 10,2% aplicariam compressa gelada, 14,3% recomendam o uso de compressa morna e 26,5% não souberam responder.

O uso de compressas frias/geladas não é recomendado, pois a prática pode acentuar ainda mais a sensação dolorosa, que é o principal e mais característico sintoma do envenenamento escorpiônico (CUPO, 2015b). O Ministério da Saúde recomenda o uso de compressas mornas devido a sensação de relaxamento e amenização da dor (BRASIL, 2009). Sabendo-se que a picada do animal causa dor intensa no local, a compressa morna é uma das intervenções imediatas mais recomendadas (BRASIL, 2022).

Quanto ao uso de torniquete, 57,1% não recomenda a prática, porém, 10,2% dos estudantes responderam que a realizariam, 8,2% disseram que talvez e 24,5% não souberam responder (Figura 4).

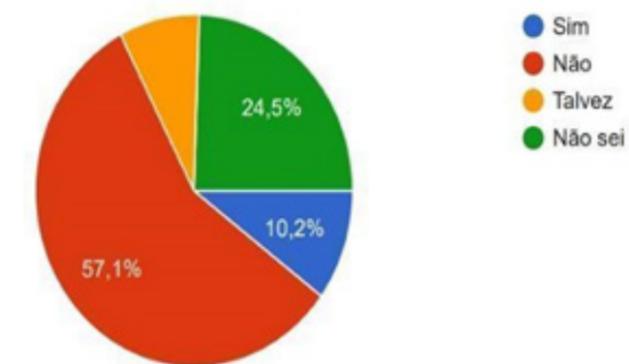


Figura 3 – Uso de compressas no local da picada, segundo os entrevistados.



Fonte: elaboração própria, 2023.

Figura 4 – Resposta dos alunos entrevistados sobre se o uso de torniquete seria uma prática recomendada de primeiros socorros.



Fonte: elaboração própria, 2023.

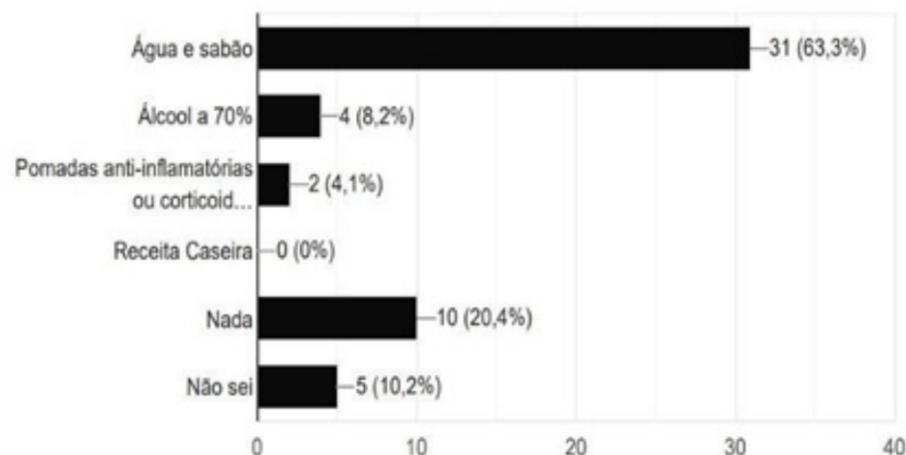
O uso de torniquetes não é recomendado devido ao aumento do risco de lesão tecidual, uma vez que aumenta a concentração da peçonha no local, podendo ocasionar necrose tecidual (CUPO, 2015b). Assim sendo, o fato de ainda ter estudantes que acreditam que essa seja uma prática recomendada é preocupante.

Já em relação ao uso de algum tipo de produto no local da lesão (Figura 5), 63,3% responderam que se deve lavar com água e sabão a região afetada, 20,4% acreditam que não deve se aplicar nada, 8,2% usariam álcool 70%, 4,1% recomendariam algum tipo de pomada anti-inflamatória e o restante não sabia como proceder.

A prática mais recomendada é lavar o local da picada com água e sabão neutro e não aplicar qualquer outro produto no local, pois isso favoreceria a ocorrência de infecções (CUPO, 2015b). A lavagem com água e sabão pode ajudar a remover qualquer resíduo de peçonha que possa ter sido deixado no local da picada, o que pode reduzir sinais e sintomas, eventuais processos infecciosos secundários e outros agravos do acidente, muito embora seja importante frisar que tal prática não substitui a intervenção médica (BRASIL, 2022).



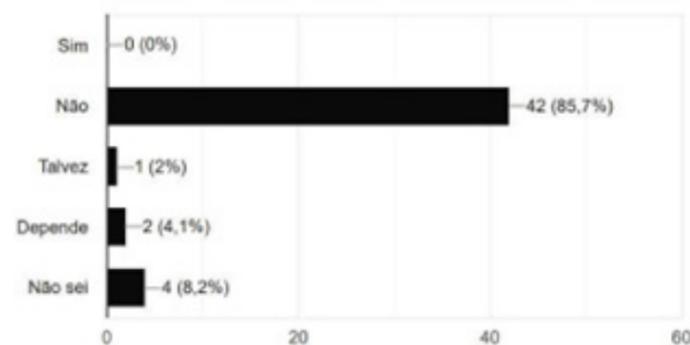
Figura 5 – Resposta dos alunos entrevistados sobre se o uso de diferentes produtos no local da picada seria uma prática recomendada de primeiros socorros.



Fonte: elaboração própria, 2023.

Na questão relacionada à técnica de sugar a peçonha do local da picada com a boca, 85,7% responderam que não é uma prática recomendada, 2% que talvez, 4,1% que depende, e 8,2% não souberam responder (Figura 6).

Figura 6 – Resposta dos alunos entrevistados sobre se a técnica de “sugar o veneno” do local da picada seria uma prática recomendada de primeiros socorros.



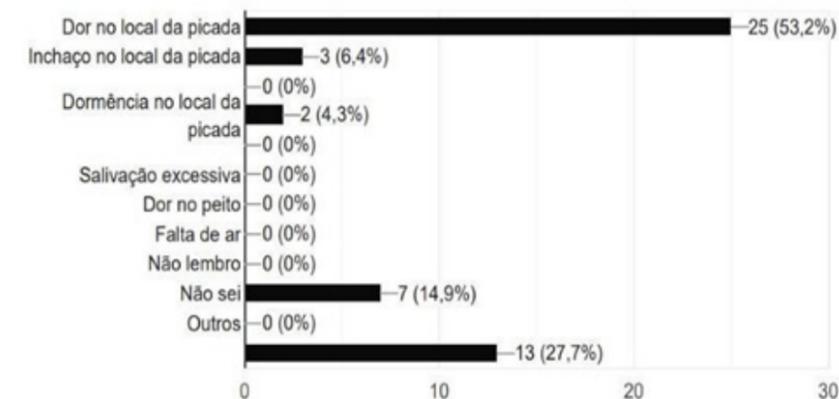
Fonte: elaboração própria, 2023.

A prática de sugar a peçonha com a boca não deve ser realizada, pois além do risco de infecção local (contaminação pelos microrganismos da boca do indivíduo que realiza a sucção), existe o risco de agravamento do dano tecidual local (CUPO, 2015b; LOURENÇO; VON EICKSTEDT, 2009).

Na questão relacionada aos sintomas que uma pessoa ao ser picada por um escorpião sente, 53,2% relataram sentir dor intensa, 6,4% alegaram sentir edema e 4,3% dormência (Figura 7).



Figura 7 – Sintomas mediante uma picada de escorpião, segundo os entrevistados.



Fonte: elaboração própria, 2023.

A peçonha do escorpião promove sintomas locais como dor, edema, parestesia local, bem como pode evoluir, em casos mais graves, para o desenvolvimento de sintomas sistêmicos como sudorese, agitação, salivação, hipertensão, taquicardia, náuseas e vômitos, podendo evoluir para um quadro de maior gravidade como choque, lesão cardíaca e edema pulmonar agudo (CUPO, 2015b; BRASIL, 2022). Saber reconhecer esses sinais e sintomas, sobretudo o efeito local mais típico que é a intensa dor local, é relevante para que os profissionais da saúde saibam reconhecer um acidente escorpiônico e propor melhores alternativas para tratamento de suporte.

A partir dos resultados apresentados, é possível notar, de forma geral, uma falta de informação sobre o escorpionismo por parte dos acadêmicos do curso de Farmácia entrevistados, o que pode ser reflexo da falta de disciplinas específicas na área que abordem tal temática. Os resultados mostram que a tomada de decisões sobre como conduzir os primeiros cuidados geram dúvidas até mesmo para pessoas com acesso ao nível de ensino superior, como é o caso dos estudantes entrevistados do curso de Farmácia, o que pode gerar consequências futuras no atendimento a pacientes picados por animais peçonhentos. Dados semelhantes foram apontados por Afroz *et al.* (2023) quando realizaram um levantamento sobre o conhecimento da população em geral e dos profissionais da saúde sobre envenenamentos ofídicos, o que mostra que educação continuada é necessária para apropriado manejo preventivo e curativo em regiões endêmicas de acidentes por animais peçonhentos.

De acordo com as novas Diretrizes Curriculares Nacionais dos Cursos de Graduação em Farmácia (DCNs em Farmácia) instituídas em 2017, o Curso de Graduação em Farmácia tem como perfil do formando egresso/profissional o Farmacêutico, profissional da área de Saúde com formação centrada nos fármacos, nos medicamentos e na assistência farmacêutica e, de forma integrada, com formação em análises clínicas e toxicológicas, em cosméticos e em alimentos, em prol do cuidado à saúde do indivíduo, da família e da comunidade (BRASIL, 2017). Sabendo-se que o escorpionismo pode gerar complicações se não tratado de acordo com o recomendado, fica evidente o quão é importante a educação em saúde para a população e, sobretudo, para os profissionais da saúde, em especial o farmacêutico, que muitas vezes é protagonista na linha de frente ao cuidado comunitário e pode atuar como mediador de orientações corretas e eficazes para a população.

Conclusão

Os dados apresentados apontam para uma falta de informação sobre o escorpionismo nos farmacêuticos em formação investigados, o que pode ser reflexo da falta de disciplinas específicas na área que abordem tal temática. Sabendo-se que o escorpionismo pode gerar complicações se não tratado de acordo com o recomendado, fica evidente o quão é importante a educação em saúde para a população e, sobretudo, para os profissionais da saúde. No contexto da formação farma-



cêutica, este trabalho demonstra a necessidade de se criar estratégias no curso de Farmácia, como criação de disciplinas e/ou abordagem mais aprofundada sobre o tema na disciplina de Toxicologia, desenvolvimento de projetos de extensão ou organização de cursos de extensão acerca da temática, para que a atuação do farmacêutico em prol do cuidado à saúde do indivíduo, da família e da comunidade em relação ao escorpionismo, cuja frequência e gravidade são relevantes em saúde pública, faça parte da formação dos futuros farmacêuticos do País.

Referências

AFROZ, A. *et al.* Assessing knowledge and awareness regarding snakebite and management of snakebite envenoming in healthcare workers and the general population: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, n. 2, p. e0011048, 2023.

AZEVEDO, R. *et al.* Acidentes causados por aranhas e escorpiões no estado do Ceará, Nordeste do Brasil: casos subnotificados e superestimado baseados na distribuição geográfica das espécies. **Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza**, v. 1, n. 2, p. 144-158, 2017.

BARBOSA, I. R. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos acidentes provocados por animais peçonhentos no estado do Rio Grande do Norte. **Revista Ciência Plural**, v. 1, n. 3, p. 2-13, 2016.

BRASIL. Acidente por animais peçonhentos - notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) - SINAN NET. **DATASUS, Tecnologia da Informação a Serviço do SUS**. 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>. Acesso em: Abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. **Resolução CNE/CES nº 6, de 19 de outubro de 2017**. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais dos Cursos de Graduação em Farmácia. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2 nov. 2017. Seção 1, p. 11.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico 11, Vol. 50, mar. 2019. **Acidentes de trabalho por animais peçonhentos entre trabalhadores do campo, floresta e águas no Brasil de 2007 a 2017**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Picada de escorpião: saiba os cuidados e o que fazer em caso de acidente**. 2022. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/picada-de-escorpio-saiba-os-cuidados-e-o-que-fazer-em-caso-de-acidente/>. Acesso em: 3 jan. 2024.

CUPO, P. Bites and stings from venomous animals: a neglected Brazilian tropical disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 6, p. 639-641, 2015a.

CUPO, P. Clinical update on scorpion envenoming. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 6, p. 642-649, 2015b.

GUERRA, C. M. N. *et al.* Análise de variáveis relacionadas à evolução letal do escorpionismo em crianças e adolescentes no estado de Minas Gerais no período de 2001 a 2005. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 6, p. 509-515, 2008.



LOURENÇO, W. R.; VON EICKSTEDT, V. R. D. Escorpiões de importância médica. In: CARDOSO, J. L. C., *et al* (Ed.). **Animais peçonhentos do Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes**. 2. ed. São Paulo: Sarvier, 2009.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. **Scorpion stings**. Bethesda, MD: National Institute of Health, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430928/figure/article-28790.image.f1/>. Acesso em: set. 2023.

OLIVEIRA, K. M.; FÉLIX-SILVA, J. Aspectos clínicos e epidemiológicos dos acidentes provocados por escorpiões na região Nordeste do Brasil (2008-2016). **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 4, p. 862-880, 2021.

PUCCA, M. B. *et al.* *Tityus serrulatus* venom – a lethal cocktail. **Toxicon**, v. 108, p. 272-284, 2015.



Comparação do perfil de dissolução de comprimidos de lamotrigina de referência, genéricos e similares disponíveis comercialmente no Peru e no Brasil

Ana Karolina S. Goes*; Gilberto José Padilha Filho*; Maria Izabella Ramos Batista*; Paulo Renato de Oliveira*; Sarah Jáuregui-Zelal*

*Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual do Centro-Oeste/ UNICENTRO, Campus CEDETEG, Guarapuava, 85040-080, PR, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: farmac.sarajazel@gmail.com

Palavras-chave

Bioequivalência
Perfil de dissolução
Intercambialidade de medicamentos
Lamotrigina

Keywords

Bioequivalence
Dissolution Profile
Drugs Interchangeability
Lamotrigine

Resumo: A comparação de perfis de dissolução entre medicamentos é um dos ensaios mais importantes para a determinação da intercambialidade. Este estudo comparou os perfis de dissolução *in vitro* de medicamentos contendo 50 mg de lamotrigina na forma de comprimidos, sendo três medicamentos brasileiros (referência, genérico e similar) e três medicamentos peruanos (dois similares e um genérico), seguindo os protocolos de ensaios oficiais de dissolução. Os resultados obtidos nos meios pH 1,2 e 4,5 indicam que todas as amostras testadas atenderam aos padrões especificados. Enquanto no meio de dissolução com pH 6,8, apenas uma das amostras não apresentou um resultado inferior as demais; trazendo novas evidências na possibilidade de intercambialidade de lamotrigina entre Brasil e Peru. Ressalta-se a importância de mais estudos para fomentar debates na padronização nas exigências legais de agências reguladoras de demais países a fim de assegurar a mesma biodisponibilidade e eficácia para pacientes em viagens internacionais.

Comparison of the dissolution profile of reference, generic, and similar Lamotrigine tablets commercially available in Peru and Brazil

Abstract: Comparison dissolution profile between drugs is crucial to determining the interchangeability. This study compared the *in vitro* dissolution profiles of drugs containing 50 mg of lamotrigine in tablet form: three Brazilian pills (reference, generic, and similar) and three Peruvian pills (two similar and one generic) according to the official dissolution test guidelines. The results obtained from media with pH 1.2 and 4.5 indicate that all tested samples met the specified standards. However, in the dissolution medium at pH 6.8, only one of the lamotrigine tablets samples did not give a satisfactory result. These data helped me understand the possibility of interchangeability between Brazilian and Peruvian lamotrigine pills. They highlighted the impact of more research in this field to strengthen the discussions on guideline standardization across the countries to ensure the same bioavailability and efficacy for traveling patients.

Recebido em: 10/11/2023
Aprovação final em: 01/01/2024

Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada por crises epiléticas recorrentes, possuindo certa variedade de causas, prognósticos e abordagens de tratamentos, com impactos significativos nos níveis neurobiológico, cognitivo e psicossocial (PIGLIACELLI *et al.*, 2023). Aproximadamente 70 milhões de pessoas sofrem com essa doença, apresentando também, uma significativa taxa de mortalidade (PONG *et al.*, 2023).

A lamotrigina (LAM), medicamento escolhido para ser investigado nesse estudo é considerada um medicamento de uso contínuo, utilizado como primeira escolha no tratamento de diversos tipos de epilepsia e também como estabilizador de humor no transtorno bipolar. O principal mecanismo de ação é a inibição dos canais de sódio, resultando no bloqueio do potencial elétrico pós-sináptico. (COSTA, VALE, 2023).

Os testes de perfil de dissolução *in vitro* são ferramentas de extrema importância na indústria farmacêutica, utilizados no controle de qualidade de medicamentos em várias fases, desde a pesquisa e desenvolvimento, durante a produção e após a comercialização (POLLI, 2023). Os resultados obtidos por meio desses testes permitem prever o comportamento dos medicamentos no nosso organismo, comprovando as propriedades farmacológicas e garantindo que o produto esteja em conformidade com os requisitos estabelecidos nas monografias e compêndios oficiais (ANVISA, 2019).

A dissolução pode ser compreendida como a quantidade de um soluto (fármaco) disponível em um solvente (meio) por determinado tempo sob condições de temperatura, pressão, composição do meio e superfície de contato entre líquido/sólido; é um processo cinético medido como uma taxa (KAUR *et al.*, 2018).

A comparação de perfis de dissolução é útil em casos de análise de bioequivalência e/ou substituição de marcas no mesmo país ou até mesmo entre países diferentes. Nesta comparação, a curva do perfil de dissolução é avaliada pelo Método do Modelo Independente Simples, utilizando dois fatores: o fator de diferença (f_1), que calcula a diferença entre duas curvas em cada momento, sendo também uma medida do erro relativo entre as duas curvas. E o fator de similaridade (f_2), que é uma transformação logarítmica recíproca da raiz quadrada da soma do erro quadrático, diferindo do f_1 , por ser uma média da similaridade percentual entre os dois perfis (ANVISA; 2010; BERTOL *et al.*, 2020).

Em viagens internacionais, principalmente de longos períodos, quem faz uso de medicação contínua encontra dificuldade em decidir levar uma reserva do medicamento na bagagem ou adquiri-lo no país de destino. Infelizmente, não há informações suficientes disponíveis na literatura comparando a equivalência terapêutica de um mesmo medicamento produzido em países diferentes, trazendo insegurança aos pacientes (CAPELLO *et al.*, 2020, PERSAUD *et al.*, 2019). Portanto, é inegável a necessidade de mais estudos objetivados a responder tais questões.

Com isso, o objetivo deste estudo foi analisar e comparar os perfis de dissolução *in vitro* de comprimidos de lamotrigina produzidos no Brasil e no Peru, analisando o comportamento de diferentes apresentações do fármaco, sendo medicamento de referência, genérico e similar em diferentes condições. Quantificando a solubilidade e avaliando possibilidade de intercambialidade entre a lamotrigina dos dois países selecionados.

Metodologia

Materiais

Foram utilizados comprimidos de lamotrigina de 50 mg de diferentes fabricantes comercializados no Brasil e no Peru conforme mostra a Tabela I.

**Tabela 1** - Dados sobre os medicamentos utilizados como amostra.

País	Categoria	Amostra	mg/comprimido
Brasil (BR)	Referência	RBI	50
	Genérico	GBI	50
	Similar	SBI	50
Peru (PE)	Genérico	GP2	50
	Similar	SP2	50
	Similar	SP3	50

*RBI: referência brasileiro; GBI: genérico brasileiro; SBI: similar brasileiro; GP2: genérico peruano; SP2: similar peruano; SP3: similar peruano.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2023.

Análise qualitativa

Foram analisados os dados descritos nas bulas sobre a composição da formulação de cada medicamento disponível no Brasil e Peru para a comparação dos excipientes utilizados pelas diferentes indústrias.

Dissolução de comprimidos

A solubilidade dos comprimidos de lamotrigina foram analisadas em diferentes meios, sendo o ácido clorídrico 0,1 M, pH 1,2 (USP, 2011), tampão acetato de sódio pH 4,5 e fluido intestinal simulado pH 6,8, as análises foram realizadas em triplicata de acordo com a Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019).

Quantificação de amostras

As análises para determinação do perfil de dissolução dos comprimidos de lamotrigina e quantificação foram realizadas em Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência (Shimadzu, CTO - 20A, Kyoto, Japão) utilizando coluna cromatográfica Luna® C18 (150 x 4,6 mm); para fase móvel foram utilizados os reagentes padrão cromatográficos metanol e tampão fosfato 0,01M pH 3,5 (40:60, v/v); adotou-se um fluxo da fase móvel de 1,0 mL/min e temperatura da coluna mantida a 30 °C.

Estudo do perfil de dissolução

Os experimentos para obtenção dos perfis de dissolução *in vitro* dos comprimidos contendo lamotrigina foram realizados utilizando-se equipamento dissolutor (708-DS, Agilent, USA) empregando-se pá farmacopeica (aparato II) sob velocidade de agitação de 50 rpm com 900 mL de meio de dissolução em temperatura de 37 °C ($\pm 0,5$). Para cada formulação utilizou-se três meios de dissolução: sendo ácido clorídrico 0,1 M pH 1,2, tampão acetato de sódio pH 4,5 e Fluido Intestinal Simulado pH 6,8 (FIS pH 6,8), de acordo com o preconizado pela ANVISA, na RDC nº 37/2011. Adotou-se tempos pré-definidos (2,5; 5; 10; 15; 20; 30; 45 e 60 min) em que foram retiradas alíquotas de 5mL dos meios e imediatamente filtradas. Após a coleta de cada alíquota, efetuou-se a reposição do mesmo volume, com o meio de dissolução mantido em banho-maria na temperatura de 37°C.

Análise de dados

Os perfis de dissolução dos produtos foram comparados ao perfil de dissolução do produto inovador usando o fator de diferença $f1$ e o fator de similaridade $f2$ de acordo com a Equação 1 e 2 (MORE E FLANNER, 1996).



Equação 1

$$f1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |Rt - Tt| / \sum_{t=1}^n Rt \right\} \times 100$$

Equação 2

$$f2 = 50 \log \left\{ \left[1 + 1/n \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

Em que, n = número do tempo; Rt = valor de referência da dissolução do tempo t ; Tt = valor médio da dissolução no tempo t .

Resultados e Discussão

Na Tabela 2, estão descritos os excipientes presentes na composição de cada medicamento testado, sendo a letra X (xis) definida como marcador para a presença de determinado excipiente na formulação; esses dados foram retirados das respectivas bulas. Todas as amostras testadas continham em comum na sua composição a lactose monoidratada, a celulose microcristalina e o estearato de magnésio, que são os diluentes e antiaderentes mais comuns usados com esse fármaco. Essa comparação entre excipientes utilizados e, posteriormente, com os perfis de dissolução obtidos permite avaliar a influência dos excipientes no perfil de dissolução de diferentes formas farmacêuticas do mesmo fármaco.

É importante destacar que as diferenças nos excipientes utilizados e a força de compressão nos comprimidos podem alterar algumas características dos fármacos, como tempo de desintegração e consequentemente a biodisponibilidade. Ressaltando assim, a necessidade de testes que comparem a o perfil de liberação do fármaco em função do tempo, como em testes de dissolução (OLIVEIRA *et al.*, 2014; RODRIGUEZ-SAAVEDRA, 2020; PEREZ-CHAUCA; FERRAZ, 2021).

Tabela 2 - Comparação entre os excipientes presentes na composição das amostras de lamotrigina.

Excipientes	Comprimidos					
	RBI	GBI	SBI	GP2	SP2	SP3
Lactose Monoidratada	x	x	x	x	x	x
Estearato de Magnésio	x	x	x	x	x	x
Celulose Microcristalina	x	x	x	x	x	x
Povidona	x	x	x	-	-	x
Amidoglicolato de Sódio	x	x	-	-	-	x
Croscarmelose Sódica	-	-	x	x	x	-
Dióxido de Silício	-	-	x	-	-	-
Corante Amarelo D&C N°10	-	x	x	x	x	-
Óxido de Ferro Amarelo	x	-	-	-	-	x
Corante Alumínio Laka N°6	x	-	-	-	-	-

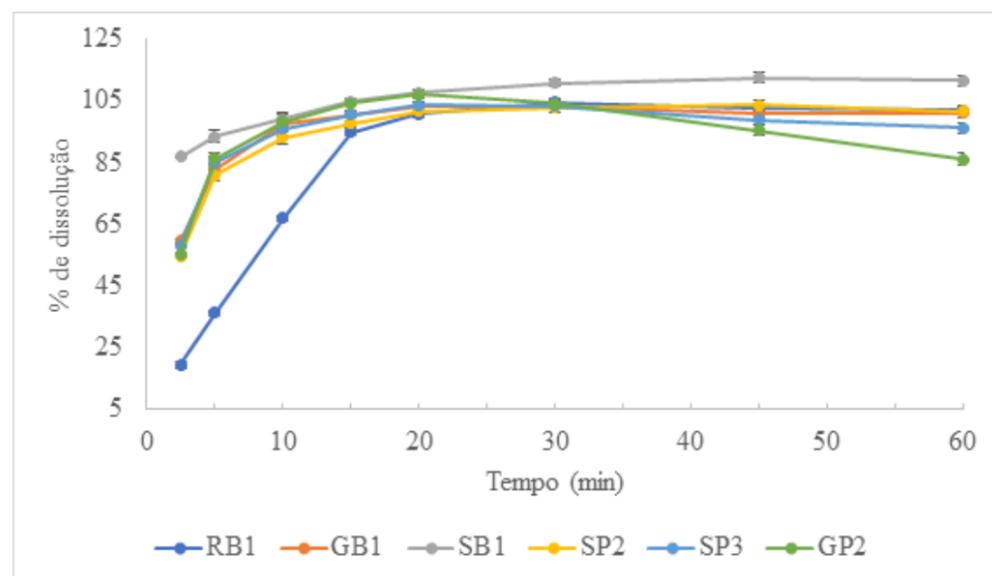
*RBI: referência brasileiro; GBI: genérico brasileiro; SBI: similar brasileiro; GP2: genérico peruano; SP2: similar peruano; SP3: similar peruano.



Os perfis de dissolução das diferentes amostras estão distribuídos em forma de gráficos apresentados nas Figuras 1, 2 e 3, uma para cada meio visando a melhor compreensão.

A dissolução mais rápida dos comprimidos de lamotrigina ocorreu no meio de pH 1,2 (HCl 0,1M) para as amostras dos dois países (Figura 1), reforçando a sua melhor solubilidade em pH mais ácido (CALEFFI-MARCHESSINI *et al.*, 2023; DRUGBANK, 2023). Nos medicamentos brasileiros houve uma pequena variação nos perfis de dissolução entre três amostras, enquanto nos medicamentos peruanos as amostras de similares e genérico apresentaram perfis semelhantes entre si, porém diferiram da lamotrigina referência.

Figura 1 – Perfis de dissolução das amostras brasileiras (BR) e peruanas (PE) de Lamotrigina no meio de dissolução pH 1,2.



Os perfis de dissoluções das amostras brasileiras e peruanas, realizadas em solução tampão de acetato, pH 4,5, estão demonstradas no gráfico da Figura 2 a seguir. Todas as amostras apresentaram uma dissolução muito rápida, passando os 85 % aos 15 minutos, como preconizado pela RDC nº 31/10 (ANVISA, 2010).

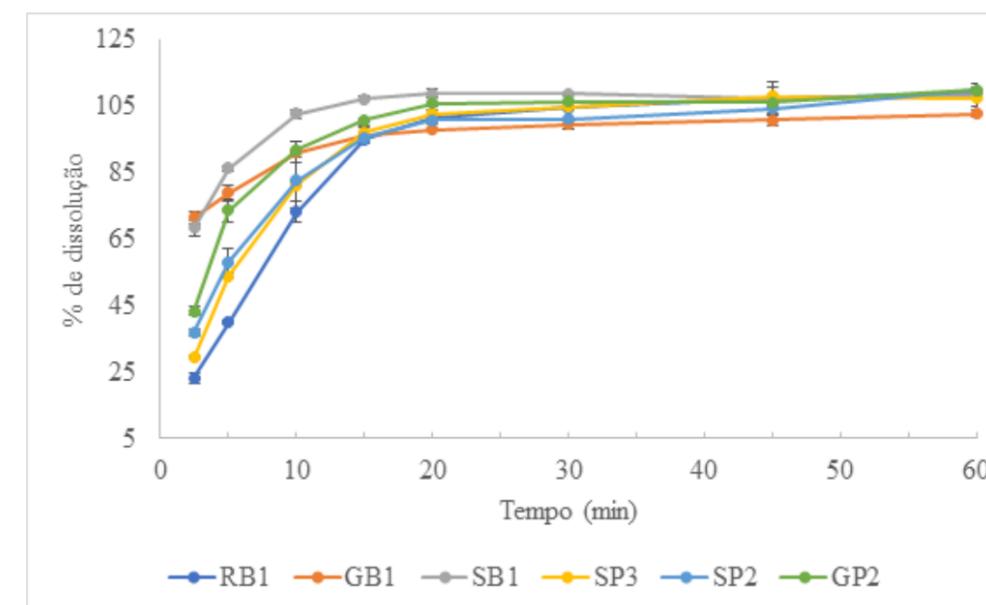
Nas amostras brasileiras, os medicamentos na forma de genérico (GB1) e similar (SB1) apresentaram uma dissolução inicial mais rápida que o medicamento referência já aos 2,5 min, sendo de 71,5 % e 68,4 %, respectivamente, enquanto o medicamento referência (RB1) apresentou 23,2 % de dissolução no mesmo tempo.

Essa diferença no tempo de dissolução em que a lamotrigina referência (RB1) leva mais tempo para atingir os 85% de dissolução em 15 minutos pode ser justificada pela ausência do superdesintegrante croscarmelose sódica, presente apenas na lamotrigina similar brasileira (SB1) e nas amostras genérica (GP2) e similar (SP2) peruana. Infelizmente não existe proposta mecanista farmacocinética para detalhar a influência dos excipientes farmacêuticos no desempenho *in vivo* que possa confirmar impacto na eficácia terapêutica dos ativos (FLANAGAN, 2019).

Os medicamentos peruanos apresentaram perfis semelhantes de dissolução entre si e com o medicamento referência brasileiro (RB1). O medicamento genérico (GP2) foi o que obteve a dissolução mais rápida, de 91,9 % aos 2,5 min, exibindo quase o mesmo perfil do genérico brasileiro (GB1), que no mesmo tempo de 2,5 min atingiu 91,2 % de dissolução.



Figura 2 – Perfis de dissolução das amostras brasileiras (BR) e peruanas (PE) de Lamotrigina no meio de dissolução solução tampão acetato pH 4,5.



Fonte: elaboração própria, 2023.

De acordo com o parâmetro da RDC nº 31 de 11 de agosto de 2010 da ANVISA (RDC nº 31/10) um medicamento caracteriza-se com uma dissolução muito rápida quando a substância ativa apresenta uma dissolução média de no mínimo 85 % em até 15 minutos e, nesse caso, não é necessário submeter aos fatores f_1 e f_2 para uma comparação de perfil (FDA 1997; EMA, 2010; MUSELÍK *et al.*, 2021). Portanto, nenhuma das amostras testadas no meio de HCl (pH 1,2) e solução tampão de acetato (pH 4,5) (Figura 2) necessitou ser aplicada nos fatores f_1 e f_2 para uma comparação de perfil, pois todas se encaixaram no perfil de dissolução muito rápida.

Esses resultados complementam o que foi encontrado por Vaithianathan *et al.*, (2015), quando compararam amostras de lamotrigina referência e genérico de diferentes fabricantes, e as amostras apresentaram perfil de dissolução mais rápidos nos meios de pH 1,2 e 4,5.

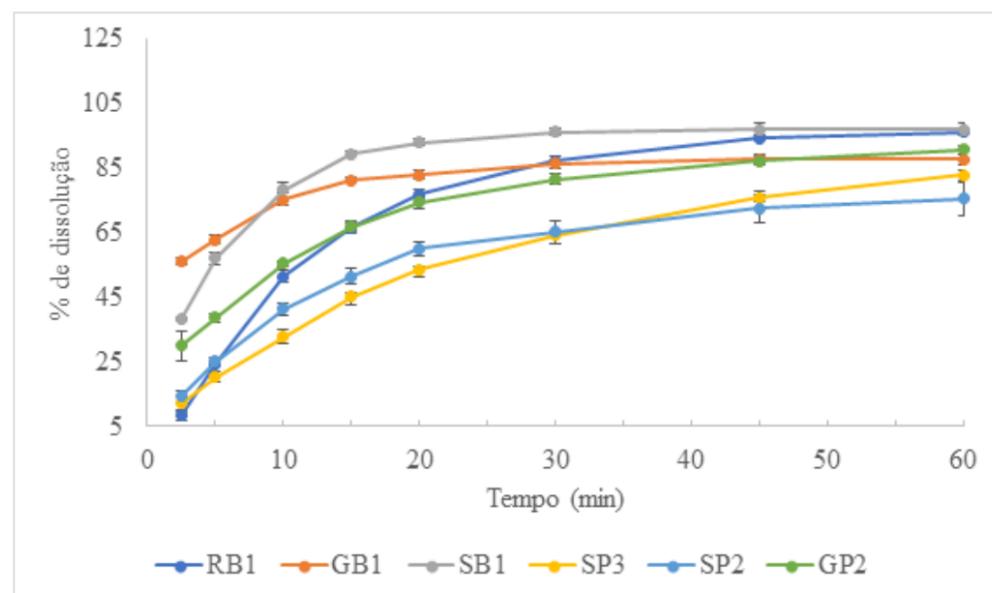
Deste modo, com base nos resultados obtidos, podemos considerar que os medicamentos brasileiros e peruanos testados nos meios de pH 1,2 e 4,5 atendem aos critérios estabelecidos pela legislação brasileira da ANVISA para equivalência farmacêutica, quando consideramos seus perfis de dissolução.

A partir do gráfico da Figura 3 é observado também que nenhuma amostra brasileira (SB1 e GB1) e nenhuma peruana (SP2, SP3 e GP2) obteve perfil de dissolução semelhante ao medicamento de referência brasileiro (RB1). Fato este confirmado pelos resultados dos fatores f_1 e f_2 apresentados na Tabela 3, que apresentaram valores de f_1 maiores que 15 e valores de f_2 menores que 50, exceto o lamotrigina SB1, que não foi aplicado a este método de comparação por apresentar dissolução muito rápida. De modo que nenhuma amostra atingiu os requisitos para validação da semelhança entre medicamentos, no meio de dissolução de Fluido Intestinal Simulado (FIS - pH 6,8) (Figura 3).

O medicamento similar brasileiro SB1, como citado anteriormente, apresentou uma dissolução maior 89,5 % aos 15 minutos, logo, a dissolução não é um fator limitante de absorção, não sendo necessário os cálculos de fator de diferença (f_1) e fator de semelhança (f_2) para esta amostra no meio de dissolução de Fluido Intestinal Simulado (FIS - pH 6,8) de acordo com a RDC nº 31/10.



Figura 3 – Perfis de dissolução das amostras brasileiras (BR) e peruanas (PE) de lamotrigina em Fluido Intestinal Simulado (pH 6,8).



Fonte: elaboração própria, 2023.

Tabela 3 – Comparação dos perfis de dissolução entre as amostras de lamotrigina analisadas em Fluido Intestinal Simulado (FIS - pH 6,8).

	GB1 x RBI	SP3 x RBI	GP2 x RBI	SP2 x RBI
<i>f1</i>	29,11	24,97	15,05	22,28
<i>f2</i>	30,71	37,91	49,81	39,94

* *f1* = fator de diferença (>15); *f2* = fator de similaridade (<50)

Esta pesquisa permitiu demonstrar que amostras de comprimidos de lamotrigina oriundas de diferentes indústrias e países distintos resultam em diferentes perfis de dissolução, pois diferem em seus processos de fabricação e, também, nos excipientes aplicados em cada formulação juntamente com o princípio ativo, como apresentado na Tabela 2. As variações nos perfis de dissolução apresentadas entre as amostras influenciam na velocidade de dissolução *in vivo* no trato gastrointestinal, e também em outros fatores como absorção e, conseqüentemente, na biodisponibilidade do fármaco (LIN *et al.*, 2016; LEMOS *et al.*, 2022).

Além da influência dos excipientes e do processo de compressão dos comprimidos, as propriedades químicas da lamotrigina influenciam nos perfis de dissolução, principalmente quando analisados em diferentes pH. A lamotrigina é uma base fraca e possui solubilidade pH dependente, sendo mais solúvel em meio ácido (HCl 0,1M, pH 1,2), justificando assim o perfil de dissolução mais semelhante entre as amostras testadas neste meio (MARTINS; PAIM; STEPPE, 2010; CALEFFI-MARCHE-SINI *et al.*, 2023).

A intercambialidade de medicamentos, entre referência e genéricos e entre medicamentos de países diferentes, é assegurada a partir de estudos do perfil de dissolução, que associado as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e controle de qualidade, que fornecem bases técnicas e científicas para garantir a eficácia terapêutica (ANVISA, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2014; ANVISA, 2022).

Segundo o Anexo 6 das diretrizes sobre requisitos de registro para intercambialidade, além da comparação entre os excipientes empregados nas formulações, dados de similaridade entre perfis de dissolução também estão presentes nos documentos de equivalência dos medicamentos



produzidos com matérias-primas de diferentes fornecedores (Fifty-first report of the WHO Expert Committee, 2017).

Os países da América Latina vêm trabalhando para assemelhar suas políticas em relação as políticas de aprovação de medicamentos com objetivo de garantir a segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos, facilitando a intercambialidade para viajantes, por exemplo (PEREZ-CHAUCA; FERRAZ, 2021). Países como Bolívia, Honduras, Nicarágua e Republica Dominicana, não utilizam testes de bioequivalência para assegurar a intercambialidade entre os medicamentos. Já no Peru, foi adotado recentemente o regulamento que exige a execução de testes de bioequivalência, como perfil de dissolução mostrando uma evolução nessa padronização para facilitar viajantes em uso contínuo de medicamentos como a lamotrigina (PEREZ-CHAUCA; FERRAZ, 2021).

O rigoroso controle de qualidade no processo de desenvolvimento e a concreta comprovação de bioequivalência entre os medicamentos de mesmo princípio ativo e forma farmacêutica, são imprescindíveis para a garantir a segurança e eficácia da intercambialidade (ANVISA, 2010; LEMOS *et al.*, 2022; POLLI, 2023).

Conclusão

Este estudo piloto conclui que os perfis de dissolução das amostras de lamotrigina brasileiras e peruana, são semelhantes entre si nos meios com pH 1,2 e 4,5, apresentando dissolução muito rápida atingindo 85 % em até 15 minutos. Contudo não há indícios de que a eficácia terapêutica seja afetada quando os perfis de dissolução diferem entre si pelos fatores de diferença (*f1*) como no caso do meio de pH 6,8.

Respalhando assim, a possibilidade de intercambialidade entre as diferentes formas disponíveis dos comprimidos de lamotrigina no Brasil, ou entre países como o Peru, sem impactos significativos na biodisponibilidade e eficácia para os pacientes. Além de abrir novas perspectivas para pesquisas comparativas no quesito perfis de dissolução de medicamentos de origens distintas, oferecendo informações valiosas sobre a segurança e eficácia na substituição de medicamentos entre diferentes regiões. Também, ressalta-se a importância de sucessivos estudos nesse contexto para fomentar debates entre países para padronização nas exigências legais das agencias reguladores gerando benefícios aos pacientes em viagens internacionais.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO-RDC N° 16, DE 2 DE MARÇO DE 2007. **Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos**. Brasília, DF, 2007.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO-RDC N° 31, DE 11 DE AGOSTO DE 2010. **Dispõe sobre a realização dos Estudos de Equivalência**, Brasília, DF, 2010.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO – RDC N° 37, DE 3 DE AGOSTO DE 2011. **Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/ bioequivalência e dá outras providências**. Brasília, DF, 2011.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. 1 v. Brasília, DF, 2019.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO – RDC N° 753, DE 28 DE SETEM-



BRO DE 2022. **Dispõe sobre o registro de medicamentos de uso humano com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, inovadores, genéricos e similares.** Brasília, DF, 2022.

ALI, A. Global Health: Epilepsy. **Seminars in neurology**, v. 38, n. 2, p. 191–199, 2018 DOI: 10.1055/s-0038-1646947.

BERAN, R. G. Generic Substitution and Advice to Patients -Potential Legal Medicine Consequences - From A (Australia) to U (United Kingdom or United States of America). **Seizure**, v. 91, p. 515–519. 2021 DOI: 10.1016/j.seizure.2021.03.016.

BERTOL, C. D.; DE FREITAS, A. R.; ZANANDREA, T.; ARESI, N.; ANZOLIN, A. P.; ROSSATO-GRAN-DO, L. G. Métodos para avaliação da qualidade de comprimidos de Cinarizina como proposta de monografia farmacopeica. **Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia**, v. 17, n. 1, 2020. DOI: 10.5216/ref.v17.49377. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/49377>.

CALEFFI-MARCHESINI, E. R; BORGHI-PANGONI, F. B.; MACENTE, J; CHIAMULERA- MANTOVANI, P; MAZUCHELI, J; CRISTOFOLETTI, R; DINIZ, A. Exploring *in vitro* solubility of lamotrigine in physiologically mimetic conditions to prospect the *in vivo* dissolution in pediatric population. **Biopharmaceutics and Drug Disposition**, v. 44, n.2, p. 147–156, 2023. DOI: [10.1002/bdd.2353](https://doi.org/10.1002/bdd.2353)

CAPPELLO, B; MOJA, L; FIGUERAS, A.; MAGRINI, N. The “Square Box”: Therapeutic Equivalence as a Foundation of the WHO Model List of Essential Medicines. v.11:578000, 2020. **Frontiers in Pharmacology**. DOI: 10.3389/fphar.2020.578000.

COSTA, B.; VALE, N. Understanding Lamotrigine’s Role in the CNS and Possible Future Evolution. **Int. J. Mol. Sci.** 2023, 24, 6050. <https://doi.org/10.3390/ijms24076050>

DRUGBANK, 2022. **Lamotrigine**. Disponível em: <<https://go.drugbank.com/drugs/DB00555>>. Acesso em: 19 abril.2022.

EMA, European Medicines Agency. **Guideline on the Investigation of Bioequivalence**. 2010. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf. Acesso em: 02 agosto.2023.

FDA, Food and Drug Administration - Guidance for Industry: **Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms**. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), US Department of Health and Human Services, 1997. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070237.pdf>. Acesso em: 02 abril.2023.

FLANAGAN, T. Potential for pharmaceutical excipients to impact absorption: A mechanistic review for BCS Class 1 and 3 drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 141, p. 130-138. (2019). DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.05.020

KAUR, N; NARANG, A; BANSAL, A. K; Use of biorelevant dissolution and PBPK modeling to predict oral drug absorption. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 129, p. 222-246. 2018. DOI: 10.1016/j.ejpb.2018.05.024

LEMOS, H; PRADO, L. D; ROCHA, H. V. A. Use of biorelevant dissolution media in dissolution tests as a predictive method of oral bioavailability. **Braz. J. Pharm. Sci.** 2022;58: e19759. <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902022e19759>



LIN, Z; ZHOU, D; HOAG, S; QIU, Y. Influence of Drug Properties and Formulation on *in vitro* Drug Release and Biowaiver Regulation of Oral Extended Release Dosage Forms. **The AAPS journal**, v.18, n.2, p. 333–345. 2016. DOI: 10.1208/s12248-015-9861-2.

MARTINS, M.T; PAIM, C.S; STEPPE, M. Development of a dissolution test for lamotrigine in tablet form using an ultraviolet method. **Braz J Pharm Sci.** v.46, n. 2, p. 179–86. 2010. DOI: 10.1590/S1984-82502010000200003

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo**. Diário Oficial da União n 1, seção 1, p. 36-39, Brasília, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0031_11_08_2010.html> Acesso em: 9 abr. 2022.

MOORE, J. W; H. H. Flanner. Mathematical Comparison of Dissolution Profiles. **Pharmaceutical Technology North America**, v.20, n.6, p. 64-74, 1996.

MUSELÍK, J; KOMERSOVÁ, A; KUBOVÁ, K; MATZICK, K; SKALICKÁ, B. A. Critical Overview of FDA and EMA Statistical Methods to Compare *in vitro* Drug Dissolution Profiles of Pharmaceutical Products. **Pharmaceutics**. v.13, n.10, p. 1703. 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101703.

OLIVEIRA, P. R; BERNARDI, L. S; SILVA, I. R; PLÁCIDO, C. G; CARDOSO, S. G; SILVA, M. A. S; MURAKAMI-SEIGI, F. Avaliação da qualidade e equivalência farmacêutica de comprimidos contendo 10mg de sinvastatina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.**, 2014;35(3): 393-400. ISSN 1808-4532.

PEREZ-CHAUCA, E; FERRAZ H.G. Intercambiabilidad de medicamentos en el Perú: panorama actual y perspectivas futuras. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**. v.38, n.2, p. 337-44, 2021. DOI:10.17843/rpmesp.2021.382.7322.

PERSAUD, N; JIANG, M; SHAIKH, R; BALI, A; ORONSAYE, E; WOODS, H; DROZDZAL, G; RAJAKU-LASINGAM, Y; MARAJ, D; WADHAWAN, S; UMALI, N; WANG, R; MCCALL, M; ARONSON, J.K.; PLÜDDEMANN, A.; MOJA, L.; MAGRINIC, N.; HENEGHAN, C. Comparison of essential medicines lists in 137 countries. v.97:394–404C, 2019. **Bull World Health Organ. Bull World Health Organ**. DOI: 10.2471/BLT.18.222448.

PIGLIACELLI, C; BELTON, P; WILDE, P.; BALDELLI BOMBELLI, F; KROON, P.A; WINTERBONE, M.S; QI, S. Interaction of polymers with bile salts - Impact on solubilization and absorption of poorly water-soluble drugs. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. v. 222, 2023. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.113044.

POLLI, J.E. A Simple One-Parameter Percent Dissolved Versus Time Dissolution Equation that Accommodates Sink and Non-sink Conditions via Drug Solubility and Dissolution Volume. **AAPS J** 25, 1 (2023). DOI: 10.1208/s12248-022-00765-3

RANG, H. P; DALE, M.M; RITTER, J.M *et al.* **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, p. 1939, 2016.

RODRIGUEZ-SAAVEDRA, Lennin Roswell *et al.* Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Alprazolam 0,5 mg comercializadas en el mercado peruano. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Asunción, v. 18, n. 3, p. 43-54, dic. 2020. DOI: 10.18004/mem.iics/1812-9528/2020.018.03.43.

USP, U. P. 34, NF 29. *In: The United States Pharmacopeia and the National Formulary*. The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD. p. 20852. 2011.



VAITHIANATHAN, S; RAMAN, S; JIANG, W; TING, T, Y; KANE, A. K; POLLI, J. E. Biopharmaceutic Risk Assessment of Brand and Generic Lamotrigine Tablets. **Mol. Pharmaceutics**. (2015), v.12, p.2436-2443. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00154

World Health Organization & WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. (2017). **Fifty-first report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations**. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/258720>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



Sanitizante contendo extrato de casca de romã: preparo, caracterização e avaliação in vitro da redução microbiana

Vitória Ribeiro Mantovanelli*; Matheus Anastácio de Souza*; Cleveland Soriano Neto**; Nicolly Soares Ferreira**,***; Juliana Alves Resende**,***; Janaina Cecília Oliveira Villanova*,***

*Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos - LDPF, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alegre, ES.

**Laboratório de Microbiologia Aplicada da UFES, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alegre, ES.

***Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias - PPGCV, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, Alegre, ES.

*Autor para correspondência e-mail: vitoriarmantovanelli@hotmail.com

Palavras-chave

Punica Granatum
Delineamento
Farmacotécnico
Sabonete Líquido
Ação Antisséptica

Keywords

Punica Granatum
Pharmacotechnical
Delineation
Liquid Soap
Antiseptic Action

Resumo: A higiene das mãos e superfícies é um hábito crucial para prevenir a transmissão de patógenos. Apesar de seus benefícios, o uso frequente do álcool etílico pode causar acidentes por queimaduras e ressecamento nas mãos, justificando a busca por produtos alternativos. Considerando a atividade antimicrobiana de extratos de romã, o objetivo do presente trabalho foi preparar e caracterizar formulações de sanitizantes contendo extrato seco total das cascas de romã (ESTCR) e pesquisar a capacidade da melhor formulação reduzir a carga microbiana sobre diferentes superfícies. Foram preparadas duas formulações de sabonetes líquidos contendo o ESTCR (2,5% p/p), nas quais foram pesquisados os caracteres organolépticos, o pH, a formação e persistência de espuma, a densidade relativa, a viscosidade cinemática e a resistência ao estresse mecânico. Na formulação eleita, a redução da carga microbiana foi estudada sobre diferentes superfícies. Ambas as formulações apresentaram atributos de qualidade físico-químicos semelhantes: coloração amarelo-âmbar, ausência de resíduos, espuma consistente e permanente, boa capacidade espumógena e facilidade de enxágue. A formulação com lanolina etoxilada (LE) apresentou viscosidade elevada, sendo descartada. A redução da carga microbiana foi pesquisada para a formulação sem LE com ESTCR, sendo observada inibição total do crescimento microbiano, semelhante ao álcool etílico a 77% v/v. A partir dos resultados observados é possível inferir que o sabonete líquido contendo ESTCR a 2,5% p/p é potencialmente útil para uso como sanitizante. Expandir a disponibilidade de produtos derivados de plantas atende à crescente demanda por produtos de origem natural e contribui para o desenvolvimento da economia circular.

Sanitizer containing pomegranate peel extract: preparation, characterization and in vitro microbial reduction assessment

Abstract: Hand and surface hygiene is a crucial habit to prevent the spread of numerous pathogens. Despite the benefits, frequent use of ethyl alcohol can cause dry hands and burn accidents, justifying the search for alternative products. Considering the antimicrobial activity of pomegranate extracts, this study aimed to prepare and characterize sanitizing formulations containing total dry pomegranate peel extract (PPE) and investigate their ability to reduce the microbial load on different surfaces. Two liquid soap formulations containing PPE (2.5% m/m) were prepared and their organoleptic characteristics, pH, foam formation and persistence, relative density, kinematic viscosity, and resistance to mechanical stress were examined. In the chosen formulation, the reduction of microbial load on various surfaces was studied. Both formulations presented similar physical-chemical quality attributes, such as yellow amber color, absence of residues, consistent and long-lasting foam, good foaming capacity and ease of rinsing. The formulation with ethoxylated lanolin (EL) showed higher viscosity. The reduction in microbial load was investigated for the formulation without EL and with PPE, showing total inhibition of the microbial growth, like 77% v/v ethyl alcohol. Based on the observed results, it can be inferred that liquid soap containing PPE at 2.5% m/m is potentially useful as a sanitizer. Expanding the availability of plant-derived products meets growing consumer demand and contributes to the development of the circular economy.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



Introdução

Evitar o contato com ar, alimentos, fluidos corporais, objetos e superfícies contaminadas com microrganismos patogênicos é uma das formas mais eficientes para interrupção do processo de transmissão de agentes que causam doenças infecciosas e, para tal, a criação de barreiras físicas, mecânicas e químicas entre os patógenos e as pessoas, são opções eficazes. Neste cenário, o uso de sanitizantes e antissépticos contendo agentes antimicrobianos se constitui como método químico de escolha (ILO, 2020).

O período de sobrevivência de microrganismos patogênicos em superfícies pode ser de horas, dias ou meses, o que deve ser considerado fator importante para a transmissão ambiental e contaminação cruzada (TULADHAR *et al.*, 2012). Portanto, além da antisepsia das mãos, a desinfecção de superfícies contribui para reduzir o risco de contaminação microbiana, se caracterizando como um elemento chave para interromper o ciclo de transmissão dos microrganismos patogênicos e controlar doenças infecciosas (SPRUCE; WOOD, 2014; BERNARDI; COSTA, 2017; FURLAN *et al.*, 2019; OLIVEIRA; SILVA; PEREIRA, 2023).

Conforme destacado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a higienização das mãos é uma das intervenções mais simples para reduzir os riscos de contaminação pelo SARS-Cov-2 e por uma gama de outros patógenos (OMS, 2020; BRITO *et al.*, 2020; SEQUINEL *et al.*, 2020). Estima-se que as mãos dos profissionais da saúde são responsáveis por 20% a 40% das infecções em ambientes de assistência à saúde, tanto pelo contato direto com os pacientes como pela contaminação cruzada, ou seja, após carregarem microrganismos de uma superfície contaminada para os pacientes (FREITAS *et al.*, 2019). De acordo com Pittet e colaboradores (2006), superfícies de ambientes de atendimento à saúde tocadas com frequência são denominadas de alto contato e podem servir como reservatórios para patógenos que serão transmitidos direta ou indiretamente pelas mãos dos profissionais para os pacientes. Exemplos destas superfícies são maçanetas, grades de cama, macas, interruptores de luz, torneiras, pias e vasos sanitários. Além disso, estas superfícies potencialmente contaminadas podem ser tocadas diretamente pelos pacientes, elevando a possibilidade de contaminação de uma pessoa para outra, especialmente para as mais suscetíveis (HUSLAGE *et al.*, 2010; FURLAN *et al.*, 2019). Estudos verificaram que em 30% a 60% de superfícies próximas a pacientes infectados por *Clostridium difficile*, Enterococos resistentes à vancomicina e *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina, estes mesmos microrganismos foram isolados (DANCER, 2009; PLIPAT *et al.*, 2013). Além dos ambientes hospitalares, ambulatoriais e de consultórios ou clínicas, ambientes domiciliares também requerem o controle de infecções, principalmente em casos de situações de risco, como cuidados a neonatos, idosos, portadores do vírus da imunodeficiência humana ou pacientes imunocomprometidos, por exemplo (BLOOFIELD; SCOTT, 1997).

No período pandêmico e pós-pandêmico, as vendas de saneantes aumentaram em torno de 73% no mundo e 35% no Brasil (HOUSEHOLD INNOVATION, 2023). No entanto, o uso crescente destes produtos vem despertando a preocupação com questões ecotoxicológicas, enfatizando a necessidade de avaliar o impacto da presença dos ingredientes ativos e demais insumos incluídos nestes produtos no meio ambiente, particularmente, na biota aquática (MARTEINSON *et al.*, 2023; LOMPO *et al.*, 2023; MUSEE *et al.*, 2023). Enquanto em produtos convencionais de limpeza são incorporados somente agentes tensoativos ou detergentes, além de outros componentes com funções diversas, em produtos saneantes ou antissépticos são incluídos ingredientes ativos com ação antimicrobiana, classificados como alcoólicos e não alcoólicos, entre os quais, álcool etílico, álcool isopropílico, compostos do iodo, compostos de amônio quaternário, clorexidina, hipoclorito, triclosan, ácido peracético, peróxido de hidrogênio, entre outros (COISSI *et al.*, 2020; MUSEE *et al.*, 2023). Neste contexto, a busca por ingredientes ativos de origem natural, alternativos aos sintéticos, justifica a realização do presente trabalho. Em consonância com a preocupação ambiental, observa-se uma tendência por parte dos consumidores e empresas por produtos que contenham insumos provenientes de fontes renováveis e sustentáveis e que, em condições adequadas de uso, podem apresentar menor toxicidade (DOMINGUES *et al.*, 2021; IHA *et al.*, 2008).

Uma das plantas para as quais há inúmeros relatos de atividade antimicrobiana é a romãzeira



(*Punica granatum* L.). Em extratos das cascas de romã obtidos em diversos solventes polares são encontradas elevadas concentrações de compostos fenólicos, constituindo fonte significativa de taninos hidrolisáveis, ácido elágico e elagitaninos, bem como antocianinas e flavonoides. Segundo relatos da literatura, estes compostos bioativos são responsáveis pela atividade antimicrobiana da romã (TRINDADE *et al.*, 2009; PAULA *et al.*, 2022). Nesta perspectiva, o objetivo deste trabalho foi preparar e caracterizar formulações de sanitizantes contendo extrato seco total das cascas de romã e pesquisar a capacidade da formulação de reduzir a carga microbiana sobre superfícies em comparação ao álcool etílico a 77% v/v.

Materiais e Métodos

Obtenção do extrato

Para a realização do trabalho foi empregado extrato seco total das cascas de romã (ESTCR) preparado no Laboratório de Produtos Naturais da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), campus de Alegre (Brasil), a partir de material vegetal fresco, coletado em Alegre, Espírito Santo (Brasil). Uma amostra da planta foi depositada no Herbário da UFES (VIES34873), localizado em Jerônimo Monteiro (Espírito Santo, Brasil). O extrato foi obtido por maceração da droga vegetal seca e trituração em álcool etílico hidratado (92,8% p/p), repetida 3 vezes. Em seguida, o solvente foi extraído por rotaevaporação (rotaevaporador Heidolph, Laborota 4000) e o extrato bruto concentrado foi congelado em nitrogênio líquido e liofilizado (liofilizador Liotop, IOI), até obtenção do extrato seco.

Avaliação da atividade antimicrobiana do ESTCR

Staphylococcus aureus (ATCC 25.923), *Escherichia coli* (ATCC 25.922), *Candida albicans* (ATCC 24433), *Candida krusei* (ATCC20298), *Candida parapsilosis* (ATCC22019) e *Candida glabrata* (ATCC2001), foram utilizadas como linhagem padrão neste estudo. As cepas bacterianas foram ativadas em caldo *Brain Heart Infusion* (BHI), com incubação a 35° C por 24 h e as leveduras, em Caldo Sabouraud-Dextrose (CSD), por 24 a 48 h. Para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM), foi utilizado o método de microdiluição de caldo, seguindo as diretrizes do *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2008) com modificações. Utilizou-se microplacas de poliestireno 96 poços estéreis com fundo chato, onde foram testadas diferentes concentrações do extrato de romã (1,25 a 100 mg/mL). O meio de cultura utilizado foi o caldo Mueller Hinton (CMH). As linhagens controle foram ressuspensas em solução salina (NaCl 0,9%) e ajustados para atingir uma turbidez de 0,5 em escala McFarland. Para preenchimento dos poços, foram adicionados 100 µL das diferentes concentrações do extrato em cada poço, acrescido de 100 µL de inóculo fúngico ou bacteriano ajustado. Para cada linhagem foi realizado um controle de crescimento (inóculo e meio de cultura) e controle de esterilidade (somente CMH). As placas foram tampadas, homogeneizadas e incubadas em estufa (35 ± 2° C) por 24 a 48 h. Todos os testes foram realizados em triplicata. A CIM foi determinada como a menor concentração do extrato que resultou na completa inibição do crescimento microbiano, sem a formação de precipitado ou turvação no meio de cultura, após o período de incubação. Após a micro diluição, alíquotas dos poços contendo a CIM do extrato foram transferidas com alças para placas contendo BHI e incubadas a 35° C (± 2° C) por 24 h. O resultado foi determinado pela ausência ou presença de formação de colônias, classificando a ação como bactericida/bacteriostático e fungicida/fungistática, para as linhagens bacterianas e fúngicas respectivamente. Os resultados foram utilizados para definir a melhor concentração do ESTCR a ser utilizada nas formulações.

Preparo e avaliação dos atributos de qualidade das formulações

Foram preparados saneantes na forma de apresentação de sabonete líquido, em escala laboratorial, segundo normas de boas práticas de manipulação preconizadas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67 de 8 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007a). Foram propostas duas formulações base, com e sem lanolina etoxilada (LE), denominadas base com lanolina (BCL) e base sem lanolina (BSL) (Tabela 1). Após adição do ESTCR as formulações passaram a ser denominadas base com lanolina e extrato (BCLER) e base sem lanolina e extrato (BSLER).



Tabela 1. Composição das formulações base A e B

Componentes	Composição (% p/p)	
	BCL	BSL
Lauril éter sulfato de sódio (27%) (LESS)	24,0	24,0
Lauril éter sulfosuccinato de sódio (LESSS)	6,0	6,0
Cocoamidopropilbetaína	4,0	4,0
Dietanolamina de ácidos graxos	4,0	4,0
Lanolina etoxilada (LE)	5,0	-
Glicerina	3,0	3,0
Ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA)	0,10	0,10
Metilparabeno	0,15	0,15
Propilparabeno	0,05	0,05
Água purificada QSP	100,0	100,0
Solução de cloreto de sódio (25%)	0,75	0,75

BCL = base com lanolina; BSL = base sem lanolina; QSP = quantidade suficiente para.

Inicialmente, todos os componentes foram pesados individualmente (balança MARTE, AD200). Posteriormente, procedeu-se à solubilização do EDTA em parte da água e dos parabenos em glicerina, sob ligeiro aquecimento. As soluções foram misturadas e os tensoativos foram adicionados sob agitação lenta. Em seguida, a cocoamidopropilbetaína e a dietanolamina de ácidos graxos foram incorporadas. A LE foi incorporada na base BCL. Finalmente, o volume foi completado com água purificada e a solução de cloreto de sódio à 25% p/v foi adicionada. Em parte das formulações base, o ESTCR foi adicionado na concentração definida, por incorporação direta, utilizando gral e pistilo.

Avaliação dos parâmetros de qualidade das formulações

A pesquisa dos atributos de qualidade das formulações foi conduzida de acordo com metodologias estabelecidas em documentos regulatórios, tais como o Guia de estabilidade de produtos cosméticos, o Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos, Guia sobre requisitos de qualidade para produtos tópicos e transdérmicos e, na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2004; BRASIL, 2007b; BRASIL, 2019). Métodos descritos na literatura científica foram empregados para análise da formação de espuma, com adaptações (BEZERRA *et al.*; 2016; PAULO, 2022). Quando pertinente, os testes foram realizados em triplicata e os resultados expressos como a média e o desvio padrão.

As formulações foram avaliadas macroscopicamente para análise da cor, homogeneidade, existência de materiais insolúveis e presença de precipitado. Foi realizada análise sensorial para avaliação da espalhabilidade e facilidade de aplicação e remoção. A capacidade de formação de espuma durante a lavagem das mãos foi observada colocando-se 3 mL de cada formulação nas palmas das mãos, que foram lavadas e enxaguadas em água corrente, sendo avaliada a formação de espuma e a presença de resíduos após a lavagem.

A formação e a estabilidade da espuma foram determinadas mediante adição de 5 mL de cada formulação em proveta de 25 mL, na concentração de 1% v/v. As provetas foram agitadas 180° por 5 vezes. O valor do volume do líquido e do volume de espuma formados foram medidos com o auxílio de uma régua e anotados logo após a agitação e depois de 5 min de repouso. Em seguida, as Equações 1, 2 e 3 foram usadas para determinar a porcentagem de espuma instantânea, a espuma estabilizada e a porcentagem da diferença entre a espuma instantânea e a espuma estabilizada, respectivamente.



$$\% E \text{ instantânea} = \frac{V_i - V_s}{V_s} \times 100 \quad (\text{Equação 1})$$

$$\% E \text{ estabilizada} = \frac{V_f - V_s}{V_s} \times 100 \quad (\text{Equação 2})$$

$$\text{Resultado} = \%E \text{ instantânea} - \%E \text{ estabilizada} \quad (\text{Equação 3})$$

A densidade relativa das formulações foi medida por picnometria, utilizando-se picnômetro de vidro limpo e seco, com capacidade de 25 mL. Em uma balança analítica (MARTE, AD200), pesou-se o picnômetro vazio, o picnômetro contendo água e o picnômetro com a amostra. A densidade foi calculada segundo a Equação 4, onde ρ = densidade, em g/mL; MO = massa do picnômetro vazio, em gramas; M1 = massa do picnômetro com água, em gramas; M2 = massa do picnômetro com a amostra, em gramas.

$$\rho = \frac{M2 - MO}{M1 - MO} \quad (\text{Equação 4})$$

A viscosidade cinemática foi pesquisada em copo Ford, considerando o tempo de escoamento da amostra através do orifício do copo, pré-definido experimentalmente. O corpo do copo foi totalmente preenchido e o excesso removido. Em seguida, o orifício foi aberto e o tempo para escoamento de toda a amostra foi cronometrado, sendo interrompido com a quebra do "fio de escoamento" formado pelo líquido. Foi utilizado gligê n° 08 e a viscosidade foi calculada segundo as Equações 5 e 6, onde: T é tempo, expresso em s; A e B, são constantes definidas experimentalmente pelo fabricante, conforme o gligê utilizado; V1 = viscosidade em cSt; e, ρ = densidade, em g/mL (determinada anteriormente).

$$\text{Viscosidade (cSt)} = At - B \quad (\text{Equação 5})$$

$$\text{Viscosidade (cPs)} = V(\text{cSt}) \times \rho \quad (\text{Equação 6})$$

O pH das formulações foi medido em aparelho de pH digital de bancada (GEHAKA, PG2000), mediante inserção do eletrodo diretamente na amostra.

Finalmente, a resistência ao estresse mecânico foi avaliada por centrifugação (centrífuga KASVI, K14-0815P), colocando-se 5 mL das amostras em tubos Falcon, submetidos ao processo de centrifugação a 3.000 rpm, por 30 min, em temperatura ambiente. Posteriormente, procedeu-se à avaliação visual dos parâmetros macroscópicos anteriormente citados.

Avaliação da redução da carga microbiana

A efetividade da formulação eleita contendo o ESTCR a 2,5% p/v (denominada base com lanolina e extrato de romã - BCLER) em reduzir a carga microbiana foi avaliada sobre superfícies, sendo escolhidos três locais frequentemente tocados para coleta das amostras, a saber: maçanetas, bancadas e puxadores de janela, todos dentro de um mesmo ambiente. Nestes locais foram passados *swabs* estéreis, antes e após sanitização com o sabonete líquido e enxágue com água estéril. Em ambos os casos, os *swabs* foram imersos imediatamente em tubos contendo solução salina (NaCl 0,9%) estéril. O mesmo procedimento foi realizado com álcool etílico a 77% v/v adquirido comercialmente (controle positivo). Em seguida, as amostras foram inoculadas em meio *Plate count agar* (PCA) e as placas foram incubadas (35 ± 2° C) por 5 dias. Após esse período, foi realizada a contagem manual do número de unidades formadoras de colônias (UFC) nas placas. As taxas



de redução microbiana foram calculadas de acordo com o método proposto por Hernandez *et al.* (2004), a partir da Equação 7, onde: UFC_0 representa o número de unidades formadoras de colônias (UFCs) antes da desinfecção e UFC_t , número de UFCs após a desinfecção.

$$TRM = 100 \times \left[1 - \left(\frac{UFC_t}{UFC_0} \right) \right] \quad \text{(Equação 7)}$$

Resultados e Discussão

Para definição da concentração do extrato na formulação, inicialmente, a CIM sobre bactérias e fungos foi estabelecida, bem como foi analisada a capacidade do ESTCR reduzir ou inibir o crescimento microbiano. Os resultados são apresentados na Tabela 2. Os valores encontrados para as cepas de *S. aureus* e *E. coli* estão de acordo com a literatura, com relatos da necessidade de maiores concentrações de extratos das cascas de romã obtidos em diferentes solventes para inibir a proliferação de bactérias Gram-negativas quando comparadas às Gram-positivas. Michelin *et al.* (2005) prepararam extratos secos de romã e pesquisou a CIM sobre cepas padrão de *S. aureus*, obtendo valores que variaram de 25 a 40 mg/mL. Por outro lado, Machado *et al.* (2003) demonstraram que um extrato de casca de romã preparado em acetato de etila inibiu o crescimento de *S. aureus* a uma concentração de 2,5 mg/mL, 2 vezes menor que o encontrado no presente trabalho. Moreira e Ramos (2022) avaliaram a atividade antimicrobiana do extrato glicólico de romã frente *S. aureus* e apontaram que o extrato avaliado apresentou CIM de 60 mg/mL.

Tabela 2 - Concentração inibitória mínima e tipo de ação inibitória promovida pelo ESTCR sobre as cepas padrão estudadas.

Microrganismos	CIM	Ação
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,25 mg/mL (0,12%)	Bactericida
<i>Escherichia coli</i>	25 mg/mL (2,5%)	Bactericida
<i>Candida albicans</i>	10 mg/mL (1%)	Fungistática
<i>Candida krusei</i>	10 mg/mL (1%)	Fungistática
<i>Candida parapsilosis</i>	10 mg/mL (1%)	Fungicida
<i>Candida glabrata</i>	10 mg/mL (1%)	Fungicida

CIM = concentração inibitória mínima.

Para as cepas de fungos, os valores encontrados foram menores que o observado por Bassiri-Jahromi *et al.* (2015), que avaliaram o efeito de diferentes concentrações de extratos de cascas de romã obtidas em um extrator de Soxhlet utilizando 80% de metanol por 10 dias, sobre cinco espécies de *Candida*, incluindo *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. Os valores de CIM determinados foram de 250 mg/mL para *C. albicans* e *C. parapsilosis*, 125 mg/mL para *C. krusei* e *C. glabrata* e 62,5 mg/mL para *C. tropicalis*. Já Lavaee *et al.* (2018) obtiveram valores de CIM de 0,05 mg/mL e 0,2 mg/mL para extratos metanólicos das cascas e etanólicos das raízes de romã, respectivamente, frente a *C. albicans*.

Variações nos valores de CIM podem ser atribuídas a diferentes fatores, como tipo de linhagens utilizadas em cada estudo e o método utilizado para determiná-la (CARLI, CAMPOS, COTA, 2018; TELES; COSTA, 2014). Outros fatores são a diversidade entre os compostos bioativos encontrados nos extratos, o que se relaciona à escolha de diferentes partes da fruta, métodos de extração, tipos de solventes empregados, bem como variações sazonais e geográficas na coleta dos frutos (ALTEMIMI *et al.*, 2017).

Uma vez que a menor concentração capaz de inibir o crescimento microbiano e apresentou atividade biocida sobre *E. coli* foi 25 mg/mL (2,5% p/p), esta foi a concentração definida para incorporação nas formulações.



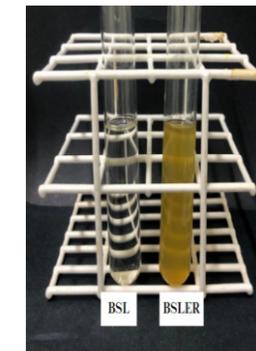
Análise de atributos de qualidade das formulações

Produtos destinados à limpeza são capazes de remover partículas de sujidades bem como a gordura presentes no corpo e em superfícies inanimadas (FILHA; COSTA; BIZZO, 1999; SOUZA; NÓBREGA, 2018). Além da própria superfície, as partículas depositadas sobre estas podem carrear microrganismos causadores de doenças infectocontagiosas, se constituindo como uma via significativa para a transmissão de doenças (KUHN *et al.*, 2018; BRASIL, 1994) Portanto, há uma necessidade contínua de buscar novos produtos para uso na desinfecção e antisepsia que sejam eficientes, seguros e que minimizem o risco de acidentes, além de reduzir a produção de compostos químicos contaminantes no meio ambiente. Nesta perspectiva, o preparo de formulações de sabonetes líquidos contendo derivados vegetais apresenta vantagens e pode se configurar como uma alternativa viável.

Quando as mãos e as superfícies estão visivelmente sujas, a recomendação para desinfecção é o uso sabões e sabonetes com enxágue, a fim de remover as partículas que carregam os microrganismos e reduzir a carga microbiana, ao contrário do uso de antissépticos líquidos que se destinam somente a reduzir a carga microbiana (BRASIL, 2012). Nas formulações dos sabonetes líquidos antissépticos propostos foram selecionados ingredientes inscritos na lista das substâncias permitidas para elaboração de detergentes e demais produtos destinados à aplicação em objetos inanimados e ambientes (ANVISA, 2022). Nas formulações foram incorporados tensoativos com ação detergente de caráter aniônico (LESS e LESSS); co-tensoativo e estabilizante de espuma (cocoamidapropilbetaína); espessante e estabilizante de espuma (dietanolamina de ácido graxo de coco); umectante (glicerina); e, outros insumos para aumentar a estabilidade química e microbiológica das formulações (EDTA e parabenos) (AMIRALIAN; FERNANDES, 2018). Na formulação BCL a LE foi incluída dadas as suas propriedades hidratantes, emolientes e elevada solubilidade em água, uma vez que a formulação pode ser destinada também à antisepsia das mãos (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2002).

A análise visual das formulações pode fornecer informações sobre estabilidade e potenciais problemas de formulação, além de avaliar como será a aceitação dos produtos pelos usuários, já que estes devem ser elegantes (BEZERRA *et al.*, 2016; REBELLO, 2019). No presente trabalho, ambas as bases se mostraram transparentes, homogêneas, isentas de partículas precipitadas ou em suspensão e com odor característico. A adição do ESTCR não alterou estas características, exceto a coloração, que passou à amarelo-acastanhado, característica do extrato (Figura 1). Júnior *et al.* (2022) prepararam formulações de sabonetes líquidos contendo extratos das cascas de romã para limpeza pessoal e obtiveram formulações de coloração marrom-alaranjado.

Figura 1 - Imagem representativa da formulação base sem lanolina sem (BSL) e com ESTCR a 2,5% p/v (BSLER).



Todas as formulações apresentaram boa espalhabilidade, com sensorial agradável e não deixaram resíduos nas mãos durante a lavagem, sendo de fácil remoção pelo enxágue. Nesta ocasião, observou-se a formação de espuma densa. Embora estudos já tenham refutado a relação



entre a presença de espuma e a capacidade de limpeza destes produtos, os consumidores esperam que ocorra a formação de quantidade satisfatória de espuma durante o uso (SOUZA *et al.*, 2016).

A espuma é formada quando um grande número de bolhas de ar se dispersa na fase líquida sujeita há algum tipo de agitação. Na presença de tensoativos, as películas de líquido que separam as bolhas de ar umas das outras são mais firmes, fazendo com estas persistam por um tempo maior, o que é desejável para formulações de sabonetes líquidos (FILHA; COSTA; BIZZO, 1999). Existem métodos descritos na literatura para avaliar a formação e a estabilidade da espuma formada durante o desenvolvimento de formulações destinadas à limpeza, higiene e desinfecção pessoal e de alimentos, objetos, superfícies e ambientes (BEZERRA *et al.*, 2016; JÚNIOR, 2018). Mesmo de caráter estético, a espuma formada bem como sua estabilidade devem ser avaliadas na etapa de formulação para que os produtos sejam considerados satisfatórios pelos usuários (JÚNIOR, 2018). Os valores obtidos para o volume de espuma formada instantaneamente e após 5 min são dados na Tabela 3. É possível notar que a adição do ESTCR aumentou os valores dos volumes medidos e que estes sofreram uma pequena alteração após 5 min. Os valores encontrados no presente trabalho são semelhantes àqueles observados por Rosa e Simone (2022), que desenvolveram um sabonete líquido contendo extrato açafrão-da-terra (*Curcuma longa* L.): o sabonete contendo o extrato hidroalcolico da planta apresentou valor médio de espuma instantânea de 8,6 cm, enquanto o do extrato glicerinado foi de 8,9 cm. Após 5 min, os valores foram 8,1 e 8,5 cm, respectivamente. Já Azevedo (2021), obteve volume de espuma instantânea de 7,85 cm para um sabonete líquido contendo extrato etanólico bruto das flores de sabugueiro-negro (*Sambucus nigra* L.). Almeida *et al.* (2017) também pesquisaram a formação de espuma em um sabonete contendo extrato de algaroba a 1, 2 e 4%. Os resultados obtidos demonstraram que o sabonete contendo 1% de extrato foi capaz de produzir mais espuma que a formulação base. Nas demais concentrações, a formação de espuma foi superior logo após a agitação.

Tabela 3 - Resultados do teste de espuma nas formulações.

Formulações	Volume de espuma (cm)		Diferença entre a % de espuma instantânea e estabilizada (%)
	TO (após agitação)	T5 (após 5 min)	
BCL	3,9 (± 0,75)	3,66 (± 0,49)	18,5%
BCLER	6,23 (± 0,55)	6,06 (± 0,70)	13,1%
BSL	3,53 (± 0,05)	3,26 (± 0,28)	20,8%
BSLER	5,36 (± 0,37)	5,3 (± 0,34)	4,7%

BCL = base com LE; BCLER = base com LE e ESTCR; BSL = base sem LE; BSLER = base sem LE e com ESTCR.

As porcentagens calculadas de espuma instantânea foram de 200 e 379,2% para as amostras BCL e BCLER e, 171,5 e 312,3% para BSL e BSLER, respectivamente, sendo maiores nas formulações sem extrato. Já os valores obtidos no cálculo de diferença entre o resultado da espuma instantânea e a espuma estabilizada após 5 min variaram de 4,7 a 20,8%. Cabe destacar que quanto mais próximo de 0 este valor, mais estável é a espuma formada (JÚNIOR, 2018). Para as formulações com ESTCR, estes valores foram menores, sugerindo que o extrato foi capaz de estabilizar a espuma. De acordo com a literatura, a estabilidade da espuma pode ser afetada por fatores como a concentração dos tensoativos, a difusão de gás entre as bolhas, a viscosidade do sistema, a elasticidade superficial e a presença e espessura da dupla camada elétrica entre as bolhas (NAZDRAJIC; BRATOVCIC, 2019).

A densidade relativa das formulações foram determinadas (Tabela 4). A densidade em sabonetes líquidos serve de indicador para avaliar a presença de bolhas de ar nas formulações o que, por sua vez, sugere a necessidade de ajustes no processo produtivo, como a velocidade de agitação e enchimento dos frascos (BRASIL, 2004).



Tabela 4 - Resultados da densidade, viscosidade e pH das formulações base e aquelas contendo 2,5% de extrato de romã.

Formulações	Densidade (g/mL)	Viscosidade (cPS)	pH
BCL	1,033 (±0,0007)	7.007,90	6,12 (±0,026)
BCLER	1,028 (±0,0016)	1.379,30	5,16 (±0,066)
BSL	1,018 (±0,0012)	2.537,60	6,16 (±0,017)
BSLER	1,037 (±0,0023)	3.297,60	5,06 (±0,055)

BCL = base com lanolina; BCLER = base com LE e ESTCR; BSL = base sem lanolina; BSLER = base sem lanolina e com ESTCR; cPS = centipoise.

A densidade relativa das formulações desenvolvidas variou de 1,02 a 1,04 g/mL, com baixos valores de desvio padrão. Os valores estão de acordo com os descritos por Ferreira (2010) para sabonetes líquidos. Lopes *et al.* (2018) compararam os valores da densidade de sabonete líquido destinados ao uso íntimo e de uso comum e encontraram valores que variaram de 0,621 g/mL a 1,003 g/mL, respectivamente. Os autores atribuíram a diferença à perda de compostos voláteis. Higioka e Barzotto (2013) desenvolveram duas formulações de sabonete líquido contendo digluconato de clorexidina e a densidade de ambos foi próxima de 1,003 g/mL. Bezerra *et al.* (2016) analisaram parâmetros físico-químicos de sabonetes líquidos íntimos disponíveis comercialmente e encontraram valores de densidade que variaram de 1,001 a 1,077 g/mL. Pires *et al.* (2021) desenvolveram sabonete líquido contendo extrato da casa do fruto da pitomba e a densidade determinada foi de 1,031 g/mL.

Finalmente, a viscosidade foi pesquisada. A viscosidade pode ser definida de acordo com a metodologia empregada para sua determinação: viscosidade cinemática é aquela dada como a resistência do produto ao escoamento em função do tempo, podendo ser medida em viscosímetro de orifício (copo Ford). Já a viscosidade dinâmica é definida como a resistência do produto à força de cisalhamento, sendo medida em viscosímetro rotacional (aparelho tipo Brookfield®). A viscosidade dinâmica (μ) pode ser obtida pela multiplicação da viscosidade cinemática pela densidade do produto (BRUNETTI, 2008; VERTCHENKO; VERTCHENKO, 2017).

A viscosidade pode ser correlacionada à qualidade do produto atribuída pelo consumidor, que relaciona este parâmetro ao rendimento do produto e maior economia. Por outro lado, a viscosidade é um atributo relevante para o processo produtivo, pois pode afetar a velocidade e o tempo de agitação, a seleção dos equipamentos utilizados para produção e envase e, a escolha das embalagens. Ainda, é um parâmetro que deve ser avaliado durante o uso, para que seja melhor aproveitado e para que não escorra do frasco ou no local de aplicação, minimizadas perdas (AULTON; TAYLOR, 2016; BEZERRA *et al.*, 2016; OGEDENGBE, 2019).

A formulação BCL apresentou valor de viscosidade dinâmica cerca de 2,7 vezes maior que a BSL. Para BCL, a adição do ESTCR provocou redução do valor da viscosidade, ao contrário do observado para BSL, cuja viscosidade aumentou com a adição do extrato. A redução da viscosidade observada após adição do ESTCR na base BCL pode ser explicada pela ocorrência de interações entre o extrato e a LE. Todavia, maiores estudos devem ser realizados para elucidar esta hipótese. Cabe destacar que a viscosidade das formulações com LE levou a um maior tempo de escoamento do produto e dificultou o processo de envase do produto, ao contrário do observado para as formulações sem LE. Souza *et al.* (2007) avaliaram a viscosidade de sabonete líquido contendo extrato seco de barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville) e, ao contrário do observado neste trabalho, relataram redução da viscosidade da formulação base quando o extrato foi incorporado. Contudo, a comparação de dados de viscosidade com dados da literatura não é simples, tendo em vista que inúmeros fatores afetam sua medida, como temperatura, tipo de equipamento utilizado e parâmetros definidos para os testes, tais como sensor, velocidade de rotação e acessórios utilizados (SIQUEIRA *et al.*, 2022).

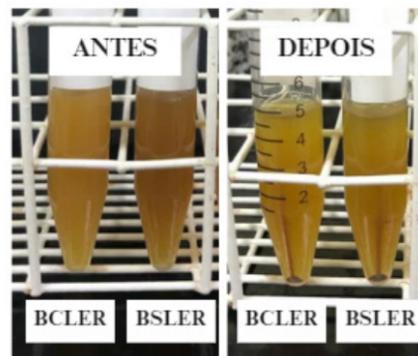
O valor do pH das formulações bases foi em torno de 6 e a adição do ESTCR promoveu diminuição



para cerca de 5 (Tabela 4). Há relatos na literatura da diminuição do pH de formulações pela adição de extrato de cascas de romã, o que pode ser devido à presença de ácido gálico e elágico, além de taninos hidrolisáveis no ESTCR (JUNIOR *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2020). Júnior (2018) analisou os valores de pH de detergentes de marcas disponíveis no mercado e observou que os valores variaram de 4,04 a 7,61, enquanto os valores das formulações preparadas pelo autor variou de 6,73 a 7,23. Os valores de pH para produtos destinados ao uso como saneantes e antissépticos varia conforme a finalidade do uso. Sabões líquidos para lavar louças, por exemplo, devem estar compreendidos entre 5,5 e 9,5; para lavar artigos de copa e cozinha, entre 5,5 e 8,5. Produtos de limpeza com valores de pH menor ou igual a 2 e maior ou igual a 11,5 são considerados corrosivos (ANVISA, 1978; ANVISA, 2010). Para uso antisséptico, nas mãos, o valor do pH deve se compreender entre 4 e 6 (ISENMANN, 2015).

Por fim, as amostras foram submetidas ao teste de estresse mecânico por centrifugação. O teste é capaz de informar, preliminarmente e através da simulação de condições extremas, se o produto apresenta estabilidade física e se requer ou não ajustes de formulação (BRASIL, 2004). Foi possível notar, após a realização do teste, a presença de material precipitado de cor marrom no fundo dos tubos contendo formulações com ESTCR (Figura 2). Silva e Cavalcante (2022) também relataram a presença de material sedimentado quando submeteram amostras de sabonetes líquidos contendo extrato de andiroba e mulateira à centrifugação. Em amostras de sabonetes líquidos contendo diferentes tipos de extrato de romã preparadas por Junior *et al.* (2022) também foi observada presença de precipitado quando foi utilizado o extrato obtido por maceração.

Figura 2 - Imagens representativas das formulações base com LE e ESTCR (BCLER) e base sem lanolina e com ESTCR (BSLER) antes e após centrifugação.



A partir dos resultados obtidos nas análises físico-químicas, a formulação BSL foi considerada mais adequada para a finalidade pretendida, uma vez que apresentou aumento da viscosidade pela adição do ESTCR, sem aumento demasiadamente alto, o que pode interferir no envase e em outros parâmetros analisados, nomeadamente, formação e estabilidade de espuma, densidade e pH. Assim, a formulação BSLER foi utilizada no ensaio para avaliação de redução da carga microbiana *in vitro*.

Redução da carga microbiana

O álcool etílico a 77% v/v foi o produto mais recomendado para uso durante a pandemia de Covid-19 para higienização das mãos e superfícies. Porém, o uso recorrente de álcool etílico a 77% v/v na pele pode causar desidratação além de estar relacionado a casos de dermatite e aumento da possibilidade de acidentes domésticos envolvendo queimaduras, seja da solução ou do gel, embora o primeiro tenha nível de inflamabilidade maior (SAMPAIO; RIVITTI, 2001; SAAVEDRA *et al.*, 2020). Neste trabalho, foi avaliada a eficiência da formulação BSLER em reduzir a carga microbiana em superfícies, dada pela taxa de redução microbiana (TRM). A TRM do sabonete líquido foi comparada com a de uma formulação baseada no álcool etílico 77% v/v e ambas promoveram redução de 100% da carga microbiana inicial presente nos puxadores de janelas e da bancada. Na maçaneta, o sabo-



nete com extrato inibiu 100% enquanto o álcool etílico, 84% (Tabela 5). Os valores da TRM evidenciam que a formulação contendo o ESTCR é uma alternativa promissora para uso na desinfecção de superfícies, contribuindo para controlar a proliferação de microrganismos.

Tabela 5 - Valores da TRM obtida para a formulação do sabonete líquido com ESTCR e do álcool etílico a 77% v/v.

Superfície	Sabonete líquido		TRM	Álcool etílico 77% v/v		TRM
	Antes	Depois		Antes	Depois	
Puxador da janela	5	0	100%	6	0	100%
Maçaneta	15	0	100%	25	4	84%
Bancada	20	0	100%	4	0	100%

TRM= taxa de redução microbiana; ESTCR= extrato seco total das cascas de romã.

A capacidade de extratos das cascas de romã inibirem a proliferação de microrganismos, como amplamente relatado na literatura, se deve à presença de compostos bioativos com atividade antimicrobiana, como os ácidos fenólicos (ácido elágico, ácido gálico, ácido ferúlico, principalmente), antocianinas (cianidina, delphinidina, pelargonidina) e taninos hidrolisáveis (elagitaninos, punicalagina, punicalina, granatina, principalmente) (MARTINS; CASALI, 2019; KO; DADMOHAMMADI; ABBASPOURRAD, 2021). Logo, há um grande potencial no uso do insumo para o desenvolvimento de saneantes e antissépticos.

Conclusão

A aplicabilidade de extratos das cascas de romã obtidos em solventes polares é amplamente estudada para diversas aplicações farmacêuticas e cosméticas, como o uso de formulações semissólidas visando uso antimicrobiano, antioxidante e cicatrizante. Entretanto, o preparo de produtos com ação desinfetante e antisséptica contendo o extrato seco total das cascas de romã não foi amplamente explorada até o momento. Os resultados encontrados no presente trabalho demonstram a viabilidade do preparo de uma formulação de sabonete líquido com o extrato seco total das cascas de romã a 2,5% p/p, capaz de reduzir a carga microbiana em superfícies de alto contato e com atributos de qualidade desejáveis ao uso pretendido. A taxa de redução microbiana da formulação foi semelhante àquela observada para o álcool etílico a 77% v/v, porém, o uso do sabonete é vantajoso, uma vez que este retira também as sujidades da superfície, reduz a possibilidade de acidentes com queimaduras e é um produto baseado em ingredientes ativos oriundos de fontes renováveis. No que diz respeito à economia circular, pode ser agregado valor aos biorresíduos gerados pelas indústrias alimentícias que utilizam somente as sementes das romãs para preparar sucos e geleias, descartando as cascas, que representam cerca de 53% do peso das frutas. Além de não acumular no solo e causar impacto ambiental negativo, o uso das cascas no preparo de extratos pode gerar renda e contribuir para a economia. Finalmente, formulações com extrato de romã atendem à demanda dos consumidores que preferem utilizar produtos baseados em derivados vegetais, valorizando a sustentabilidade ambiental. A partir dos resultados alcançados, que demonstram a viabilidade do preparo da formulação, há o interesse em prepará-la em maior escala e realizar ensaios de estabilidade em condições acelerada e de longo prazo.

Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram para a execução do trabalho. Vitória Ribeiro Mantovanelli e Matheus Anastácio de Souza prepararam as formulações e realizaram as análises físico-químicas. Cleveland Soriano Neto e Nicolly Ferreira Soares realizaram os ensaios microbiológicos. Juliana



Alves Resende e Janaina Cecília Oliveira Villanova idealizaram, orientaram e supervisionaram todas as atividades experimentais, além de coordenarem a redação e a revisão do manuscrito.

Agradecimento

À Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) pelo apoio financeiro e concessão de bolsas nos Editais: N° 10/2021 - Programa de Iniciação Científica Júnior do Espírito Santo (PICJr 2022); N° 10/2021 – Universal; e N° 06/2021 - Bolsa Pesquisador Capixaba.

Referências

ALMEIDA, E. C. C.; SILVA, C. G. da.; CORNÉLIO, M. L. Estudo da estabilidade físico-química do sabonete contendo extrato de algaroba. *In: II Congresso Internacional da Diversidade do Semiárido*, 2017, Campina Grande. Anais II CONIDIS. Campina Grande: Realize Editora, 2017.

ALTEMIMI, A.; LAKHSSASSI, N.; BAHARLOUEI, A.; WATSON, D. G.; LIGHTFOOT, D. A. Phytochemicals: Extraction, isolation, and identification of bioactive compounds from plant extracts. **Plants (Basel)**, v. 6, n. 4, p. 42, 2017.

AMIRALIAN, L.; FERNANDES, C. R. Shampoos. **Cosmetics & Toiletries**, v. 30, p. 30-33, 2018.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2016. 872 p.

AZEVEDO, D. C. **Desenvolvimento do sabonete líquido contendo extrato etanólico bruto das flores de Sambucus nigra L.** 2021. 49 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2021.

BASSIRI-JAHROMI, S.; KATIRAEI, F.; HAJIMAHMOODI, M.; MOSTAFAVI, E.; TALEBI, M.; POURSHAFIE, M. R. *In vitro* antifungal activity of various persian cultivars of *Punica granatum* L. extracts against *Candida* species. **Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products**, v. 10, n. 3, p. e19754, 2015.

BATISTUZZO, J. A. O.; ITAYA, M.; ETO, U. **Formulário médico farmacêutico**. 2ª ed. São Paulo: Tecnopress. 2002.

BERNARDI, G. A.; COSTA, T. C. M. Avaliação da atividade antimicrobiana do álcool 70% em superfícies contaminadas. **Journal of Infection Control**, v. 6, n. 4, 2017.

BEZERRA, P. X.; SOUZA, J. B. P.; CARMO, E. S. LUIS, J. A. S. Avaliação da rotulagem e parâmetros de qualidade de sabonetes íntimos. **Revista Brasileira de Ciências em Saúde**, v. 20, n. 1, p. 51-60, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa – IN N° 153, de 13 de maio de 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC N° 59, de 17 de dezembro de 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC N° 67, de 8 de outubro de 2007a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Segurança do paciente em serviços de saúde: limpeza e desinfecção de superfícies. Brasília: Anvisa, 2012.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**: Métodos gerais. 6. ed. Brasília: ANVISA. 2019.



BRASIL. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília: ANVISA. 2004.

BRASIL. **Guia de controle de qualidade de produtos: uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos**. Brasília: ANVISA. 2007b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar. Processamento de Artigos e Superfícies em Estabelecimentos de Saúde. 2. ed. Brasília, 1994. 50 p.

BRITO, S. B. P.; BRAGA, I. O.; CUNHA, C. C.; PALÁCIO, M. A. V.; TAKENAMI, I. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 8, n. 2, p. 54-63, 2020.

BRUNETTI, F. **Mecânica dos fluidos**. 2. Ed. São Paulo: Pearson, 2008. 431 p.

CARLI, L. E.; CAMPOS, J. R.; COTA, L. O. M. Efeitos terapêuticos do uso de produtos derivados da romã (*Punica granatum*) como coadjuvante no tratamento das doenças periodontais: uma revisão de literatura. **Revista Periodontia**, v. 28, n. 2, p. 32-42, 2018.

COISSI, L. M.; TOMITÃO, M. L.; TUMITAN, A. R. P. Atividade antimicrobiana de sabonetes antissépticos. **Cosmetics & Toiletries**, v. 32, p. 38-44, 2020.

DANCER, S. J. The role of environmental cleaning in the control of hospital-acquired infection. **Journal of Hospital Infection**, v. 73, n. 4, p. 378-385, 2009.

DOMINGUES, J. J.; OLIVEIRA, L. T. A.; COSTA, M. D. M. A.; SILVA, L. A. M.; NASCIMENTO, F.; DIETRICH, L. Uso de fitoterápicos e demais componentes vegetais e minerais na fabricação de produtos odontológicos naturais: revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e57610313678, 2021.

FILHA, A. M. B. B.; COSTA, V. G.; BIZZO, H. R. Avaliação da qualidade de detergentes a partir do volume de espuma formado. **Química Nova na Escola**, n. 9, 1999.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. São Paulo: Pharmabooks. 2010

FREITAS, L. A. de.; COSTA, A. S.; AGOSTINHO, A. A. M.; COSTA, L. C. S. da; AVELINO, C. C. V.; GOYATÁ, S. L. T. Eficácia do hipoclorito de sódio e do álcool 70% na desinfecção de superfícies: revisão integrativa. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 18, n. 2, p. e44904, 2019.

FURLAN, M. C. R.; FERREIRA, A. M.; RIGOTTI, M. A.; GUERRA, O. G.; FROTA, O. P.; SOUSA, A. F. L. de.; ANDRADE, D. de. Correlação entre métodos de monitoramento de limpeza e desinfecção de superfícies ambulatoriais. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 32, n. 3, p. 282-289, 2019.

HERNANDES, S. E. D.; MELLO, A. C.; SANT'ANA, J. J.; SOARES, V. S.; CASSIOLATO, V.; GARCIA, L. B.; CARDOSO, C. L. The effectiveness of alcohol gel and other hand-cleansing agents against important nosocomial pathogens. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, n. 1-2, p. 33-39, 2004.

HUSLAGE, K.; RUTALA, W. A.; SICKBERT-BENNETT, E.; WEBER, D. J. A quantitative approach to defining high-touch surfaces in hospitals. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 31, n. 8, p. 850-853, 2010.

IHA, S. M.; MIGLIATO, K. F.; VELLOSA, J. C. R.; SACRAMENTO, L. V. S.; PIETRO, R. C. L. R.; ISAAC, V. L. B.; BRUNETTI, I. L.; CORRÊA, M. A.; SALGADO, H. R. N. Estudo fitoquímico de goiaba (*Psidium gua-*



java L.) com potencial antioxidante para o desenvolvimento de formulação fitocosmética. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 387-393, 2008.

JÚNIOR, E. S. O. **Produção e testes de propriedades físico-químicas para determinação e controle de qualidade de um novo detergente a ser implantado no mercado**. 2018. 52 f. Monografia (Graduação em Engenharia Química) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018.

JÚNIOR, F. V.; MACIEL, A. A. M.; LINARD, C. F. B. M.; CHAVES, R. C. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de uma formulação de sabonete líquido facial à base de extrato de romã (*Punica granatum* L.). **Research, Society and Development**, v. 11, n. 17, p. e72111738435, 2022.

KO, K.; DADMOHAMMADI, Y.; ABBASPOURRAD, A. Nutritional and bioactive components of pomegranate waste used in food and cosmetic applications: A Review. **Foods**, v. 10, n. 3, p. 657, 2021.

KUHN, C. R.; TORALLES, R. P.; MACHADO, M.; FANKA, L. S.; MEIRELES, T. P. Contaminação microbiana em consultórios odontológicos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 24, n. 4, p. 315-324, 2018.

LAVAE, F.; MOTAGHI, D.; JASSBI, A. R.; JAFARIAN, H.; GHASEMI, F.; BADIEE, P. Antifungal effect of the bark and root extracts of *Punica granatum* on oral *Candida* isolates. **Current Medical Mycology**, v. 4, n. 4, p. 20-24, 2018.

LOMPO, P.; HEROES, A.-S.; AGBOBLI, E.; KÜHNE, V.; TINTO, H.; AFFOLABI, D.; JACOBS, J. Bacterial contamination of antiseptics, disinfectants and hand hygiene products in healthcare facilities in high-income countries: A scoping review. **Hygiene**, v. 3, n. 2, p. 136-175, 2023.

LOPES, A. C.; MORAES, A.; OLIVEIRA, A. F. R.; GUIMARÃES, B. P.; OLIVEIRA, C. F.; BETIM, F. C. M. MARTINEZ, A. L.; BOBEK, V. B. Análise físico-química comparativa de sabonetes líquidos. **Visão Acadêmica**, v. 19, n. 2, p. 84-89, 2018.

MACHADO, T. B.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. F. R.; LEAL, I. C. R.; SILVA, M. G.; AMARAL, A. C. F.; KUSTER, R. M.; SANTOS, K. R. N. *In vitro* activity of Brazilian medicinal plants naturally occurring naphthoquinones and their analogues, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 21, n. 3, p. 279-284, 2003.

MARTEINSON, S. C.; LAWRENCE, M. J.; TARANU, Z. E.; KOSZIWIKA, K.; TAYLOR, J. J.; GREEN, A.; WINEGARDNER, A. K.; RYTWINSKI, T.; REID, J. L.; DUBETZ, C.; LEBLANC, K.; GALUS, M. D.; COOKE, S. J. Increased use of sanitizers and disinfectants during the COVID-19 pandemic: identification of antimicrobial chemicals and considerations for aquatic environmental contamination. **Environmental Reviews**, v. 31, n. 1, p. 76-94, 2023.

MARTINS, F. W. P.; CASALI, A. K. Atividade antimicrobiana *in vitro* de extratos etanólicos de romã (*Punica granatum* L.) sobre as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 11, p. 22970–22980, 2019.

MICHELIN, D. C.; MORESCHI, P. E.; LIMA, A. C.; NASCIMENTO, G. G. F.; PAGANELLI, M. O.; CHAUD, M. V. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 4, p. 316-320, 2005.

MOREIRA, B. L. S.; RAMOS, L. P. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato glicólico de romã em microrganismos do sítio oral. *In*: SILVA NETO, B. R. (org). **Microbiologia: avanços através dos sé-**



culos e constante atualizações tecnológicas. 2. ed. Ponta Grossa: Atena, 2022. p. 12-18.

MOREIRA, G. M. B.; MATSUMOTO, L. S.; SILVA, R. M. G.; DOMINGUES, P. F.; MELLO-PEIXOTO, E. C. T. Atividade antibacteriana do extrato hidroalcoólico de *Punica granatum* Linn. sobre *Staphylococcus spp.* isolados de leite bovino. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 7, p. 626-632, 2014.

MUSEE, N.; NGWENYA, P.; MOTAUNG, L. K.; MOSHUHLA, K.; NOMNGONGO, P. Occurrence, effects, and ecological risks of chemicals in sanitizers and disinfectants: A review. **Environmental Chemistry and Ecotoxicology**, v. 5, p. 62–78, 2023.

NAZDRAJIC, S.; BRATOVCIC, A. The role of surfactants in liquid soaps and its antimicrobial Properties. **International Journal of Advanced Research**, v. 7, n. 12, p. 501-507, 2019.

OGEDENGBE, T. Development and performance evaluation of a liquid soap production machine for local soap industry in Nigeria. **Journal of Applied Sciences and Environmental Management**, v. 23, n. 6, p. 1119-1125, 2019.

OLIVEIRA, J. P. de.; SILVA, D. C. da.; PEREIRA, J. G. Contaminação cruzada: Uso de tábuas de corte na manipulação de alimentos no ambiente doméstico. **Pubvet**, v. 17, n. 04, p. 1380, 2023.

OLIVEIRA, M. A.; FARIA, M. B.; ANDRADE, W. M.; FERNANDES, C. K. C. Avaliação da estabilidade e atividade antifúngica de formulações de xampu anticaspa contendo piritionato de zinco e a influência da adição de extratos vegetais. **Revista Faculdade Montes Belos**, v. 6, n. 1, p. 1-21, 2013.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Guia de produção local: formulações de gel antisséptico recomendadas pela OMS**, 2020.

PAULA, G. A.; COSTA, N. N.; SILVA, T. M.; BASTOS, K. A.; IGNACCHITI, M. D. C.; SEVERI, J. A.; ORÉFICE, R. L.; CARREIRA, L. G.; VILLANOVA, J. C. O.; RESENDE, J. A. Polymeric film containing pomegranate peel extract as a promising tool for the treatment of candidiasis. **Natural Product Research**, v. 37, n. 4, p. 603-607, 2022.

PAULO, F. S. **Avaliação da estabilidade físico-química do sabonete líquido produzido na farmácia escola**. 2022. 28 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade de Uberaba, Uberaba, 2022.

PIRES, V. R.; PIRES, F. A. R.; LOPES, E. M. S.; AGUIAR, V. G.; CAVALCANTE, O. S. S.; OLIVEIRA, E. S.; DOURADO, R. C. M.; MORAIS, A. C. L. N. Desenvolvimento de um sabonete líquido a partir do extrato da casca do fruto da pitomba (*Talisia esculenta*). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e325101522791, 2021.

PITTET, D.; ALLEGRANZI, B.; SAX, H.; DHARAN, S.; PESSOA-SILVA, C. L.; DONALDSON, L.; BOYCE, J. M.; WHO Global Patient Safety Challenge, World Alliance for Patient Safety. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 10, p. 641-652, 2006. Disponível em: 10.1016/S1473-3099(06)70600-4

PLIPAT, N.; SPICKNALL, I. H.; KOOPMAN, J. S.; EISENBERG, J. N. The dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* exposure in a hospital model and the potential for environmental intervention. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 595, 2013.

ROSA, A.; SIMONE, C. **Sabonete medicinal de Curcuma longa Linn: uma proposta para agregar na terapêutica da psoríase**. 2022. 15f. Monografia (Graduação em Farmácia) – UniSociesc, Jaraguá do



Sul, 2022.

REBELLO, T. **Guia de produtos cosméticos**. São Paulo: SENAC. 2019.

SAAVEDRA, P. A. E.; SOARES, L. S. da S.; RIVAS, M. U.; GALATO, D. O isolamento social para prevenção da Covid-19 pode aumentar o risco de queimaduras no domicílio. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 30, n. 4, p. 638-642, 2022.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 4. ed. São Paulo: Ates Médicas, 2001.

SIQUEIRA, A. M. O.; KHECHEKHOUCHE, A.; CAMPOS, J. C. C.; SILVA, G. S.; CRUZ, M. L. Application of Stokes' law: a didactic experiment in Transport Phenomena. **The Journal of Engineering and Exact Sciences**, v. 8, n. 5, 2022.

SEQUINEL, R.; LENZ, G. F.; SILVA, F. J. L. B.; SILVA, F. R. Soluções a base de álcool para higienização das mãos e superfícies na prevenção da covid-19: compêndio informativo sob o ponto de vista da química envolvida. **Química Nova**, v. 43, n. 5, p. 679-684, 2020.

SILVA, R. N.; CAVALCANTE, H. L. Planejamento experimental aplicado ao desenvolvimento de sabonete líquido utilizando extratos de andiroba e mulateiro. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. e302111335474, 2022.

SILVA, T. M. **Desenvolvimento farmacotécnico e atividade antimicrobiana e antioxidante de gel de carbômero contendo extrato de casca de Punica granatum para uso em lesões cutâneas em cães**. 2021. 94 f. Dissertação (Mestrado Ciências Veterinárias) Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Alegre, 2021.

SILVA, T. M., BOLZAN, T. C. A., ZANINI, M. S., ALENCAR, T., RODRIGUES, W. D., BASTOS, K. A., SEVERI, J. A., RESENDE, J. A., & VILLANOVA, J. C. O. Development and evaluation of a novel oral mucoadhesive ointment containing pomegranate peel extract as an adjuvant for oral hygiene of dogs. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 37, n. 3, p. 133-140, 2020.

SOUZA, J. B. P.; NÓBREGA, R. S. Avaliação de parâmetros físico-químicos e eficácia de formulações comerciais de xampus de cetozonazol. **Revista Saúde e Ciência Online**, v. 7, n. 1, p. 45-64, 2018.

SOUZA, R. C. V.; PEREIRA, V. F.; MENESES, E. C.; TESCAROLLO, I. L. Sabonete vegetal: desenvolvimento, avaliação da qualidade e aceitabilidade sensorial. **Interface: saúde, meio ambiente e sustentabilidade**, p. 144-154, 2016.

SOUZA, T. M.; MOREIRA, R. R. D.; PIETRO, R. C. L. R.; ISAAC, V. L. B. Avaliação da atividade anti-séptica de extrato seco de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville e de preparação cosmética contendo este extrato. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 71-75, 2007.

SPRUCE, L.; WOOD, A. Back to basics: environmental cleaning. **AORN Journal**, v. 100, n. 1, p. 54-64, 2014.

TELES, D. G.; COSTA, M. M. Estudo da ação antimicrobiana conjunta de extratos aquosos de tan-sagem (*Plantago major* L., *Plantaginaceae*) e romã (*Punica granatum* L., *Punicaceae*) e interferência dos mesmos na ação da amoxicilina in vitro. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, p.



323-328, 2014.

TRINDADE, M.; FONSECA, L.; JUIZ, P. J. L. Atividade antimicrobiana da tintura da casca de romã (*Punica granatum*) sobre cepas de *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*: estudo *in vitro*. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 11, n. 4, p. 49-54, 2009.

TULADHAR, E.; HAZELEGER, W. C.; KOOPMANS, M.; ZWIETERING, M. H.; BEUMER, R. R.; DUIZER, E. Residual viral and bacterial contamination of surfaces after cleaning and disinfection. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 78, n. 21, p. 7769-7775, 2012.

VERTCHENKO, L.; VERTCHENKO, L. Determinação da viscosidade por meio da velocidade terminal: uso da força de arrasto com termo quadrático na velocidade. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 39, n. 4, p. e4304, 2017.



Formulação de gel-creme a base de óleo de camomila (*Matricaria chamomilla* L.) com potencial bioadesivo, oclusivo e antioxidante para aplicação cutânea.

Giovanna Araujo de Moraes Trindade*; Laiene Antunes Alves*; Kamila Gabrieli Dallabrida***; Marcel Henrique Marcondes Sari***; Jéssica Brandão Reolon***; Roberto Pontarolo*,**; Luana Mota Ferreira*,**

*Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, Brasil.

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, Brasil.

***Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava – PR, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: luanamota@ufpr.br

Palavras-chave

Cicatrização
Óleos vegetais
Gomas naturais

Keywords

Healing
Vegetable oils
Natural gums

Resumo: O óleo de camomila (*Matricaria chamomilla* L.) possui propriedades calmantes, anti-inflamatórias e antibacterianas, mostrando-se promissor para acelerar o processo de cicatrização em queimaduras. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi desenvolver géis-creme contendo óleo de camomila e avaliar o potencial bioadesivo e oclusivo, atividade antioxidante e citotoxicidade em ensaio de *Allium cepa*, visando aplicação cutânea das formulações. As formulações foram preparadas por emulsificação, utilizando duas fases, sendo uma oleosa composta por emulsionantes e o óleo de camomila; e uma fase aquosa contendo goma gelana (F1) ou goma carragena (F2) como agente formador de gel. A bioadesão foi conduzida com pele suína como membrana biológica, havendo similaridade entre o potencial bioadesivo das formulações. Para a oclusão *in vitro*, empregou-se o método de perda de água. Ambas apresentaram oclusividade de aproximadamente 30%. A atividade antioxidante avaliou a capacidade de eliminação do radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH). Neste teste houve diferença entre as formulações, onde a F1 apresentou uma atividade de $82,28 \pm 13,04\%$ e a F2 de $61,51 \pm 7,50\%$. O modelo de *Allium cepa* foi empregado para avaliar a citotoxicidade e ambas as formulações reduziram o índice mitótico quando comparado ao controle negativo, sugerindo uma possível toxicidade na concentração testada. Os géis-cremes desenvolvidos neste estudo, utilizando gomas naturais, revelaram-se como plataformas promissoras para a administração cutânea do óleo de camomila. Os resultados da bioadesão, oclusão e atividade antioxidante sugerem que as formulações têm potencial para aplicação em feridas cutâneas, principalmente aquelas causadas por queimaduras, uma vez que poderiam acelerar a recuperação promovendo conforto ao paciente.

Gel-cream formulation based on chamomile oil (*Matricaria chamomilla* L.) with bioadhesive, oclusive and antioxidant potential for specific application

Abstract: Chamomile oil (*Matricaria chamomilla* L.) has calming, anti-inflammatory, and antibacterial properties, promising to accelerate the healing process. Therefore, this study aimed to develop gels-creams containing chamomile oil and evaluate the bioadhesive and oclusive potential, antioxidant activity, and cytotoxicity in an *Allium cepa* assay, aiming for cutaneous application. The formulations were prepared by emulsification, using two phases: an oily phase composed of emulsifiers and chamomile oil and an aqueous phase containing gellan gum (F1) or carrageenan gum (F2) as a gel-forming agent. Bioadhesion was conducted with porcine skin as a biological membrane, with similarities between the formulations. For *in vitro* occlusion, the water loss method was used. Both have oclusivity of approximately 30%. Antioxidant activity evaluated the scavenging capacity of the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical. In this test, there was a difference between the formulations, where F1 showed an activity of $82.28 \pm 13.04\%$ and F2 of $61.51 \pm 7.50\%$. The *Allium cepa* model was used to evaluate cytotoxicity. Both formulations reduced the mitotic index compared to the negative control, suggesting possible toxicity at the concentration tested. The gel-creams developed in this study, using natural gums, proved to be promising platforms for the cutaneous administration of chamomile oil. The results of bioadhesion, occlusion, and antioxidant activity suggest that the formulations have a potential for application to skin wounds, especially those caused by burns, as they could accelerate recovery and promote patient comfort.

Recebido em: 10/11/2023
Aprovação final em: 01/01/2024

Introdução

Queimaduras são um tipo de lesão que pode ser causado pelo contato com agentes físicos, químicos, elétricos e térmicos (sendo o tipo mais decorrente), gerando diferentes graus de perda tecidual (ROCHA, 2009). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que aproximadamente 11 milhões de pessoas sofrem queimaduras a cada ano, e 180 mil delas morrem devido a tais lesões (WHO, 2023; YAKUPU *et al.*, 2022). A depender do grau da queimadura, diferentes partes da pele podem ser lesionadas. Queimaduras de grau I são mais superficiais e agredem a epiderme, causando vermelhidão, inchaço e dor; já as queimaduras de grau II atingem a epiderme e derme, em diferentes profundidades; e por fim, nas queimaduras mais profundas (grau III), ocorre a degradação total da espessura, onde a pele queimada fica seca e dura. Esses fatores podem alterar a efetividade e a toxicidade dos tratamentos tópicos disponíveis (MARKIEWICZ-GOSPODAREK *et al.*, 2022).

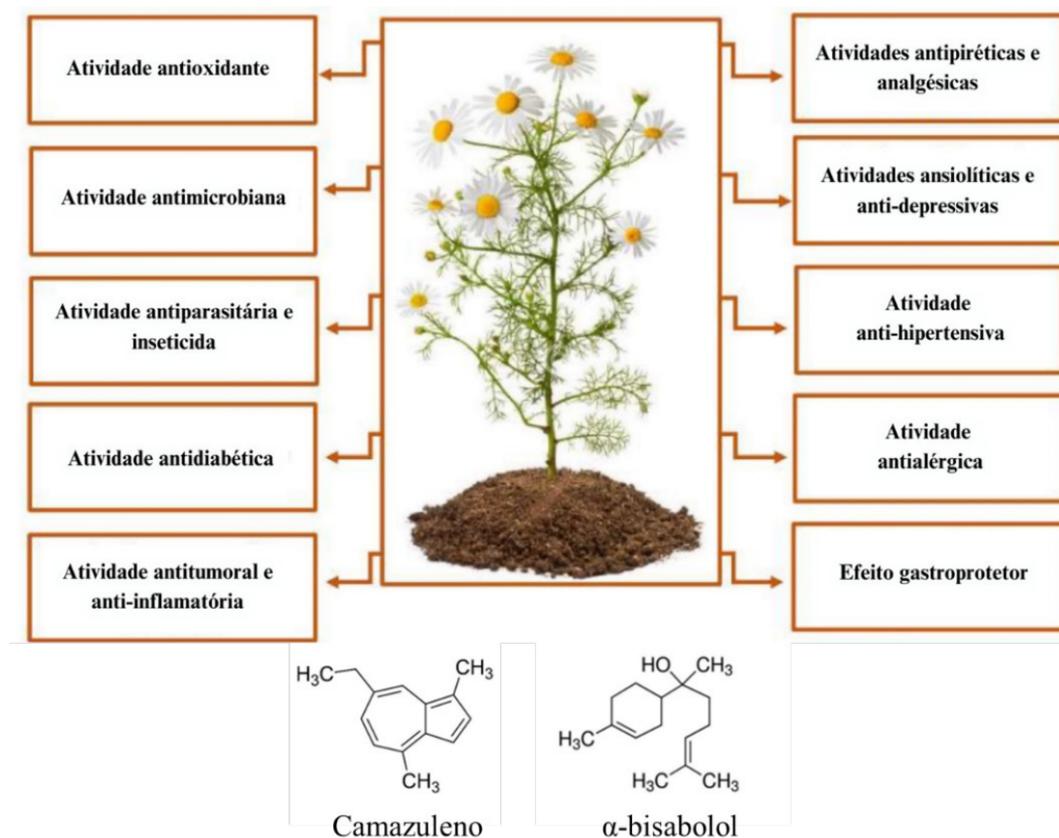
Os tratamentos já existentes para os casos de queimaduras ainda possuem algumas limitações, como aspectos sensoriais e de aplicação, podendo causar desconforto para o paciente; permanência e diminuição ou aumento da penetração de ativos na pele (KIM *et al.*, 2019; MARKIEWICZ-GOSPODAREK *et al.*, 2022). De acordo com o tipo de queimadura e o grau de lesão, os tratamentos podem ser ineficazes ou causar efeitos adversos, devido a uma absorção sistêmica. O uso de ativos naturais têm sido uma alternativa popular por suas propriedades biológicas, entre elas, sua ação antioxidante, anti-inflamatórias e antimicrobianas, que facilitam o processo de recuperação em feridas e queimaduras. Além disso, o uso de materiais de fonte natural apresenta baixo custo, redução de efeitos adversos, melhor acessibilidade e aceitabilidade pelo paciente (REOLON *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2021).

Matricaria chamomilla L., conhecida popularmente como camomila, é uma planta medicinal renomada na medicina tradicional, sendo extensivamente empregada no tratamento de diversas enfermidades, abrangendo desde infecções até condições neuropsiquiátricas, distúrbios respiratórios, gastrointestinais e hepáticos (Figura 1). Além disso, é reconhecida por suas propriedades sedativas, antiespasmódicas, antissépticas e antieméticas. O óleo de camomila, geralmente obtido das flores, possui diversas propriedades terapêuticas para uso tópico, tais como calmante, anti-inflamatórias e antibacterianas, mostrando-se promissor para acelerar o processo de cicatrização (MIHYAOUI *et al.*, 2022; SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010).

A matriz bioativa do óleo de camomila é complexa, podendo conter mais de mais de 120 compostos identificados. Entre eles, destacam-se os terpenóides bisabolol e seus óxidos A e B, o camazuleno e o β -farneseno. Tais compostos bioativos conferem propriedades interessantes ao óleo para aplicação na pele, como redução da irritação cutânea, além de atividade anti-inflamatória, antibacteriana e antifúngica (MIHYAOUI *et al.*, 2022; SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010). Os compostos terpenóides são responsáveis pelas atividades anti-inflamatórias e antioxidantes, e, a depender das propriedades físico-químicas, tais como polaridade, Log P e solubilidade (DAI *et al.*, 2022), além do tipo de plataforma na qual estão associados (BLANCHARD; SAWCHUK; BRODIE, 1978), podem apresentar efeito no local da aplicação ou, até mesmo, penetram as camadas mais profundas da pele.

A aplicação de bioativos através da pele apresenta vantagens significativas devido aos diversos efeitos já relatados na modulação dos processos de cicatrização (BURKE, 2019; LIU *et al.*, 2022). No entanto, alcançar o sucesso na terapia cutânea representa um desafio, principalmente devido à baixa adesão por parte dos pacientes. Diversos fatores contribuem para essa questão, incluindo a escolha do veículo adequado para a formulação. Apesar dos progressos na tecnologia de cosmética e medicamentos, algumas formulações, de acordo com a composição, podem deixar uma textura oleosa após a aplicação, comprometendo a espalhabilidade e a aplicação, tornando-as menos atrativas (ALI *et al.*, 2022). Além disso, alguns sistemas à base de álcool, acarretam falta de hidratação ou ressecamento da pele (MAYBA; GOODERHAM, 2018).

Figura 1 – Propriedades biológicas da *Matricaria chamomilla* L. e estrutura dos principais ativos terpenóides presentes em sua matriz.



Fonte: adaptado de (MIHYAOUI *et al.*, 2022).

Os géis-cremes são sistemas óleo-em-água e surgem como uma modalidade promissora para a administração cutânea de substâncias ativas, principalmente de origem natural (MARQUARDT; SUCKER, 1998; ROSA *et al.*, 2016). Estes produtos possuem baixo teor oleoso e uma maior proporção de constituintes hidrofílicos, facilitando a aplicação e absorção, sem conferir uma sensação oleosa à pele. Tais sistemas são estabilizados por colóides/polímeros hidrofílicos, que podem ter origem sintética ou natural (LIRA *et al.*, 2007). O formulário nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª edição apresenta uma formulação de gel cremoso preparada com poliacrilamida, um polímero de origem sintética (ANVISA, 2012). Porém, substâncias de origem naturais têm sido cada vez mais estudadas no âmbito farmacêutico. Assim, as gomas naturais, como a goma gelana e carragena, surgem como uma alternativa promissora no desenvolvimento de formulações cutâneas (SARI *et al.*, 2023). As gomas apresentam vantagens devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e ausência de toxicidade, e têm sido empregadas em formulações pretendidas para uso cutâneo (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

Diante das potencialidades dos óleos vegetais no tratamento de feridas e das vantagens dos géis-cremes como plataformas de aplicação tópica, esse trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de géis-creme contendo óleo de camomila e a avaliação de seu potencial bioadesivo, oclusão, atividade antioxidante, e citotoxicidade, visando a aplicação cutânea em queimaduras.

Metodologia Materiais

As gomas utilizadas no estudo, goma gelana *low acil* e goma carragena-*kappa*, foram gentilmente cedidas pela indústria CPKelco Brasil. O álcool cetosteárico e o álcool cetosteárico etoxilado foram adquiridos da Delaware (Porto Alegre, Brasil). O óleo de camomila utilizado é distribuído pela Distriol Comércio de Insumos Ltda, e foi adquirido na Engenharia das Essências Ltda (São Paulo, Brasil), assim como a vitamina E e o Nipaguard®. O EDTA Sal Dissódico Dihidratado P.A foi adquirido da Neon (São Paulo, Brasil) e o propileno glicol P.A pertence a marca VETEC (Rio de Janeiro, Brasil).

Preparo das formulações

As formulações foram desenvolvidas pela fusão de duas fases, sendo uma fase oleosa e outra aquosa. A constituição quali-quantitativa das formulações está descrita na Tabela 1. Após a pesagem de cada componente, tanto a fase aquosa quanto a oleosa foram aquecidas até 70°C. Após total solubilização dos constituintes, a fase aquosa foi vertida lentamente sob a fase oleosa com agitação constante até atingir a temperatura ambiente, formando um sistema óleo-em-água. Na sequência foram adicionados o Nipaguard® e o óleo de camomila. Por fim, o gel-creme foi armazenado em uma embalagem plástica, à temperatura ambiente. A formulação preparada com goma gelana foi denominada de F1 e a com goma carragena de F2.

Tabela 1 – Composição quali-quantitativa das formulações desenvolvidas.

Fases	Componentes	Concentração (%)
Fase oleosa	Álcool Cetosteárico etoxilado	3,0
	Álcool Cetosteárico	5,0
	Óleo de Camomila	3,0
	Vitamina E	0,2
	Goma (gelana – F1 ou carragena – F2)	0,5
Fase aquosa	EDTA	0,1
	Propilenoglicol	5,0
	Nipaguard®	0,3
	Água q.s.p	100

* Nipaguard®: mistura de ácido benzoico, caprilato de sorbitano e propanediol.

Fonte: Autores, 2023.

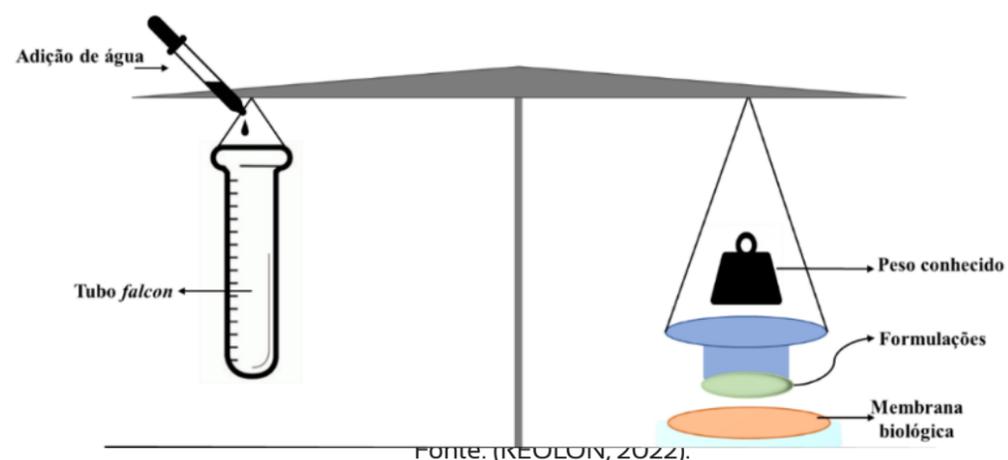
Potencial bioadesivo

A força bioadesiva dos géis-cremes foi determinada utilizando a pele de orelha suína como membrana biológica, a partir da técnica de medição da força de destacamento, conforme ilustrado na Figura 2 (OSMARI *et al.*, 2020), com algumas modificações. Inicialmente, a pele foi cortada em pedaços com aproximadamente 4 cm de diâmetro e fixada na placa de vidro. Em seguida, adicionou-se 0,8 g da formulação em um suporte superior, o qual foi então colocado em contato com a membrana biológica durante 1 minuto, sendo aplicado uma força de 1 N. Após esse período, foi adicionado água destilada em um recipiente no lado oposto, até que ocorresse a separação entre o tecido e o gel-creme. A quantidade de água adicionada foi medida em uma proveta para determinação do volume necessário para o destacamento. A força bioadesiva foi determinada utilizando a Equação 1. Como controle positivo, utilizou-se um gel de Carbopol® 940 0,5% (p/v), considerando que este polímero apresenta potencial bioadesivo conhecido (GÖKÇE *et al.*, 2022; MERG *et al.*, 2023).

$$\text{Equação 1: Força bioadesiva} = \frac{(m \cdot g)}{A}$$

Onde: *m* corresponde a quantidade de água necessária para a separação, *g* à aceleração da gravidade (980 cm/s²) e *A* é a área de contato (3,14 cm²).

Figura 2 - Ilustração da técnica para avaliar o potencial bioadesivo.



Oclusão

O potencial oclusivo visou determinar a perda de água *in vitro*, conforme Marchiori e colaboradores (2023) (MARCHIORI *et al.*, 2023). Para a realização do teste, foram adicionados 50 mL de água em um béquer, o qual em seguida foi coberto por um papel filtro de celulose fixado com elástico. Depois disso, 200 mg de formulação foram espalhados de forma uniforme na superfície do papel filtro. Para um controle negativo, utilizou-se um béquer igualmente preparado, porém sem adicionar a formulação sobre o papel filtro. E para o controle positivo, utilizou-se a vaselina sólida no lugar da formulação. Depois do preparo, todos os béqueres foram pesados para determinar o peso inicial e, em seguida, incubados em estufa à 37°C. Após 24h de incubação, os béqueres foram pesados novamente para determinar a quantidade de água evaporada, por meio da equação abaixo (Equação 2):

$$\text{Equação 2: } F = [(A-B) / A] \times 100$$

Onde:

A = quantidade de água perdida pela amostra controle;

B = quantidade de água perdida pela amostra contendo a formulação.

Atividade antioxidante

A determinação do potencial antioxidante dos géis-cremes foi realizada a partir da avaliação da capacidade de eliminação do radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) (ATHIKOMKULCHAI *et al.*, 2020). Para isso, inicialmente foi preparado uma solução estoque de DPPH 5,05 mM em etanol, a qual foi armazenada em congelador, e no momento da realização dos ensaios, a solução estoque foi então diluída, atingindo a concentração de DPPH 50 µM, a partir da adição de 50 µL da solução estoque de DPPH em 4950 µL de etanol. Para a realização do teste, pesou-se 1 g de cada gel-creme e adicionou-se 1,5 mL de etanol absoluto, sendo esta dispersão posteriormente submetida a 5 minutos de agitação contínua em vórtex, seguida de 10 minutos de banho ultrassônico e 20 minutos de centrifugação a 3000 rpm. Após esse processo, uma alíquota de 500 µL do sobrenadante foi retirada e misturada com 500 µL de DPPH (radical) ou 500 µL de etanol (branco), sendo incubada em temperatura ambiente e ao abrigo de luz, durante 30 minutos. Em seguida, foi realizada a leitura das amostras em um espectrofotômetro UV-VIS, no comprimento de onda de 517 nm. A atividade antioxidante foi calculada de acordo com a equação 3.

$$\text{Equação 3: } AS\% = 100 - \frac{(ABA - ABB) \times 100}{ABC}$$

Onde: AS% é a atividade sequestrante em porcentagem, ABA é a absorbância da amostra incubada com DPPH, ABB é a absorbância do branco e ABC é a absorbância do controle negativo.

Avaliação preliminar da citotoxicidade em ensaio de *Allium cepa*

O ensaio de citotoxicidade em células meristemáticas de *Allium cepa* foi conduzido conforme descrito por Marchiori e colaboradores (2010) (MARCHIORI *et al.*, 2010) e Osmari e colaboradores (2023) (OSMARI *et al.*, 2023). O processo de enraizamento das cebolas foi estimulado pela perfuração em sua extremidade inferior, utilizando palitos de madeira, com posterior repouso em água destilada durante 72 horas. Após o período, a água foi substituída pelos tratamentos, e os bulbos foram expostos por mais 24 horas. Os tratamentos consistiram em uma dispersão aquosa dos géis-creme a uma concentração de 600 µg/mL e como controle negativo utilizou-se água destilada. Após 24 horas de tratamento, os bulbos foram fixados em etanol:ácido acético 3:1 (v/v) por 24 horas e, em seguida, armazenados em etanol 70% (v/v) refrigerado (4 ± 2 °C) até a análise.

Para realizar confecção das lâminas, a região meristemática foi cortada delicadamente e submetida à hidrólise com HCl 0,2 M por 5 minutos. Após retirou-se o excesso de HCl e as raízes foram maceradas e coradas com orceína acética 2% (p/v). Para cada cebola foram preparadas duas lâminas, as quais foram analisadas em microscópio óptico (aumento de 40x, OLYMPUS CX23), observando-se o número de células em interfase, prófase, metáfase, anáfase e telófase, realizando a contagem com o auxílio de um contador de células diferencial (EVLAB, EV:05). Para cada grupo, foram contadas 1500 - 2000 células e então o índice mitótico (IM%) foi calculado e expresso em porcentagem, conforme a equações 4 (OSMARI *et al.*, 2023):

$$\text{Equação 4: } IM(\%) = \frac{\text{Número de células em mitose}}{\text{Número total de células observadas}} \times 100\%$$

Análise estatística

Os dados foram obtidos em triplicata e expressos em média ± desvio padrão. A análise estatística foi realizada através de teste *t* de Student e análise de variância (ANOVA) de uma via seguido de pós-teste de Tukey, utilizando programa estatístico GraphPad Prism® versão 8. Os valores de *p*<0,05 foram considerados significativos.

Resultados e Discussões

Diante das propriedades promissoras do óleo de camomila, este trabalho objetivou o desenvolvimento de uma plataforma tecnológica para veicular a administração deste ativo na pele, visando sua aplicação em ferimentos causados por queimaduras. Para isso, foram preparados géis-cremes à base de gomas naturais, as quais têm chamado atenção por serem considerados excipientes multifuncionais, ou seja, desempenham diferentes funções dentro da mesma formulação, dentre as quais destacam-se a capacidade espessante, estabilizante e de formação de filme após a aplicação sobre a pele (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022). Após o preparo, as formulações apresentaram coloração levemente amarelada e odor característico do óleo de camomila, além de aspecto homogêneo e brilhoso, sem presença de separação de fase ou grumos, sugerindo uma adequada incorporação do óleo no gel-creme (Figura 3). Além disso, devido à presença das propriedades de gel conferidas pelas gomas, as formulações se destacam pelos seus aspectos sensoriais agradáveis, que estão relacionados ao seu caráter aquoso, que também é capaz de promover a hidratação da pele sem causar sensações oleosas, além de fácil remoção com água (FERREIRA *et al.*, 2020).

Figura 3 – Aspecto macroscópico das formulações.



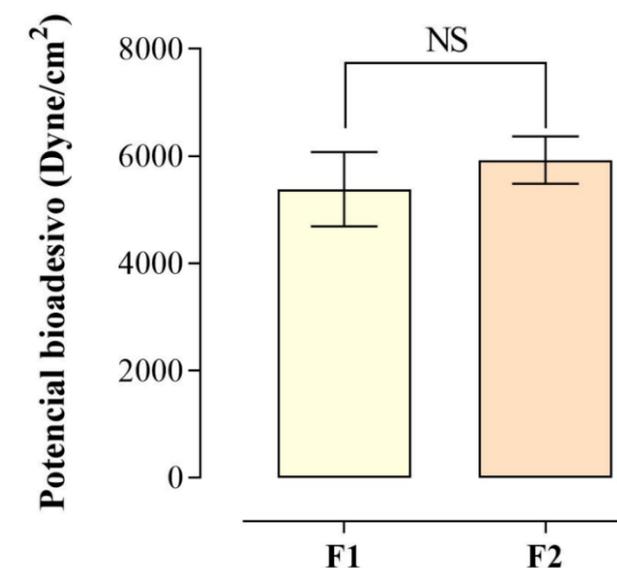
F1 – formulação com goma gelana; F2 – formulação com goma carragena.

Potencial bioadesivo

A bioadesão é um processo que envolve a capacidade de materiais ou substâncias aderirem de forma segura e eficaz à pele danificada e promover a cura, proteção e recuperação do tecido lesionado (SARI *et al.*, 2023). Essa abordagem ajuda a melhorar a adesão da formulação à superfície da pele, garantindo que ela permaneça no local desejado durante o processo de cicatrização. A pele queimada apresenta desafios específicos, como perda de integridade da barreira cutânea, risco de infecção e necessidade de um ambiente propício à regeneração celular (MARKIEWICZ-GOSPODAREK *et al.*, 2022). Além disso, queimaduras cutâneas costumam ser lesões dolorosas o que pode dificultar os processos de aplicação e remoção de formulações sobre o tecido (KIM *et al.*, 2019). Assim, a bioadesividade de materiais que serão aplicados em pele com queimaduras deve ser tratada com cautela. Se por um lado, a aderência controlada de uma preparação à superfície da lesão torna-se fundamental para evitar contaminações indesejadas e permitir um maior contato da substância ativa com o leito da lesão; por outro, a preparação precisa ser projetada para não aderir excessivamente na pele, reconhecendo a sensibilidade das queimaduras, e objetivando evitar o desconforto do paciente durante o processo de remoção da formulação (MARKIEWICZ-GOSPODAREK *et al.*, 2022; PAGANO *et al.*, 2019; SARI *et al.*, 2023).

As formulações desenvolvidas apresentaram potencial bioadesivo de 5384 ± 692 Dyne/cm² e 5930 ± 441 Dyne/cm², respectivamente para F1 e F2, como demonstrado na Figura 4. Não houve diferença significativa entre as formulações ($p > 0,05$, teste *t* de Student), sugerindo que independente da presença do óleo, as gomas têm potencial bioadesivo semelhante. Um controle positivo utilizando gel de Carbopol® foi conduzido para fins comparativos, o qual apresentou valores superiores de bioadesão quando comparado aos géis-creme desenvolvidos (24422 ± 392 Dyne/cm²) ($p < 0,05$, ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey). Neste sentido, as formulações preparadas neste estudo evidenciam um poder bioadesivo que pode indicar um maior conforto para a aplicação em queimaduras, visto que isso resulta em uma maior facilidade de remoção destas preparações do leito da lesão, sem necessariamente gerar estímulos dolorosos para o paciente (KIM *et al.*, 2019; PAGANO *et al.*, 2019).

Figura 4 - Potencial bioadesivo dos géis-cremes desenvolvidos.



NS – não significativo; F1 – formulação com goma gelana; F2 – formulação com goma carragena.

Existem diferentes mecanismos de bioadesão, a depender do grau de interação da superfície biológica (pele, mucosa) com um material por um determinado tempo. Diferentes fatores podem favorecer a adesão biológica, tais como a morfologia da superfície, as interações químicas e fisiológicas e fatores de interações físico-mecânicas. As teorias mais usuais para explicar os mecanismos de interação entre o tecido e o material são: adsorção, molhabilidade, eletrônica e difusão (ASATI; JAIN; CHOUBEY, 2019). Na adsorção, a adesão é o resultado de ligações primárias e secundárias entre o polímero e o tecido. Essas interações exigem menor energia para serem rompidas, e são a forma mais proeminente de interação de superfícies em processos de adesão. Segundo Merg e colaboradores, as características estruturais das gomas, como alto peso molecular e presença de grupos carbonila, poderiam contribuir para a interação com a pele. Neste estudo, foi observada uma relação concentração dependente para a bioadesão da formulação testada (hidrogel de goma alfarroba), indicando que uma maior quantidade de polímero na superfície biológica levaria a um maior número de unidades de cadeias poliméricas disponíveis para interagir com o tecido por forças de Van der Waals e ligações de hidrogênio, fortalecendo a adesão e contribuindo para reter a formulação no local escolhido (MERG *et al.*, 2023). Em nosso estudo, as formulações com as gomas foram menos bioadesivas do que o controle positivo com o Carbopol®, o que poderia ser explicado pela concentração da goma utilizada, bem como, devido ao polissacarídeo estar sendo utilizado também como agente estabilizante, ficando menos disponível para interagir com a pele. Essa hipótese precisaria ser confirmada com estudos adicionais.

Oclusão

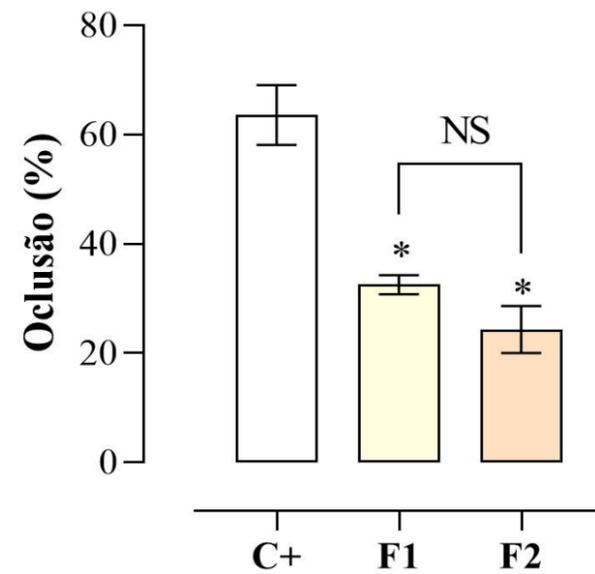
No teste de oclusão (Figura 5), a F1 apresentou um poder oclusivo de $28,77 \pm 4,35\%$ e a F2 de $28,55 \pm 3,57\%$ ($p > 0,05$), sendo resultados próximos, o que aponta que ambas as formulações proporcionariam uma hidratação passiva, o que estimula a restauração da pele sem obstruir os poros. No trabalho de Marchiori e colaboradores, foram encontrados valores de oclusão em torno de 20% para hidrogéis de goma gelana (MARCHIORI *et al.*, 2023), sugerindo que o óleo de camomila pode contribuir para o potencial oclusivo da formulação.

Formulações com capacidade oclusiva podem contribuir no processo de cicatrização, uma vez que contribuem com a hidratação e regeneração da pele, além de aprimorar a permeação de ativos



(REOLON *et al.*, 2023). Entretanto, a oclusão excessiva, implica na formação de uma barreira física que retém a umidade e pode ter impactos negativos na ventilação e troca de gases, comprometendo a respiração da pele, que é importante para o processo de cicatrização. Além disso, a umidade excessiva e a falta de ventilação podem criar um ambiente propício para o crescimento bacteriano. Isso aumenta o risco de infecções, o que é particularmente prejudicial em áreas já comprometidas pela queimadura (SARI *et al.*, 2023). Portanto, ao escolher formulações adequadas para o tratamento de queimaduras, é crucial buscar um equilíbrio, evitando oclusividade excessiva para garantir uma cicatrização eficaz, prevenir infecções e manter condições adequadas para o processo de regeneração da pele.

Figura 5 - Potencial de oclusão.



*significa diferença significativa com o controle positivo ($p < 0,05$, ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey); NS – não significativo. C+ - controle positivo; F1 – formulação com goma gelana; F2 – formulação com goma carragena.

Atividade antioxidante

O método utilizado para analisar diretamente a capacidade antioxidante *in vitro* envolveu a avaliação da capacidade de neutralização do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazila, conhecido como DPPH. Esse teste possibilita a determinação da porcentagem de atividade antioxidante, indicando a quantidade de DPPH consumida pelo antioxidante, ou a capacidade de neutralização de radicais livres, bem como a porcentagem de DPPH remanescente no meio reacional (ATHIKOMKULCHAI *et al.*, 2020).

Na determinação de potencial antioxidante, a F1 apresentou uma atividade de $82,28 \pm 13,04\%$ e a F2 de $61,51 \pm 7,50\%$ sendo consideravelmente menor se comparado com a F1 ($p < 0,05$, teste t de Student). Tal diferença pode ser justificada devido ao tipo de goma, uma vez que as gomas podem ter atividade antioxidante (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022). Um dos indicativos de atividade oxidante das gomas é a presença dos oligômeros em sua estrutura. Assim, a goma gelana apresenta maior número de oligômeros em sua composição, o que poderia explicar a maior atividade antioxidante observada para a F1 (BAAWAD *et al.*, 2021).

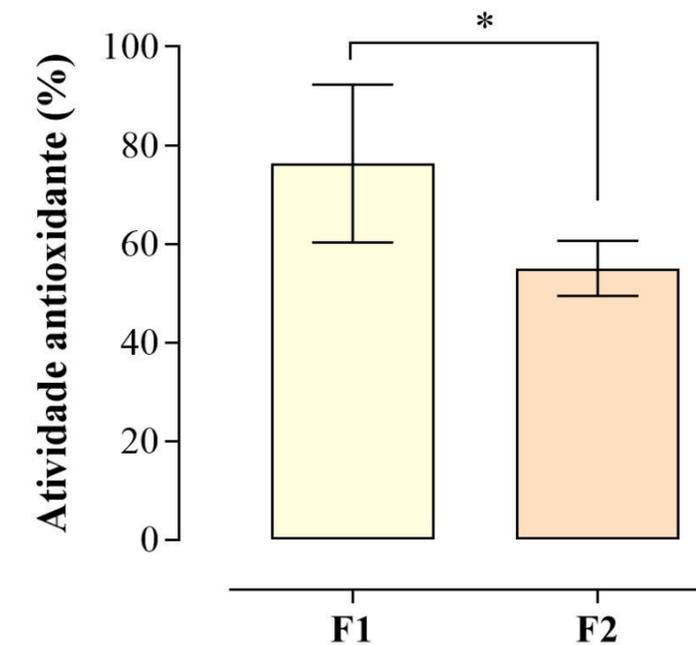
As células de defesa liberam espécies reativas ao longo de toda a fase inflamatória do processo de cicatrização de feridas, visando proteger o tecido contra microrganismos e impulsionar a formação de novos vasos sanguíneos. Apesar das funções benéficas, o acúmulo de espécies reativas pode gerar um desequilíbrio no estado oxidativo, favorecendo a oxidação de macromoléculas e causando



danos às estruturas celulares (SARI *et al.*, 2023). Esse cenário prejudica, conseqüentemente, o processo de cicatrização das feridas. Dessa forma, substâncias com ação antioxidante podem ter papel importante no processo de cura de feridas.

A presença de camazuleno e β -farneseno na composição do óleo de camomila, conferem propriedades antioxidantes ao óleo, e podem modular o estado de oxidação do tecido cutâneo (MIHYAOUI *et al.*, 2022; REOLON *et al.*, 2023; SRIVASTAVA; SHANKAR; GUPTA, 2010). Diante disso, a atividade antioxidante das formulações desenvolvidas, principalmente da F1, pode contribuir para a manutenção do equilíbrio do estado oxidativo e assim promover a aceleração do processo de cicatrização.

Figura 6 - Atividade antioxidante utilizando radical DPPH.



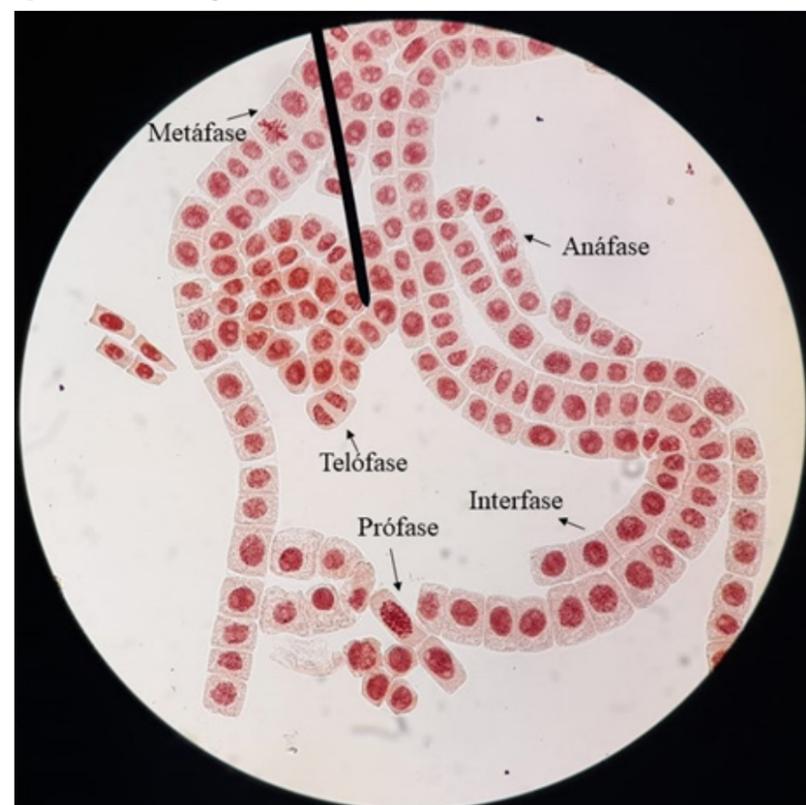
*significa diferença significativa com o controle positivo ($p < 0,05$, ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey). F1 – formulação com goma gelana; F2 – formulação com goma carragena.

Avaliação preliminar da citotoxicidade em ensaio de *Allium cepa*

O emprego de *Allium cepa* como modelo na avaliação toxicológica de formulações tem se destacado, e alguns estudos já documentaram uma correlação entre os danos observados em células meristemáticas desse modelo e as células humanas (GHOSH *et al.*, 2016; MARCHIORI *et al.*, 2010; OSMARI *et al.*, 2023). As vantagens dos testes de toxicidade baseados em plantas incluem alta sensibilidade, relevância ecológica, simplicidade de execução, boa correlação com sistemas animais e baixo custo (ALIAS *et al.*, 2023). Além disso, considerando as questões éticas do uso de modelos animais em testes de toxicidade, os modelos vegetais podem servir como ferramentas bioanalíticas úteis para a triagem inicial da citogenotoxicidade de produtos de cuidados pessoais (NAWALAGE; PATHIRATNE, 2020). O modelo de *Allium cepa* é considerado um bom bioindicador devido ao seu grande tamanho de genoma (> 15.000 Mbp) e baixo número de cromossomos ($2n = 16$) (ARUMUGANATHAN; EARLE, 1991). Essas características permitem fácil análise de diferentes parâmetros, como índice mitótico, micronúcleose e aberrações cromossômicas, além dos cromossomos de *Allium cepa* exibirem semelhanças morfológicas com células de mamíferos (ALIAS *et al.*, 2023; BONCIU *et al.*, 2018; FIRBAS; AMON, 2014). Apesar de escassos, já existem na literatura trabalhos que utilizaram o modelo de *Allium cepa* para avaliar cito e/ou genotoxicidade de formulações de uso tópico (ALIAS *et al.*, 2023; MONDAL; DEBNATH, 2022; UDENGWU; CHUKWUJEKWU, 2008).

A capacidade de substâncias causarem redução nos eventos mitóticos está relacionada à citotoxicidade, indicando uma diminuição nos níveis de divisão celular. Assim, substâncias que reduzam o índice mitótico (IM%) apresentam indicativo de citotoxicidade (BONCIU *et al.*, 2018). As diferentes fases da mitose estão ilustradas na Figura 7.

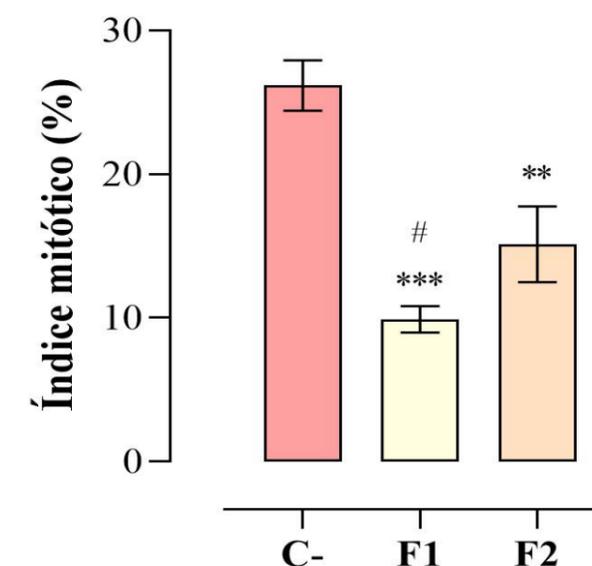
Figura 7 - Ilustração das fases da mitose nas células de *Allium cepa*.



Fonte: Autores, 2023.

A Figura 8 demonstra a avaliação preliminar da citotoxicidade para as formulações desenvolvidas neste estudo. É possível observar que ambas as formulações apresentarem IM% menor que o controle negativo ($p < 0,05$, ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey), indicando possível citotoxicidade. Além disso, a F1 mostrou-se mais tóxica que a F2 ($p < 0,05$, ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey). Isso pode ser explicado pela alta concentração de óleo de camomila testada no estudo (600 $\mu\text{g/mL}$). Este resultado vai ao encontro estudos anteriores que avaliaram a citotoxicidade do óleo de camomila em linhagem de fibroblastos, no qual valores de IC_{50} de aproximadamente 90 $\mu\text{g/mL}$ foram obtidos (GÖGER *et al.*, 2018). A atividade citoprotetora da goma carragena vem sendo demonstrada na literatura quando investigada em linhagens celulares. Neste sentido, a atenuação do efeito de citotoxicidade observado para F2 pode estar relacionado com os efeitos citoprotetores desempenhados por este polissacarídeo (NEAMTU *et al.*, 2022; YUAN *et al.*, 2006). Assim, este achado nos dá indícios preliminares da segurança das formulações desenvolvidas, as quais serão melhor investigadas nesse quesito empregando-se uma curva de concentração de óleo de camomila. Além disso, testes em culturas celulares deverão ser conduzidos para se obter mais dados quanto a segurança dos géis-creme.

Figura 8 - Índice mitótico após avaliação preliminar da citotoxicidade em ensaio de *Allium cepa*.



*significa diferença significativa com o controle negativo; # significa diferença significativa entre F1 e F2 ($p < 0,05$, ANOVA uma via seguido do pós-teste Tukey). C- - controle negativo; F1 - formulação com goma gelatina; F2 - formulação com goma carragena.

Conclusão

Os géis-cremes à base de gomas naturais desenvolvidos neste estudo mostraram-se plataformas vantajosas para veiculação do óleo de camomila para via cutânea. As formulações apresentaram-se significativamente iguais diante do potencial bioadesivo e oclusivo, com resultados interessantes para aplicação em feridas causadas por queimaduras. A formulação F1, preparada com goma gelatina, demonstrou maior atividade antioxidante, entretanto, apresentou maior citotoxicidade na avaliação preliminar no ensaio com *Allium cepa*.

Os resultados apresentados neste estudo, principalmente em relação a atividade antioxidante e os potenciais de bioadesão e oclusão, podem ser promissores para contribuir no processo de cicatrização de feridas cutâneas causadas principalmente por queimaduras, maximizando a adesão do tratamento pelo paciente, causando o mínimo de desconforto na aplicação. Como perspectivas futuras deste trabalho, devem ser consideradas avaliações em relação ao perfil de liberação/permeação, potencial cicatrizante, bem como uma curva de dose no ensaio de citotoxicidade, além de, avaliação em células humanas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a indústria CPKelco pela doação das gomas e a Patrícia Machado pelo auxílio na contagem das lâminas das cebolas.

Referências

ALI, A.; SKEDUNG, L.; BURLEIGH, S.; LAVANT, E.; RINGSTAD, L.; ANDERSON, C. D.; WAHLGREN, M.; ENGBLOM, J. Relationship between sensorial and physical characteristics of topical creams: A comparative study on effects of excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 613, p. 121370, 5 fev. 2022. Acesso em: 28 nov. 2023.

ALIAS, C.; FERETTI, D.; VIOLA, G. V. C.; ZERBINI, I.; BISCEGLIE, F.; PELOSI, G.; ZANI, C.; BUSCHINI, A.; CARCELLI, M.; ROGOLINO, D.; RESTIVO, F. M.; DEGOLA, F. *Allium cepa* tests: A plant-based tool for



the early evaluation of toxicity and genotoxicity of newly synthesized antifungal molecules. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 889, p. 503654, 1 jul. 2023. Acesso em: 28 dez. 2023.

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira - Formulário Nacional**. [s.l.: s.n.].v. 2ª edição.

ARUMUGANATHAN, K.; EARLE, E. D. Nuclear DNA content of some important plant species. **Plant Molecular Biology Reporter**, v. 9, n. 3, p. 208–218, ago. 1991. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF02672069>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

ASATI, S.; JAIN, S.; CHOUBEY, A. Bioadhesive or Mucoadhesive Drug Delivery System: A Potential Alternative to Conventional Therapy. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 9, n. 4- A, p. 858–867, 11 nov. 2019. Disponível em: <<https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/3708>>. Acesso em: 29 dez. 2023.

ATHIKOMKULCHAI, S.; TUNIT, P.; TADTONG, S.; JANTRAWUT, P.; SOMMANO, S. R.; CHITTASUPHO, C. Moringa oleifera Seed Oil Formulation Physical Stability and Chemical Constituents for Enhancing Skin Hydration and Antioxidant Activity. **Cosmetics 2021, Vol. 8, Page 2**, v. 8, n. 1, p. 2, 25 dez. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2079-9284/8/1/2/htm>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

BAAWAD, A.; RICE, C.; HAMIL, T.; MURPHY, K.; PARK, J.; KIM, D. S. Molecular weight effects of low acyl gellan gum on antioxidant capacity and rheological properties. **Journal of food science**, v. 86, n. 10, p. 4275–4287, 1 out. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34435362/>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

BLANCHARD, James.; SAWCHUK, R. J.; BRODIE, B. B. Principles and Perspectives in Drug Bioavailability. p. 334, 21 nov. 1978. Disponível em: <<https://karger.com/books/book/1123/Principles-and-Perspectives-in-Drug>>. Acesso em: 29 dez. 2023.

BONCIU, E.; FIRBAS, P.; FONTANETTI, C. S.; WUSHENG, J.; KARAIMAILOĞLU, M. C.; LIU, D.; MENICUCCI, F.; PESNYA, D. S.; POPESCU, A.; ROMANOVSKY, A. V.; SCHIFF, S.; ŚLUSARCZYK, J.; DE SOUZA, C. P.; SRIVASTAVA, A.; SUTAN, A.; PAPINI, A. An evaluation for the standardization of the Allium cepa test as cytotoxicity and genotoxicity assay. **Caryologia**, v. 71, n. 3, p. 191–209, 3 jul. 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00087114.2018.1503496>>. Acesso em: 29 nov. 2023.

BURKE, K. E. Protection From Environmental Skin Damage With Topical Antioxidants. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 105, n. 1, p. 36–38, 1 jan. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238971/>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

DAI, Y. L.; LI, Y.; WANG, Q.; NIU, F. J.; LI, K. W.; WANG, Y. Y.; WANG, J.; ZHOU, C. Z.; GAO, L. N. Chamomile: A Review of Its Traditional Uses, Chemical Constituents, Pharmacological Activities and Quality Control Studies. **Molecules 2023, Vol. 28, Page 133**, v. 28, n. 1, p. 133, 23 dez. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/28/1/133/htm>>. Acesso em: 29 dez. 2023.

FERREIRA, L. M.; SARI, M. H. M.; AZAMBUJA, J. H.; DA SILVEIRA, E. F.; CERVI, V. F.; MARCHIORI, M. C. L.; MARIA-ENGLER, S. S.; WINK, M. R.; AZEVEDO, J. G.; NOGUEIRA, C. W.; BRAGANHOL, E.; CRUZ, L. Xanthan gum-based hydrogel containing nanocapsules for cutaneous diphenyl diselenide delivery in melanoma therapy. **Investigational new drugs**, v. 38, n. 3, p. 662–674, 1 jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264068/>>. Acesso em: 23 nov. 2023.



FIRBAS, P.; AMON, T. Chromosome damage studies in the onion plant Allium cepa L. **Caryologia**, v. 67, n. 1, p. 25–35, 2014. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00087114.2014.891696>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

GHOSH, M.; JANA, A.; SINHA, S.; JOTHIRAMAJAYAM, M.; NAG, A.; CHAKRABORTY, A.; MUKHERJEE, A.; MUKHERJEE, A. Effects of ZnO nanoparticles in plants: Cytotoxicity, genotoxicity, deregulation of antioxidant defenses, and cell-cycle arrest. **Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis**, v. 807, p. 25–32, 1 set. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542712/>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

GÖGER, G.; DEMIRCI, B.; ILGIN, S.; DEMIRCI, F. Antimicrobial and toxicity profiles evaluation of the Chamomile (Matricaria recutita L.) essential oil combination with standard antimicrobial agents. **Industrial Crops and Products**, v. 120, p. 279–285, 15 set. 2018. . Acesso em: 29 nov. 2023.

GÖKÇE, G.; YAPRAK KARAVANA, S.; ALPER BAĞRIYANIK, H.; PEKÇETİN, Ç.; ALĞIN YAPAR, E.; AYBAR TURAL, G.; HOMAN GÖKÇE, E.; BIOL, T. J.; GÖKÇE, G.; YAPRAK KARAVANA, S.; BAĞRIYANIK, A.; PEKÇETİN, Ç.; ALGIN YAPAR, E.; HOMAN GÖKÇE, E. Design and in vitro, in vivo evaluation of antioxidant bioadhesive gels for burn treatment. **Turkish Journal of Biology**, v. 46, n. 3, p. 251–262, 1 jan. 2022. Disponível em: <<https://journals.tubitak.gov.tr/biology/vol46/iss3/6>>. Acesso em: 29 nov. 2023.

KIM, D. E.; PRUSKOWSKI, K. A.; AINSWORTH, C. R.; LINSENBARDT, H. R.; RIZZO, J. A.; CANCIO, L. C. A Review of Adjunctive Therapies for Burn Injury Pain During the Opioid Crisis. **Journal of Burn Care & Research**, v. 40, n. 6, p. 983–995, 16 out. 2019. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1093/jbcr/irz111>>. Acesso em: 29 nov. 2023.

LIRA, A. M.; ARAÚJO, A. A. S.; BASÍLIO, I. D. J.; SANTOS, B. L. L.; SANTANA, D. P.; MACEDO, R. O. Compatibility studies of lapachol with pharmaceutical excipients for the development of topical formulations. **Thermochimica Acta**, v. 457, n. 1–2, p. 1–6, 15 jun. 2007. . Acesso em: 28 nov. 2023.

LIU, E.; GAO, H.; ZHAO, Y. J.; PANG, Y.; YAO, Y.; YANG, Z.; ZHANG, X.; WANG, Y. J.; YANG, S.; MA, X.; ZENG, J.; GUO, J. The potential application of natural products in cutaneous wound healing: A review of preclinical evidence. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 900439, 22 jul. 2022. . Acesso em: 29 dez. 2023.

MARCHIORI, M. C. L.; RIGON, C.; DA S. JARDIM, F.; GIULIANI, L. M.; COPETTI, P. M.; SAGRILLO, M. R.; OURIQUE, A. F.; CRUZ, L. Hydrogel Containing Silibinin-Loaded Pomegranate Oil-Based Nanocapsules for Cutaneous Application: In Vitro Safety Investigation and Human Skin Biometry and Permeation Studies. **AAPS PharmSciTech**, v. 24, n. 6, 1 ago. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37349650/>>. Acesso em: 29 dez. 2023.

MARCHIORI, M. L.; LUBINI, G.; DALLA NORA, G.; FRIEDRICH, R. B.; FONTANA, M. C.; OURIQUE, A. F.; BASTOS, M. O.; RIGO, L. A.; SILVA, C. B.; TEDESCO, S. B.; BECK, R. C. R. Hydrogel containing dexamethasone-loaded nanocapsules for cutaneous administration: preparation, characterization, and in vitro drug release study. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 36, n. 8, p. 962–971, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20590450/>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

MARKIEWICZ-GOSPODAREK, A.; KOZIOŁ, M.; TOBIASZ, M.; BAJ, J.; RADZIKOWSKA-BÜCHNER, E.; PRZEKORA, A. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 3, 1 fev. 2022. Disponível em: </pmc/articles/PMC8834952/>. Acesso em: 28 nov. 2023.



MARQUARDT, D.; SUCKER, H. Oil-in-water-emulsion gels: determination and mathematical treatment of flow properties. 1998. . Acesso em: 28 dez. 2023.

MAYBA, J. N.; GOODERHAM, M. J. A Guide to Topical Vehicle Formulations. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 22, n. 2, p. 207–212, 1 mar. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29137492/>>. Acesso em: 29 out. 2023.

MERG, C. D.; REOLON, J. B.; RECHIA, G. C.; CRUZ, L. Locust bean gum hydrogels are bioadhesive and improve indole-3-carbinol cutaneous permeation: influence of the polysaccharide concentration. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, p. e21770, 22 maio 2023. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/bjps/a/L7pfBNfKCsNpJLwzygQjtk/?lang=en>>. Acesso em: 29 nov. 2023.

MIHYAOUI, A. EI; ESTEVES DA SILVA, J. C. G.; CHARFI, S.; CASTILLO, M. E. C.; LAMARTI, A.; ARNAO, M. B. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. **Life (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 4, 1 abr. 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35454969/>>. Acesso em: 28 nov. 2023.

MONDAL, N. K.; DEBNATH, P. Impact of two commercially available hair dyes on germination, morpho-physiology, and biochemistry of *Cicer arietinum* L. and cytotoxicity study on *Allium cepa* L. root tip. **Environmental Research**, v. 208, p. 112681, 15 maio 2022. . Acesso em: 28 dez. 2023.

NAWALAGE, S. K.; PATHIRATNE, A. Application of cytogenetic model *Allium cepa* for screening potential cytogenotoxicity of herbal-based hair dyes. **Journal of Environmental Science and Health, Part A**, p. 1366–1372, 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10934529.2020.1795502>>. Acesso em: 28 dez. 2023.

NEAMTU, B.; BARBU, A.; NEGREA, M. O.; BERGHEA-NEAMȚU, C. Ștefan; POPESCU, D.; ZĂHAN, M.; MIREȘAN, V. Carrageenan-Based Compounds as Wound Healing Materials. **International Journal of Molecular Sciences** 2022, v. 23, n. 16, p. 9117, 14 ago. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/16/9117/htm>. Acesso em: 29 nov. 2023.

OSMARI, B. F.; GIULIANI, L. M.; REOLON, J. B.; RIGO, G. V.; TASCA, T.; CRUZ, L. Gellan gum-based hydrogel containing nanocapsules for vaginal indole-3-carbinol delivery in trichomoniasis treatment. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 151, p. 105379, 1 ago. 2020. Acesso em: 29 out. 2023.

OSMARI, B. F.; MEDEIROS, G. A.; REOLON, J. B.; PRADO, V. C.; BRUCKER, N.; CRUZ, L. Cationic nanocapsule suspension as an alternative to the sublingual delivery of nifedipine. **Pharmaceutical development and technology**, v. 28, n. 5, p. 403–413, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37078702/>. Acesso em: 28 nov. 2023.

PAGANO, C.; CECCARINI, M. R.; CALARCO, P.; SCUOTA, S.; CONTE, C.; PRIMAVILLA, S.; RICCI, M.; PERIOLI, L. Bioadhesive polymeric films based on usnic acid for burn wound treatment: Antibacterial and cytotoxicity studies. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 178, p. 488–499, 1 jun. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925372/>. Acesso em: 28 nov. 2023.

REOLON, J. B. **Formulações farmacêuticas contendo nanocápsulas Poliméricas de óleo de romã e 3,3'-diindolmetano com Potencial aplicação na terapia do melanoma cutâneo.** 2022. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2022.

REOLON, J. B.; SARI, M. H. M.; MARCHIORI, C.; DALLABRIDA, K. G.; SANTOS, J. A. R. dos; ALMEIDA, I. de F. R. de; ALVES, F. M. S.; BONINI, J. S.; FERREIRA, L. M. Herbal drugs-loaded soft nanoparticles for



treating skin disorders: Where do we stand? **Industrial Crops and Products**, v. 206, p. 117602, 15 dez. 2023. Acesso em: 28 nov. 2023.

ROCHA, C. de L. J. V. Histofisiologia e classificação das queimaduras: consequências locais e sistêmicas das perdas teciduais em pacientes queimados. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais - Animais e Humanos Interdisciplinary Journal of Experimental Studies**, v.1, n.3, p.140–147, 2009. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/riee/article/view/23915>. Acesso em: 28 nov. 2023.

ROSA, P.; DOS SANTOS, J.; LEHMEN, T. F.; WEBER, J.; FLORES, F. C.; DE BONA DA SILVA, C.; OLIVEIRA, S. M.; BRUSCO, I.; MILANI, G. B.; ADAMS, A. I. H. In vitro and in vivo evaluation of a desonide gel-cream photostabilized with benzophenone-3. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 42, n. 1, p. 19–27, 1 jan. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775013/>. Acesso em: 28 nov. 2023.

SARI, M. H. M.; COBRE, A. de F.; PONTAROLO, R.; FERREIRA, L. M. Status and Future Scope of Soft Nanoparticles-Based Hydrogel in Wound Healing. **Pharmaceutics** 2023, Vol. 15, Page 874, v. 15, n. 3, p. 874, 8 mar. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/3/874/htm>. Acesso em: 28 nov. 2023.

SARI, M. H. M.; FERREIRA, L. M.; CRUZ, L. The use of natural gums to produce nano-based hydrogels and films for topical application. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 626, p. 122166, 15 out. 2022. . Acesso em: 22 nov. 2023.

SRIVASTAVA, J. K.; SHANKAR, E.; GUPTA, S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. **Molecular medicine reports**, v. 3, n. 6, p. 895, 11 nov. 2010. Disponível em: <https://pmc/articles/PMC2995283/>. Acesso em: 28 nov. 2023.

UDENGWU, O. S.; CHUKWUJEKWU, J. C. Cytotoxic effects of five commonly abused skin toning (bleaching) creams on *Allium cepa* root tip mitosis. **Pakistan Journal of Biological Sciences : PJBS**, v. 11, n. 18, p. 2184–2192, 1 set. 2008. Disponível em: <https://europemc.org/article/med/19137826>. Acesso em: 28 dez. 2023.

WHO. **Burns**. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/burns>. Acesso em: 28 dez. 2023.

YAKUPU, A.; ZHANG, J.; DONG, W.; SONG, F.; DONG, J.; LU, S. The epidemiological characteristic and trends of burns globally. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, p. 1–16, 1 dez. 2022. Disponível em: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-022-13887-2>. Acesso em: 28 dez. 2023.

YUAN, H.; SONG, J.; ZHANG, W.; LI, X.; LI, N.; GAO, X. Antioxidant activity and cytoprotective effect of κ-carrageenan oligosaccharides and their different derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 5, p. 1329–1334, 1 mar. 2006. Acesso em: 29 nov. 2023.

ZHANG, J.; HU, K.; DI, L.; WANG, P.; LIU, Z.; ZHANG, J.; YUE, P.; SONG, W.; ZHANG, J.; CHEN, T.; WANG, Z.; ZHANG, Y.; WANG, X.; ZHAN, C.; CHENG, Y. C.; LI, X.; LI, Q.; FAN, J. Y.; SHEN, Y.; HAN, J. Y.; QIAO, H. Traditional herbal medicine and nanomedicine: Converging disciplines to improve therapeutic efficacy and human health. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 178, p. 113964, 1 nov. 2021. Acesso em: 28 nov. 2023.



Análise do perfil químico e dos adulterantes em amostras de cocaína apreendidas na Paraíba: um estudo revelador sobre a realidade das drogas

Mariana Plácido Brandão*; Calebe da Rocha Gabriel*; Viviane Dantas de Macêdo*; Zacchia Hayvolla Fernandes Marinho de Araujo**; Daniela de Araújo Vilar****; Marina Suênia de Araújo Vilar****

*Bacharel em Farmácia pela UNIFACISA.

**Graduação em Odontologia pela UEPB, Mestre em Saúde, Pública pela UEPB, Graduanda em Medicina no Centro universitário, UNIFACISA.

***Graduanda em Medicina no Centro universitário UNIFACISA.

****Professora e Orientadora, Doutora em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica de Medicamentos pela Universidade Federal da Paraíba-UFPB. Docente do curso de farmácia da UNIFACISA.

*Autor para correspondência e-mail: marina.soares@maisunifacisa.com.br

Palavras-chave

Toxicologia
Cloridrato De Cocaína
Adulterantes

Keywords

Toxicology
Cocaine Hydrochloride
Adulterants

Resumo: A utilização e o abuso das drogas colocam em risco a saúde do indivíduo, deixando assim expostos e também vulneráveis aos efeitos psicoativos destas substâncias. Ao percorrer a história, o uso de drogas é um fato muito antigo onde cada vez aumenta mais os números de usuários. As substâncias psicoativas são drogas que atuam no sistema nervoso central (SNC), sendo elas capazes de modificar os mecanismos bioquímicos do cérebro. A cocaína é obtida por meio da extração das folhas do vegetal *Erythroxylum coca*, sendo classificada como um alcaloide tropânico. É sabido que a cocaína traficada nas ruas não é totalmente pura. Várias substâncias de fácil obtenção e baixo custo são acrescentadas com o intuito de aumentar seu volume final e por conseguinte maximizar a lucratividade do comércio ilegal. Objetivou nesse trabalho identificar os principais adulterantes e verificar o perfil químico das amostras apreendidas pela Polícia Civil-PB. Para tanto, foi realizada uma análise qualitativa e descritiva dos resultados analíticos já existentes no Instituto de Polícia Científica – PB. Foram analisadas 165 amostras, onde mais de 60% das amostras eram positivas para cocaína e cerca de 30% continha apenas adulterante. Observou-se que a maioria das amostras estava adulterada e os principais adulterantes foram a cafeína, creatina, fenacetina, bicarbonato de sódio e sacarose. Além disso, houve uma mudança no perfil químico das amostras durante os anos de 2018 a 2021. Com os resultados obtidos foi possível contribuir para um conhecimento mais aprofundado do perfil químico das amostras apreendidas na Paraíba.

Analysis of the chemical profile and adulterants in cocaine samples seized in Paraíba: a revealing study on the reality of drugs

Abstract: The use and abuse of drugs puts the individual's health at risk, thus leaving them exposed and vulnerable to the psychoactive effects of these substances. Throughout history, drug use has been a very old fact where the number of users is increasing more and more. Psychoactive substances are drugs that act on the central nervous system (CNS), which are capable of modifying the biochemical mechanisms of the brain. Cocaine is obtained by extracting the leaves of the vegetable *Erythroxylum coca* and is classified as a tropic alkaloid. It is known that the cocaine trafficked on the streets is not completely pure. Various easily obtainable and low-cost substances are added in order to increase their final volume and therefore maximize the profitability of the illegal trade. The objective of this work was to identify the main adulterants and verify the chemical profile of the samples seized by the Civil Police-PB. Therefore, a qualitative and descriptive analysis of the analytical results already existing at the Scientific Police Institute - PB was carried out. 165 samples were analyzed, of which more than 60% were positive for cocaine and about 30% contained only an adulterant. It was observed that most samples were adulterated and the main adulterants were caffeine, creatine, phenacetin, sodium bicarbonate and sucrose. In addition, there was a change in the chemical profile of the samples during the years 2018–2021. With the results obtained, it was possible to contribute to a deeper knowledge of the chemical profile of the samples seized in Paraíba.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024

Introdução

A utilização de drogas psicoativas é considerada uma das principais preocupações de saúde pública mundialmente, devido ao impacto significativo que exercem sobre a saúde física e mental. Essas drogas são substâncias de origens natural, semissintética ou sintética, capazes de afetar os níveis de consciência, humor, comportamento e cognição de um indivíduo através da modificação de mecanismos bioquímicos do cérebro. Essa capacidade contribui para a propensão ao desenvolvimento da dependência, uma condição recorrente e crônica, na qual o sistema nervoso central (SNC) é particularmente afetado pelo uso excessivo das drogas psicoativas, sendo a cocaína e a maconha as mais utilizadas no Brasil (CAMARGOS, 2018; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2021). A Lei n.º 11.343/2006 definiu como droga qualquer substância ou produto com potencial para causar dependência. Elas são identificadas tanto por legislação específica quanto por listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União, que elenca as substâncias que se enquadram nessa categoria (BRASIL, 2006). A cocaína, extraída de plantas do gênero *Erythroxylum*, é classificada como um alcaloide tropânico que apresenta atividades farmacológicas estimulantes do SNC, bloqueando a recaptação do neurotransmissor dopamina na fenda sináptica, e também atividade anestésica local (SILVA *et al.*, 2020). Sua estrutura química inclui um grupo metil carbonila, responsável pela ação tóxica, um grupo benzoil carbonila, responsável pela ação anestésica, e uma estrutura da ecgonina, que se incorpora na corrente sanguínea após o consumo e permanece por até 72 horas no organismo e seu uso prolongado pode levar à dependência química (ALMEIDA; FERNANDES, 2019; SANTIAGO; MELO, 2018; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2021).

Diversas formas de apresentação da cocaína são encontradas em apreensões, incluindo a pasta base, a cocaína base e o cloridrato de cocaína, além dos subprodutos crack e merla, produzidos também na forma de base (BRASIL, 2020; MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2022). Atualmente, o uso de cocaína representa um grande problema de saúde pública e social, segundo o Relatório Mundial sobre Drogas de 2020, onde afirma que cerca de 19 milhões de pessoas fizeram uso da substância em 2018, com uma projeção de aumento para os anos posteriores. Dentro desse contexto, as Américas foram responsáveis por cerca de 85% da cocaína apreendida globalmente em 2018 (BRASIL, 2020). É imprescindível destacar também que a cocaína disponível nas ruas não é totalmente pura, sendo o acréscimo de substâncias de fácil obtenção e baixo custo uma prática comum, visando aumentar seu volume final e, conseqüentemente, maximizar a lucratividade do comércio ilegal (PASSAGLI, 2023; MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2022). A adulteração, porém, acarretar efeitos adversos e tóxicos, os quais muitas vezes não são diretamente associados aos adulterantes, mas erroneamente atribuídos apenas à cocaína pura sendo imprescindível conhecer os efeitos individuais causados por cada um para conseguir identificar a causa específica (ABIN-CARRIQUIRY *et al.*, 2018; SUDO, 2020).

A caracterização do perfil químico das amostras apreendidas fornece um "fingerprint" da droga, permitindo identificar substâncias usadas na produção, refino e adulteração da cocaína e auxilia no controle e fiscalização destas, já que sua maioria é de livre comercialização e fácil obtenção (PASSAGLI, 2023). A Portaria n.º 344 de 1998 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) já lista vários medicamentos de uso controlado usados como precursores para sintetizar novas drogas ou usados recreativamente (BRASIL, 1998). Ademais, a criação de bancos de dados com informações analíticas das amostras apreendidas pode ajudar a entender as rotas do tráfico e os tipos de materiais produzidos e comercializados (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2022).

Na legislação brasileira, o tráfico de drogas é tipificado pela presença de substâncias ilícitas, independentemente da quantidade. A identificação e quantificação dos componentes das amostras apreendidas, como adulterantes e diluentes, não eram rotineiras na prática analítica dos institutos de polícia científica estaduais. Contudo, essa abordagem tem ganhado relevância nos laboratórios forenses devido à frequente presença desses elementos nas amostras apreendidas, fornecendo informações cruciais sobre a produção e a distribuição da droga (BRUNI *et al.*, 2019; MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2022).



A integração dessas análises mais detalhadas com a pesquisa sobre o perfil químico fortalece a compreensão geral acerca dessa problemática, possibilitando uma abordagem mais completa e efetiva no combate ao tráfico. Nesse contexto, esse estudo se propôs a analisar a constituição de amostras de cocaína e crack por meio dos resultados analíticos provenientes de amostras apreendidas pela Polícia Civil da Paraíba e analisadas no Núcleo de Laboratórios Forenses de Campina Grande-PB, além da investigação de possíveis alterações no perfil químico das amostras ao longo dos anos.

Materiais e Métodos

A pesquisa foi desenvolvida por meio de uma análise qualitativa e descritiva realizada no Núcleo de Laboratórios Forenses de Campina Grande (NULF-CG) dos laudos de drogas apreendidas pela Polícia Civil do Estado da Paraíba, referentes aos anos de 2018 a 2021. A técnica empregada para identificação das amostras foi a Espectrometria de Infravermelho utilizando o espectrofotômetro Bruker Tensor II, equipado com o acessório ATR (Reflectância Total Atenuada) com cristal de diamante. Foi estabelecido um banco de dados com base nos resultados analíticos das amostras de cocaína e crack recebidas e analisadas no equipamento, visando traçar o seu perfil químico e identificar os principais adulterantes na composição dessas drogas.

Inicialmente as amostras foram submetidas a uma análise por meio de uma reação química colorimétrica, utilizando o teste de tiocianato de cobalto modificado. Posteriormente, a identificação da substância foi conduzida por Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier com Reflexão Total Atenuada (FTIR-ATR), onde todos os espectros foram adquiridos por meio de 25 varreduras com resolução espectral de 4cm¹ por amostra analisada, abrangendo a região de análise que variava entre 550cm¹ a 4000cm¹.

O processo de pesquisa e identificação das substâncias envolveu a comparação dos espectros obtidos a partir da amostra analisada com os espectros de referência estabelecidos nas bibliotecas disponíveis do equipamento (TICTAC, SWGDRUG, FORENSICS, PHARMA). Para assegurar a integridade, confiabilidade e relevância dos dados, foram excluídos da pesquisa os resultados analíticos que não apresentaram os dados sobre a composição das amostras analisadas, assim como os resultados obtidos após o mês de julho de 2021, não foram incluídos nesse estudo.

Resultados e Discussões

Presença de Cocaína nas amostras analisadas

Ao todo, foram analisadas 165 amostras, das quais 67,88% foram apreendidas na forma de pó branco e 32,12% na forma de pedra amarela (crack). Nesse universo foi possível identificar a presença de cocaína em 64,85% delas (com e sem adulterantes nas amostras) e em 35,15% não detectaram a presença das substâncias ilícitas, apenas algum tipo de adulterante conforme a Tabela 1.

Tabela 1 - Percentual das amostras que apresentaram a presença de cocaína, analisadas no Núcleo de Laboratórios Forense de Campina Grande, entre os anos de 2018-2021.

AMOSTRAS TOTAIS	PERCENTUAL (%)
POSITIVAS PARA COCAÍNA	64,85
NEGATIVAS PARA COCAÍNA	35,15

Fonte: Autor, 2021. (N=165).

Estudo semelhante a este foi realizado por Silva e colaboradores (2020) quando analisaram 100 amostras, apreendidas pela polícia civil do estado do Piauí no período de 2017 a 2018, encontrando cocaína em todas as amostras testadas. Um outro estudo semelhante foi o trabalho de Ferreira e colaboradores (2019), onde foram analisadas 101 amostras apreendidas pela polícia civil de São Paulo, entre os anos de 2014 e 2015, que verificou a presença de cocaína em todas as amostras



testadas, com um percentual de adulteração de 91,09%.

Corroborando ainda com os dados desse estudo, Santiago e Melo (2018) analisaram os dados da Perícia Forense do Estado do Ceará, em um quantitativo de 4.238 amostras com suspeitas da presença de cocaína, verificou-se que 93,58% eram positivas para cocaína, 6,20% negativas e em 0,22% sua composição não foi definida. Sudo, em 2020, analisou 78 amostras, permitindo identificar a presença de cocaína em 96,15% delas, e nas outras 3,85% havia apenas ácido bórico. Almeida (2019), analisou 93 amostras apreendidas pela força policial do estado do Rio Grande do Norte, entre janeiro a junho de 2019, onde 80% das amostras analisadas apresentaram algum tipo de adulterantes.

Principais Adulterantes encontrados nas amostras

Após fazer um levantamento das amostras positivas e negativas recebidas no NULF-CG, foi analisado e classificado os adulterantes mais usados nas amostras apreendidas. O principal adulterante identificado foi a cafeína (40,61%), seguido da creatina (21,21%), da fenacetina (7,27%), do bicarbonato de sódio (2,42%) e da sacarose (2,42%) (Tabela 2), substâncias como a lidocaína, te-tracaína, paracetamol, entre outras, foram encontradas com uma percentagem menor que 2%.

Tabela 2 - Frequência dos principais adulterantes encontrados nas amostras apreendidas pela Polícia Civil – PB e analisadas no Núcleo de Laboratórios Forense de Campina Grande, entre os anos de 2018-2021.

PRINCIPAIS ADULTERANTES*	CLASSES	PERCENTUAL (%)
CAFEÍNA	PSICOESTIMULANTE	40,61
CREATINA	ANALGÉSICO E ANTIPIRÉTICO	21,21
FENACETINA	ANTIPIRÉTICA E ANALGÉSICA	7,27
BICARBONATO DE SÓDIO	EXCIPIENTES	2,42
SACAROSE	EXCIPIENTES	2,42

Fonte: Autor, 2021. (*Adulterantes com percentual inferior a 2% não foram apresentados na tabela).

Além dos adulterantes, também foram identificados os alcaloides constituintes das amostras analisadas de cocaína e crack, como a norococaina (11,52%), prococaina (9,09%) e cinamato de metilecgonina (5,45%), fora outras que tiveram um percentual menor que 5%, por exemplo, a tropacocaina.

Estudos recentes identificaram uma variedade de adulterantes em amostras de cocaína: benzocaina, cafeína, lidocaína, fenacetina, levamisol e aminoantipirina (ALMEIDA, 2019; BRUNI *et al*, 2019; SUDO, 2020), corroborando com os dados obtidos pelo NULF- CG.

Santiago e Melo (2018) analisando os dados da Perícia Forense do Estado do Ceará, identificaram adulterantes e/ou diluentes em 23,60% das amostras analisadas. As principais substâncias encontradas foram a fenacetina 44,95% amostras, lidocaína com 37,61% e cafeína com 24,77. Os mesmos adulterantes encontrados nas amostras da Paraíba.

Em estudo realizado por Almeida (2019) foram analisadas 100 amostras, onde apresentaram os seguintes adulterantes, a cafeína (63,4%), tetracaína (31,1%), levamisol (19,4%), lidocaína (5,4%), paracetamol (3,2%), fenacetina (1,1%), e por fim 4-metilaminoantipirina (1,1%). Além disso, o estudo também verificou a presença de cinamoilcocaína (9,7%), (isômeros cis e trans) e o éster metilecgonidina (2,2%), corroborando também com esse estudo. Perfil semelhante é apresentado no trabalho de Ferreira e colaboradores (2019), onde os principais adulterantes encontrados



foram a cafeína (68,48%), a lidocaína (47,83%), de fenacetina (45,65%), o levamisol (30,43%), metilecgonina (78,26%), a cinamoilcocaina (9,78%) e a norococaina (6,53%), além de outros presentes nas amostras que tiveram a percentagem menor que 2%. O principal adulterante encontrado por Sudo (2020), foi o ácido bórico (78,2%), em segundo lugar a cafeína (32,1%), seguido da Fenacetina (30,8%), levamisol (21,8%), lidocaína (17,9%), fendimetrazina (6,4%) e por fim a aminopirina com 2,6%. Silva e colaboradores (2020), também detectaram perfil semelhante de adulterantes nas amostras de cocaína analisadas, onde verificaram cafeína (58%), fenacetina (48%) e levamisol (30%), entre outras que apareceram em um percentual bem menor (0,04 – 0,01%). Assim pode-se perceber um padrão semelhante de adulterantes nos estudos citados com os encontrados nesse presente estudo.

O principal adulterante presente nas amostras analisadas no NULF-CG da Paraíba foi a cafeína, e com um dos maiores percentuais, corroborando com os achados em todos os trabalhos comparados. Sendo a cafeína, uma substância psicoestimulante, mais utilizada no mundo, sendo comumente usada no tráfico para misturar com a cocaína por apresentar efeito sinérgico quando associado com a droga, potencializando sua ação estimulante (SILVA, *et al.*, 2020; SUDO, 2020).

A cafeína pode ser incrementada como adulterante na cocaína em pó, como também na forma de crack, tendo em vista que pode ser volatilizada quando fumada. Muito provavelmente é usada por ser uma substância legal e acessível, além de aumentar o volume e peso da droga, estimula os efeitos psicoativos, como também aumenta o lucro dos traficantes (FERREIRA *et al.*, 2019; SILVA, *et al.*, 2020).

Outra substância presente nos trabalhos foi a creatina que pertence à classe dos suplementos alimentares e é bastante usada por indivíduos que praticam atividade física, tendo como objetivo o ganho de massa muscular, podendo ser encontrado em forma de comprimido, cápsulas e pó branco. Por ter essa última característica física – pó branco - é muito utilizado no tráfico como adulterante para dar volume ao produto final, resultando em uma porcentagem maior de lucro, assim como o bicarbonato de sódio, que apresenta a mesma característica física (SANTIAGO; MELO, 2018).

Além das substâncias exemplificadas, podemos citar também a fenacetina que faz parte da classe dos analgésicos e antipiréticos, por apresentar esses efeitos farmacológicos é usado na preparação da cocaína, com intuito de potencializar o efeito analgésico nos usuários, sendo proibida o uso em humanos em diversos países, justamente por conta dos seus efeitos tóxicos no sistema renal, urológico e cardiovascular. Ademais, é possível que tal substância provoque a produção de metahemoglobina, o que causa a oxidação do ferro na hemoglobina, acarretando incapacidade da mesma de transportar o oxigênio (ALMEIDA, 2019).

Frequência dos adulterantes ao longo dos anos nas amostras analisadas

Depois do levantamento dos principais adulterantes foi analisado e comparado a variação do perfil das amostras ao longo dos anos de 2018 a julho de 2021, conforme pode ser verificado na Tabela 3. No ano de 2018, pode-se perceber que o adulterante mais utilizado foi o bicarbonato de sódio com 26,67%. Em 2019 podemos perceber que houve uma mudança no perfil das amostras analisadas, estando a creatina presente na maioria das amostras, com um percentual de 46,43%. Já no ano de 2020, a cafeína foi encontrada em 50% das amostras analisadas. E o ano de 2021, apresentou um perfil bem similar com o ano anterior, tendo em vista que a cafeína foi encontrada em 46,25% das amostras.

Segundo a Quinta Turma do Superior Tribunal de Justiça toda e qualquer matéria-prima utilizada com o intuito de aumentar o volume e a quantidade de entorpecentes, aplicada em um contexto de preparo da droga ilícita, pode ser julgada como uma transgressão da lei, sendo enquadrado como tráfico de drogas, no artigo 33, parágrafo 1º, inciso I, da Lei 11.343/2006 (BRASIL, 2006; MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2022).



Tabela 3 - Frequência dos principais adulterantes encontrados nas amostras apreendidas pela Polícia Civil – PB e analisadas no Núcleo de Laboratórios Forense de Campina Grande, entre os anos de 2018-2021.

ADULTERANTES	2018 (%)	2019(%)	2020 (%)	2021 (%)
CAFEINA	20,00	21,43	50,00	46,25
CREATINA	20,00	46,43	19,05	13,75
FENACETINA	23,08	28,57	2,38	0,00
BICARBONATO DE SÓDIO	26,67	0,00	0,00	0,00
SACAROSE	0,00	10,71	2,38	0,00

Fonte: elaborado pelas autoras, 2023.

Na literatura não possui muitos estudos especificando a variação dos adulterantes ao longo dos anos. Esse tipo de correlações auxilia nas investigações policiais, uma vez que a caracterização do perfil químico, ajuda a estabelecer um maior controle das substâncias usadas como adulterantes, traçar rotas do tráfico, como também encontrar a origem dos fornecedores. Esse padrão de estudo já está bem estabelecido na dinâmica de atuação da Polícia Federal, porém é uma rotina recente nas polícias civis dos estados do Brasil. Além disso, é preciso observar que a importância da identificação dos adulterantes vai além do âmbito forense, tendo implicações significativas para a saúde pública (PASSAGLI, 2023).

Essas análises proporcionam uma compreensão mais abrangente dos componentes presentes nas amostras de drogas apreendidas, possibilitando o desenvolvimento e aplicação de estratégias de intervenções eficazes, políticas de saúde pública e conscientização.

Conclusão

Os relatórios, obtidos do equipamento de espectroscopia de infravermelho, possibilitaram identificar e caracterizar de forma eficiente as substâncias ilícitas de interesse policial. Possibilitou visualizar o percentual das amostras positivas e negativas, a frequência que os adulterantes se repetiam e a relação deles durante os anos de 2018 – 2021. Destaca-se que cafeína, creatina, fenacetina, bicarbonato de sódio e sacarose foram as substâncias mais frequentes nas composições das amostras analisadas.

Esses dados permitiram identificar, descrever e analisar qualitativamente as substâncias lícitas mais aplicadas na produção de drogas ilícitas, usadas pelos traficantes com o intuito de maior lucratividade. A caracterização da composição das amostras apreendidas não apenas proporciona um maior controle e fiscalização, mas também auxilia nas investigações policiais, fornecendo informações cruciais sobre rotas de tráfico e contribuindo para a desarticulação de organizações criminosas.

Por fim, é importante ressaltar que, no entanto, esse estudo apresentou limitações quando as amostras apresentam baixas quantidades das substâncias ilícitas, dificultando sua caracterização. Nessas situações, a utilização da técnica da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas para a confirmação e identificação final da amostra, assegurando uma análise precisa dos constituintes presentes.

Referências

ALMEIDA. G. B.; FERNANDES, D. R. Correlação entre o uso de cocaína e crack com transtornos psicóticos ou neuropsicológicos: revisão de literatura. Revista Científica Da Faculdade De Educação E Meio Ambiente, v.10, n.1, p.63-71, jan.-jun, 2019. Disponível em: <http://repositorio.faema>.



edu.br:8000/jspui/handle/123456789/2446. Acesso em 03 de out. de 2023.

ABIN-CARRIQUIRY, J. A.; MARTÍNEZ-BUSI, M.; GALVALISI, M.; MINTEGUIAGA, M.; PRIETO, J. P.; SCORZA, M.C. Identification and quantification of cocaine and active adulterants in coca-paste seized samples: useful scientific support to health Care. **Neurotoxicity Research**, v. 34, n. 2, p.295–304, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12640-018-9887-1>. Acesso em 03 de out. de 2023.

ALMEIDA, D. J. de Cunha. **Análise dos adulterantes encontrados em amostras de cocaína apreendidas no Rio Grande do Norte no período de Janeiro a Junho de 2019**. 2019. 41 f. Monografia (Graduação em Biomedicina) – Centro de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2019.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. **Lei N° 11.343, de 23 de agosto de 2006**. Dispõe sobre a definição dos crimes relacionados à prática do tráfico ilícito de **drogas**. Brasília, 2006.

BRASIL, **Portaria n° 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 dez. 1998.

BRASIL, MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DO PARANÁ. **Relatório Mundial sobre drogas**, Curitiba, 2020, p. 335.

BRUNI, A.T.; VELHO, J.A.; OLIVEIRA, M.F. **Fundamentos de química forense: uma análise prática da química que soluciona crimes**. 2. ed. Campinas: Millenium, 2019. 400p. 2. ed.

CAMARGOS, A.C.F. **Química Forense: Análise de substâncias apreendidas**. 2018. 35 f. TCC -Graduação (Curso de Bacharelado em Química) - Universidade Federal de São João Del Rei, São João Del Rei, 2018.

FERREIRA, N. G.; MARTINS, B. S.; CASTRO, G. S.; SANTOS, F. S. **Investigação de adulterantes em amostras de cocaína apreendidas na região de araçatuba no período de 2014 – 2015**. 2019. 8f. Dissertação mestrado em toxicologia (química) - faculdade de ciências farmacêuticas de ribeirão preto, ribeirão preto, 2019.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). **Diagnóstico dos laboratórios de química e toxicologia forense das polícias científicas do Brasil**. 86 p. Gustavo Camilo Baptista, Nívio Nascimento, Gabriel Andreuccetti, coordenadores. Brasília: Centro de Excelência para a Redução da Oferta de Drogas Ilícitas (CdE), 2022. OGA, S.; CAMARGO, M.; BATISTUZZO, J. **Fundamentos de toxicologia**. 5. ed. São Paulo: Atheney Editora, 2021. p.848.

PASSAGLI, M. **Toxicologia Forense: Teoria e Prática**. 6. ed. Campinas: Millenium, 2023. 610p. 5. ed.

SANTIAGO, A.S.; MELO, N.E.M. Levantamento de dados de adulterantes e diluentes encontrados em amostras de cocaína apreendidas e encaminhadas à sede capital da PEFOCE em 2016. **Revinter**, v.11, n.3, p.16-31, 2018. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?cluster=5139352519185485074&hl=pt-BR&as_sdt=0,5. Acesso em 03 de out. 2023.

SILVA, C. G.; LIMA, L. A.; OLIVEIRA, A. B. M.; BRITO, L. C. F.; AGUIAR, L. C.T.; ALVES, N. B.; VIANA, M. R.; AFFONSO, C. R. G.; AMARAL, M. P. M. Adulterantes identificados na cocaína comercializada no Piauí - PI: uma análise qualitativa do seu potencial toxicológico. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p.e2259119713, 2020. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/>



article/view/9713. Acesso em: 3 out. 2023.

SUDO, J. T. C. **Determinação de cocaína e seus adulterantes empregando. Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS)**. 2020. 99 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020.



Avaliação da utilização de anticoncepcionais orais e emergenciais entre mulheres de Santa Cruz do Capibaribe-PE

Isamara da Costa Silva*; Artur Pedro da Silva**; Caio José Florêncio dos Santos ***;Gianna Emanuella Sales Tavares Rocha****; Marina Suênia de Araújo Vilar Soares*****; Daniela de Araújo Vilar*****

*Graduanda em Farmácia, Centro Universitário Facisa (Unifacisa).

**Graduando em Farmácia, Centro Universitário Facisa (Unifacisa).

***Pós-graduando em Terapia Intensiva, Universidade de Fortaleza (UNIFOR).

****Graduanda em Medicina, Centro Universitário Facisa (Unifacisa).

*****Doutora, Centro Universitário Facisa (Unifacisa).

*Autor para correspondência e-mail: isamara.silva@maisunifacisa.com.br

PALAVRAS-CHAVE

Contraceção
Métodos contraceptivos
Saúde da mulher

KEYWORDS

Contraception
Contraceptive Methods
Women's Health

Resumo: No Brasil, constata-se que as mulheres têm começado a vida sexual cedo, e assim, iniciam a contracepção também precocemente. Atualmente, a pílula (anticoncepcional oral combinado) é um dos principais métodos contraceptivos mais utilizados. Todavia, o mau uso de métodos hormonais orais, a longo prazo, pode acarretar riscos graves à saúde da mulher. Ademais, podem surgir efeitos colaterais, como aumento de peso, depressão, diminuição de libido, dor de cabeça, exaustão e acne. Mensurar o conhecimento sobre o uso e os riscos da utilização de contraceptivos orais e de emergência entre mulheres da cidade de Santa Cruz do Capibaribe-PE. A pesquisa foi realizada de forma on-line, pela plataforma Google Forms, no período de agosto a setembro de 2023. Durante a pesquisa observou-se que 63% das entrevistadas têm como preferência o anticoncepcional oral, dentre a faixa etária de 18 a 25 anos (70,6%). A principal intenção de uso é a prevenção de concepção (88,8%). As usuárias que são menos adeptas foram as que possuíam ensino superior completo (8,6%), frente às que concluíram a educação fundamental (63,8%). O enjoo (21,6%) e cefaleia (19,6%) foram as reações adversas mais prevalentes e descritas pelas entrevistadas. Através do estudo foi possível analisar a forma que esses métodos estão sendo utilizados, trazendo assim informações importantes para todos os profissionais e a população, tais como: anticoncepcionais mais utilizados, perfil sociodemográfico das usuárias, como também, possíveis reações adversas.

Evaluation of the use of oral and emergency contraceptives among women in Santa Cruz do Capibaribe-PE

Abstract: In Brazil, it is clear that women have started their sexual life early, and therefore, they also start contraception early. Currently, the pill (combined oral contraceptive) is one of the main contraceptive methods most used. However, the misuse of oral hormonal methods, in the long term, can pose serious risks to women's health. Furthermore, side effects may arise, such as weight gain, depression, decreased libido, headache, exhaustion and acne. Measure knowledge about the use and risks of using oral and emergency contraceptives among women in the city of Santa Cruz do Capibaribe-PE. The research was carried out online, via the Google Forms platform, from August to September 2023. During the research it was observed that 63% of respondents preferred oral contraceptives, among the age group of 18 to 25 years (70.6%). The main intention of use is to prevent conception (88.8%). The users who are least adept were those who had completed higher education (8.6%), compared to those who completed primary education (63.8%). Nausea (21.6%) and headache (19.6%) were the most prevalent adverse reactions described by the interviewees. Through the study it was possible to analyze the way in which these methods are being used, thus providing important information for all professionals and the population, such as: most used contraceptives, sociodemographic profile of users, as well as possible adverse reactions.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024

Introdução

Os direitos sexuais e reprodutivos, assim como a saúde da mulher, são temas que apresentam conquistas ao longo da história. Durante a década de 60, ocorreu a criação dos anticoncepcionais que é um avanço para a saúde e autonomia da mulher (ALVES, 2018; DOS SANTOS, 2018).

No Brasil, constata-se que as mulheres têm começado a vida sexual cedo, e assim, iniciam a contracepção também precocemente. Atualmente, os Anticoncepcionais Orais Combinados (AOC), que atuam inibindo a ovulação e a camisinha masculina são os principais métodos contraceptivos utilizados. Isso explica uma mudança no padrão de anticoncepção, pois, há uma década, predominavam os anticoncepcionais orais combinados e a esterilização (CARCERERI *et al.*, 2016; GUEDES *et al.*, 2022).

Na atualidade, existe um leque de métodos contraceptivos que são utilizados pelas brasileiras. Os métodos não hormonais como preservativos masculinos e femininos, que impedem a concepção e evitam as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST), sendo indicado para mulheres que não podem utilizar hormônios, bem como, o método conhecido por tabela. Há também, o método intrauterino, que pode utilizar cobre ou hormônio. Além disso, temos os métodos cirúrgicos ou esterilização (ligadura das tubas e vasectomia). E por fim, os anticoncepcionais hormonais, sejam injetáveis, orais ou de emergência, com a finalidade básica de evitar a concepção (ALBUQUERQUE, 2018).

Os AOC, que contêm progesterona e estrogênio, são conhecidos como um importante método de contracepção para evitar uma gravidez indesejada. Para isso, os mesmos inibem a ovulação, atuam na suspensão de fatores hipotalâmicos que acarreta na liberação dos hormônios folículo estimulante e hormônio luteinizante (GUEDES *et al.*, 2022).

O etinilestradiol (estrogênio), um dos hormônios que compõe os AOC, altera significativamente o sistema de coagulação, conseqüentemente ocorre aumento de trombina, fatores de coagulação e redução dos inibidores naturais da coagulação, atua também na parede vascular. Ademais, as dosagens hormonais desses medicamentos são reduzidas para diminuir os efeitos colaterais associados às pílulas e diminuir os riscos cardiovasculares (MENDONÇA, 2017).

Em relação à Contracepção de Emergência (CE) pode ser determinada como um meio não arriscado de prevenir uma gravidez indesejada até 120 horas após a relação sexual, atualmente as opções são seguras e toleradas. No Brasil, as formas liberadas são o método Yuzpe, o qual contém hormônios combinados (etinilestradiol e levonorgestrel) e com apenas levonorgestrel (GUAZZELLI; SAKAMOTO, 2018).

Além disso, o método natural, conhecido por Tabela, é um considerado um método contraceptivo de abstinência periódica, ou seja, a mulher não deve ter relações sexuais durante o período fértil. O período fértil pode-se contar a partir do 10º dia do ciclo menstrual e estendendo-se até o 21º dia, porém, é válido ressaltar que a duração do ciclo menstrual varia de pessoa para pessoa. Sendo assim, é uma forma de prevenir gestações indesejadas de forma natural e sem uso de hormônios, o que pode ser benéfico para a saúde feminina. Por outro lado, há grandes probabilidades de engravidar, quando o ciclo apresenta irregularidade e período de ovulação variável. Desta forma, é aconselhável que a Tabela seja associada a outros métodos, tendo em vista, uma maior eficácia contraceptiva (BRASIL, 2002).

De acordo com a Coordenação de Atenção à Saúde e Segurança do Trabalho (2021), além da contracepção, o uso de anticoncepcionais hormonais pode auxiliar na diminuição do fluxo menstrual, redução no risco de cistos ovarianos, dismenorreia e da endometriose e melhora dos sintomas pré-menstruais (AMÂNCIO *et al.*, 2021).

Todavia, o mau uso de métodos hormonais orais a longo prazo, podem acarretar riscos graves à saúde da mulher, tais como, aumento reversível da pressão arterial, aumento de risco de tromboembolismo venoso e risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Ademais, podem surgir efeitos colaterais, como aumento de peso, depressão, diminuição de libido, dor de cabeça, exaustão, acne, vômitos, queda de cabelo e tonturas (COUTO *et al.*, 2020; DOS SANTOS; CAIRES, 2022).



Paralelo a isso, a automedicação envolvendo os anticoncepcionais tem se mostrado muito comum, sendo considerado um problema de saúde pública, o uso exacerbado de medicamentos ocasiona efeitos nocivos relacionados às interações farmacológicas. Assim, com o uso em ascensão de contraceptivos orais, é necessário informar-se sobre os riscos e benefícios de sua utilização, a forma correta de tomá-los e o método mais apropriado para cada mulher (XAVIER *et al.*, 2021; BARBOSA; CHAVES, 2021).

Portanto, o uso predominante de anticoncepcional hormonal oral pelas mulheres, em detrimento de outros métodos contraceptivos, demonstra a relevância da discussão do tema para a sociedade atual. Diante do exposto, o farmacêutico, tem o papel de orientar corretamente dos riscos e benefícios, a forma correta de tomá-los, o método mais apropriado para cada mulher visando a prevenção de quadros decorrentes do uso inadequados desses medicamentos (OLIVEIRA; TREVISAN, 2021).

Desse modo, esse estudo propôs analisar a utilização de contraceptivos orais e de emergência entre mulheres da cidade de Santa Cruz do Capibaribe-PE.

Material e Métodos

O estudo foi realizado no município de Santa Cruz do Capibaribe, que está localizado no estado de Pernambuco, situado no Agreste e considerada a terceira maior cidade pernambucana. Segundo o IBGE, possui mais de 100.000 habitantes, sendo a maioria do sexo feminino. A pesquisa foi realizada com a população feminina em idade reprodutiva da cidade de Santa Cruz do Capibaribe-PE, no período de agosto a setembro de 2023.

A amostra foi composta por 102 mulheres em idade reprodutiva que aceitaram responder o questionário disponibilizado a partir da carta convite, seguido do link construído através da ferramenta de gerenciamento de pesquisa do Google, Google Forms.

A pesquisa foi desenvolvida de forma online, através de um formulário com 16 questões objetivas para a coleta de informações sociodemográficas (idade, escolaridade e cidade onde reside), além de perguntas relacionadas a utilização de contraceptivos orais para análise de características quantitativas.

Após o período de coleta de dados, os dados foram obtidos pela plataforma do questionário (Google Forms), em seguida, as informações obtidas passaram a ser organizadas no programa Microsoft Office Excel.

Este estudo foi conduzido conforme prevê os termos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa- CEP da Unifacisa sob a CAAE de nº 69717123.3.0000.5175.

Resultados e Discussão

Durante o período do estudo, 102 mulheres residentes de Santa Cruz do Capibaribe-PE responderam o formulário de forma voluntária. Quando questionadas a respeito do uso de métodos contraceptivos 85,3% (n=87) das mulheres responderam que fazem uso de algum método de contracepção e, com relação ao tipo de método utilizado, observou-se que 63% (n=58) das entrevistadas utilizam o ACO como método contraceptivo, Tabela 1.

Ainda na Tabela 1, é possível evidenciar que a camisinha só é utilizada por 7,6% das entrevistadas, dado que é alarmante, pois este método não pode ser associado apenas à prevenção da gravidez, mas também à profilaxia de Infecções Sexualmente Transmissíveis-IST, uma vez que, o preservativo é o único método contraceptivo que também oferece proteção contra diversas doenças.

Com base nos dados obtidos, observou-se a utilização da Tabela 1 como método contraceptivo. Tal método, é considerado natural que se baseia no autoconhecimento da mulher, onde ela observa as características do ciclo menstrual, com o intuito de concepção ou contracepção, por ser um método natural pode apresentar falhas devido às irregularidades do ciclo (PEREIRA, *et al.*, 2023).



Tabela 1 - Dados relacionados aos métodos contraceptivos utilizados entre as mulheres da cidade de Santa Cruz do Capibaribe-PE, ano de 2023.

Uso de algum método contraceptivo atualmente	n	%
Sim	87	85,3
Não	15	14,7
Método contraceptivo utilizado	n	%
Anticoncepcional oral	58	63
Camisinha (masculina ou feminina)	7	7,6
DIU ¹	2	2,2
Injeção	10	10
Pílula do dia seguinte	1	1,1
Laqueadura	6	6,5
Adesivo	1	1,1
Implante	1	1,1
Tabelinha	1	1,1
Não faço uso	15	5,4

¹ Dispositivo intrauterino ; n= número; % = percentual

Fonte: Autoria Própria, 2023.

Ao analisar o panorama nacional, Araújo, Abreu e Felisbino-Mendes (2023) apresentaram que a prevalência do uso de contraceptivos foi de 83,7%, dado semelhante aos encontrados em Santa Cruz do Capibaribe-PE. Ainda em seu estudo, os métodos mais utilizados pelas brasileiras eram: pílula (40,6%), preservativo masculino (20,3%), laqueadura (17,3%) e injetáveis (9,8%). Ao classificar os métodos pelo tempo de ação no organismo, foi visto uma alta prevalência de uso de SARC - contraceptivos reversíveis de curta duração (72%), quando comparado aos LARC - contraceptivos reversíveis de longa duração (4,8%) e métodos permanentes (23,2%).

Os resultados da tabela 1, evidenciam o uso de anticoncepcional oral pelas jovens, em concordância com o estudo de Olsen *et al.*, (2018), o qual aborda que nos últimos trinta anos, no Brasil, tem ocorrido a prevalência do uso de métodos contraceptivos por parte das mulheres. Na mesma ideia encontra-se o estudo de Almeida e colaboradores (2015), onde afirma que as mulheres jovens apresentam uma visão diferente quanto ao planejamento familiar e buscam cada vez mais a contracepção com o intuito de diminuir as chances de gravidez. Tendo em vista essas mudanças, as Nações Unidas definiram como um dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) assegurar, até 2030, o acesso universal à saúde sexual e reprodutiva, incluindo o acesso a contracepção moderna, evidenciando a relevância do monitoramento contínuo dos indicadores relacionados a essa meta (UNITED NATIONS, 2023).

Ao analisar o perfil das mulheres que fazem uso de AOC, observou-se a predominância da faixa etária dos 18 aos 25 anos 84,4% (n=49) e que 63,8% (n=37) têm o ensino superior incompleto. A Tabela 2, representa o perfil geral dessas participantes.

Embora o nível de escolaridade impacte positivamente sobre o uso de contraceptivos, não são fatores determinantes para sua utilização, visto que, o Sistema Único de Saúde (SUS), fornece em seu programa de saúde algumas formas de contracepção, entre elas o AOC. Sendo possível que mulheres de menor escolaridade tenham acesso ao método, bem como, a informações (OLIVEIRA *et al.*, 2023).

Em relação ao tipo de contraceptivo utilizado, pelas participantes do estudo, destaca-se o Selene 17,6% (n=18), que é constituído de 0,035mg de etinilestradiol e 2mg de acetato de ciproterona, o segundo mais citado foi o Ciclo 21 com 7,8% (n=8), que contém 0,15mg de levonorgestrel e etinilestradiol 0,03mg. Analisando a composição dos AOCs citados na pesquisa observou-se que eles têm

uma combinação de dois hormônios - a progesterona e o estrógeno, conforme Tabela 3.

Tabela 2 - Dados sociodemográficos da população feminina investigada sobre o perfil de consumo de contraceptivos na cidade de Santa Cruz do Capibaribe-PE, no ano de 2023.

Idade	n	%
18 a 25 anos	72	70,6
25 a 30 anos	12	11,8
Maiores de 30 anos	18	17,6
Grau de escolaridade	n	%
Ensino fundamental completo	37	63,8
Ensino Médio Incompleto	5	8,6
Ensino Médio Completo	1	1,8
Ensino Superior Incompleto	10	17,2
Ensino Superior Completo	5	8,6

n= número; % = percentual

Fonte: Autoria Própria, 2023.

Tabela 3 – Anticoncepcionais orais mais utilizados entre as mulheres da cidade de Santa Cruz do Capibaribe-PE.

Anticoncepcional oral utilizado	n	%
Selene (etinilestradiol+acetato de ciproterona)	18	17,6
Ciclo 21 (levonorgestrel+etinilestradiol)	8	7,8
Tamisa (gestodeno+etinilestradiol)	4	3,9
Repopil (acetato de ciproterona+etinilestradiol)	4	3,9
Alestra 20 (gestodeno+etinilestradiol)	3	2,9
Primera 30/Primera 20 (desogestrel+etinilestradiol)	2	1,9
Yasmin (drospirenona+etinilestradiol)	2	1,9
Previane (gestodeno+etinilestradiol)	2	1,9
lumi (drospirenona+etinilestradiol)	2	1,9
Level (levonorgestrel+etinilestradiol)	2	1,9
Outros	11	0,9

n= número; % = percentual

Fonte: Autoria Própria, 2023.

Tal resultado pode ser comparado com o estudo realizado por Dos Santos *et al.* (2022), que enfatiza o uso de AOC pela maioria das mulheres. Desses anticoncepcionais, predominavam combinações dos dois hormônios, sendo eles, drospirenona e etinilestradiol (26,1%), levonorgestrel e etinilestradiol (5,8%), levonorgestrel e etinilestradiol (4,3%), e outros correspondente aos mesmos componentes. Diferente do presente estudo em que predomina em primeiro lugar etinilestradiol e acetato de ciproterona (17,6%), seguido de levonorgestrel e etinilestradiol e em terceiro gestodeno e etinilestradiol.

Ainda nessa vertente, é válido ressaltar que Souza, Borges e Mourão (2018), em seu estudo evidenciam a possibilidade de AOC que contém drospirenona e etinilestradiol, apresentarem menos efeitos colaterais e serem mais tolerados, sendo assim, o mais recomendado por ginecologistas, bem como, distribuído de forma gratuita.

Foi questionado sobre quem as auxiliou na escolha deste método, sendo o "Médico" 48,3% (n=28) a escolha mais predominante, seguida da escolha "Por Conta Própria" 39,7% (n=23). Quando

questionadas sobre o motivo de usar AOCs, prevenir gravidez foi o motivo de maior prevalência com 88,8% (n=71), seguido de melhorar os sintomas da TPM com 16,3% (n=13). Verificou-se, também, nesse estudo, que 43,1% (n=25) das mulheres que fazem uso dos AOCs já o fazem há aproximadamente 3 anos, conforme representado na Tabela 4.

Tabela 4 - Representativo numérico e percentual quanto ao índice de quem as auxiliou na escolha desse método e o motivo de usar AOCs.

Auxílio na escolha do método	n	%
Médico	28	48,3
Conta própria	23	39,7
Farmacêutico	6	10,3
Enfermeiro	1	1,7
Motivo para uso de anticoncepcionais	n	%
Prevenir gravidez	71	88,8
Melhorar sintomas da tensão pré-menstrual	13	16,3
Síndrome de ovários policísticos	7	8,8
Menstruação irregular	1	1,3
Endometriose	1	1,3
Tempo de uso dos anticoncepcionais	n	%
Menos de um ano	13	22,4
1 a 3 anos	25	43,1
4 a 6 anos	12	20,7
Mais de 6 anos	8	13,8

n= número; % = percentual

Fonte: Autoria Própria, 2023.

Quanto à escolha do método, houve um alto índice de mulheres que escolheram "por conta própria", ou seja, grande parte faz o uso sem orientação. Segundo Siqueira e Filho (2022), isso implica na má utilização do método, e sabe-se que a falta de conhecimento e acompanhamento terapêutico é um fator que compromete a segurança e eficácia do medicamento. Em contrapartida, no estudo realizado por De Souza *et al.*, (2022), foi avaliado o consumo de anticoncepcionais e fatores associados entre estudantes universitárias, e das 2.221 estudantes avaliadas, 298 (13,0%) indicaram utilizar algum medicamento contraceptivo. Destes, a maioria foi indicada por médicos (92,6%). O tempo de uso superior a seis meses foi o mais prevalente (77,9%).

Pesquisas realizados na última década revelam que as mulheres jovens, menos escolarizadas, de classe econômica mais baixa, pretas e pardas e que vivem nas regiões Norte e Nordeste do país são as que apresentam menor prevalência no uso de contraceptivos (FARIAS *et al.*, 2016; GONÇALVES *et al.*, 2019; DA TRINDADE *et al.*, 2021). Ademais, em um estudo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) foi identificado que mulheres brancas utilizam a dupla proteção (camisinha e anticoncepcional oral), já as mulheres pretas e indígenas usam mais frequentemente métodos de barreira, como a camisinha, pois sua utilização é prática, não precisa de prescrição e também é fácil de se adquirir gratuitamente para além do próprio Sistema Único de Saúde (SUS) (DA TRINDADE *et al.*, 2021).

De acordo com Brandt, Oliveira e Burci (2018) o método contraceptivo individual deve ser feito com o acompanhamento de um profissional de saúde especializado para informar e prescrever a medicação. Pois, assim ele irá auxiliar na escolha de um método individualizado conforme as características da mulher, seu planejamento familiar e o serviço de saúde oferecido. Por isso, é de suma importância que profissionais de saúde habilitados, incluindo a classe Farmacêutica, realizem



o acompanhamento terapêutico. O Farmacêutico, como profissional de saúde que detém os conhecimentos que vão além da dispensação, deve orientar quanto aos efeitos adversos, interações medicamentosas, e também, alterações cardiovasculares e metabólicas, visando principalmente a segurança do paciente (MATSUOKA; GIOTTO, 2019).

Fica subentendido, também, que parte das mulheres não fazem acompanhamento com ginecologista. De acordo com Fernandes (2020), grande parte das mulheres não fazem consulta ginecológica por falta de conhecimento. Isso implica em complicações que vão além da prática sexual. Como foi abordado por Chaves (2021), as consultas de rotina abrangem patologias como: Infecções Sexualmente Transmissíveis, alterações menstruais, cânceres ginecológicos, dentre outros. Assim sendo, as consultas vão muito além da vida sexual, auxiliam a saúde da mulher de forma integral.

Além disso, outra vertente que se destaca é o tempo de utilização do método, no presente estudo evidenciou-se que a maioria das mulheres utilizam o AOC a cerca de 3 anos. Nessa perspectiva, Mandu e Caetano (2023) relatam em seu estudo que anticoncepcionais orais quando utilizados por longos períodos de tempo podem acarretar sérias complicações à saúde feminina. Dentre elas, trombose em mulheres que já possuem predisposição genética, câncer de mama e hipertensão arterial sistêmica, ressalta-se ainda que os riscos do uso do método podem se intensificar conforme o tipo de contraceptivo, dose de estrogênio e o tempo de uso.

Das 58 mulheres que fazem uso dos AOCs, 41,2% (n=42) afirmam sentir algum efeito colateral, e a Tabela 5 evidencia o enjoo como o efeito colateral mais relatado pelas mulheres 21,5% (n=33), seguido da dor de cabeça 19,6% (n=30) e da mudança de humor 29% (n=19).

Tabela 5 - Representativo numérico referente à ocorrência de efeitos colaterais, bem como, quais efeitos colaterais do uso de AOC apresentados pelas mulheres participantes do estudo.

Já sentiu efeito colateral relacionado ao uso de anticoncepcional?	n	%
Sim	42	41,2
Não	16	15,6
Não faço uso	44	43,2
Qual efeito colateral sentiu ao fazer uso do anticoncepcional?	n	%
Dor de cabeça	30	19,6
Enjoo	33	21,6
Mudança de humor	29	19
Diminuição de libido	27	17,6
Cansaço ou fadiga	21	13,7
Acne	8	5,2
Mudança de peso	5	3,3

n= número; % = percentual

Fonte: A autoria Própria, 2023.

Ratificando esses achados, no estudo de Souza *et al.*, (2022) foram relatados alguns sintomas logo após a primeira dosagem do anticoncepcional, como a cefaleia, mastalgia ou dor nas mamas, tontura, náusea e vômitos. Assim como qualquer outro medicamento, os anticoncepcionais hormonais podem causar inúmeros efeitos adversos, como: alterações imunológicas, metabólicas, nutricionais, psiquiátricas, vasculares, oculares, gastrintestinais, hepatobiliares, cutâneo-subcutâneas, renais/urinárias, auditivas; distúrbios do Sistema Nervoso Central e do Sistema Reprodutor (COUTO *et al.*, 2019).

No estudo realizado por De Sousa *et al.*, (2021), destaca-se que um dos efeitos adversos a longo prazo mais preocupante deste medicamento é o tromboembolismo. Essa preocupação está relacionada ao fato de que o componente principal do medicamento é o etinilestradiol, que tem



a capacidade de elevar os níveis de trombina no organismo. A trombina desempenha um papel crucial na coagulação sanguínea, o que pode predispor a formação de coágulos nas paredes dos vasos sanguíneos, potencialmente resultando em embolia pulmonar e, em última instância, risco de óbito. Além disso, De Oliveira (2021) acrescenta que a ocorrência de trombose arterial pode estar relacionada ao uso de contraceptivos hormonais orais, especialmente em mulheres que têm predisposição a doenças cardiovasculares, bem como naquelas que apresentam fatores de risco, como o hábito de fumar, obesidade, hipertensão e comorbidades como diabetes mellitus e hipercolesterolemia.

Os hormônios presentes nos AOCs também se ligam a receptores localizados em todas as camadas dos vasos sanguíneos, desencadeando uma ativação desregulada dos processos hemostáticos, resultando em hipercoagulação sanguínea. Esse fenômeno contribui significativamente para o aumento do risco de trombose (Romero; Vitorino, 2021). Além disso, um estudo conduzido por Cruz, Bottega e Paiva (2021) esmiúça a relação entre o uso de contraceptivos orais e o risco de trombose venosa profunda, especialmente devido à inibição de elementos que promovem a anticoagulação sanguínea. Portanto, é recomendável evitar o uso desses contraceptivos, sobretudo em mulheres com síndrome trombotogênica.

Além do exposto, Cardoso *et al.*, (2019) relataram em seu artigo que o risco para o surgimento de distúrbios mentais em mulheres, como transtorno de ansiedade e depressão, pode estar relacionado aos hormônios sexuais femininos, com isso, estudos estão sendo realizados com intuito de investigar a relação do uso de anticoncepcionais hormonais com o aumento dessas desordens psicológicas nas mulheres, tendo como principal foco o público adolescente. Embora 41,2% das participantes do estudo tenham relatado experimentar efeitos adversos, é evidente que a falta de informação sobre métodos anticoncepcionais e seus potenciais efeitos colaterais persiste em grande parte da população. Essa lacuna de conhecimento pode influenciar diretamente na escolha do método contraceptivo mais apropriado, levando em consideração o comportamento sexual e as condições de saúde do usuário (DE ALMEIDA; DE ASSIS, 2017).

Na Tabela 6, buscou-se elucidar o nível de conhecimento das jovens sobre os riscos associados ao uso de anticoncepcional, de modo geral, observou-se que 76,1% (n=78) relatam conhecer os riscos. E quando questionadas se já fizeram uso concomitante de ACO e antibiótico, 60,3% (n= 35) relatam que já fizeram uso.

Tabela 6 – Dados relacionados ao uso de antibióticos por usuárias de anticoncepcional oral, apresentados pelas mulheres de Santa Cruz do Capibaribe-PE, no ano de 2023.

Conhece os riscos associados ao uso inadequado de anticoncepcional?	n	%
Sim, conheço	42	72,4
Não, desconheço os riscos	16	27,6
Já fez uso de antibiótico enquanto utilizava o anticoncepcional?	n	%
Sim	34	60,8
Não	23	39,2

n= número; % = percentual

Fonte: A autoria Própria, 2023.

O uso de contraceptivos orais é um método amplamente utilizado em todo o mundo para prevenir a gravidez. No entanto, uma questão preocupante em relação ao seu uso é a possibilidade de interações medicamentosas com outras drogas, especialmente antibióticos. O uso simultâneo de anticoncepcionais hormonais e antibióticos pode se tornar prejudicial, pois, o uso destes tende a reduzir a eficácia dos anticoncepcionais e aumentar o risco de interação, reduzindo o efeito terapêutico ou aumentando a toxicidade do medicamento, o que pode levar a graves problemas de saúde, principalmente a concepção (PATRICIO; BARBOSA, 2018).

Nesse sentido é válido ressaltar as classes de antibióticos que interagem com anticoncepcionais.

Pode-se salientar que não são todas as classes de antibióticos que inibem o efeito do anticoncepcional, é necessário ser indutor do citocromo P450. Os grandes vilões são antibióticos como Amoxicilina e Rifampicina que são indutores de enzima, que atuam através do sinergismo, evento que ocorre para potencializar ou diminuir o efeito do medicamento, influenciando na absorção intestinal. Porém, embora seja comprovada cientificamente a interação de Rifampicina, outros antibióticos podem apresentar baixa interação, não sendo capaz de diminuir de forma considerável a eficácia do método contraceptivo (AQUINO; RIOS; PASSOS, 2021).

No mesmo sentido, uma das principais causas de interações medicamentosas sem a devida orientação ocorre pela ausência de uma anamnese detalhada para verificar se a paciente faz uso de contraceptivos orais e outras medicações, porém muitas mulheres não se sentem confortáveis e preferem omitir a informação. Além dos antibióticos, outros medicamentos apresentam interação medicamentosa como por exemplo os antifúngicos e os anticonvulsivantes, pois alteram os níveis plasmáticos diminuindo assim a eficácia contraceptiva (BARBOSA *et al.*, 2021; DE SOUZA, 2015).

A pesquisa também objetivou avaliar se ocorre esquecimento na utilização do AOC, e apenas 13,8% (n= 14) revelaram que não fazem o uso corretamente e a maioria 42,2% (n= 43) ainda relataram que quando esquecem, se o atraso for de algumas horas, tomam a pílula atrasada, conforme Tabela 7.

Tabela 7- Distribuição numérica e percentual sobre o nível de conhecimento e forma utilização de anticoncepcionais orais, apresentados pelas mulheres de Santa Cruz do Capibaribe-PE, no ano de 2023.

Esquece de tomar a pílula anticoncepcional com frequência?	n	%
Sim	14	13,8
Não	44	43,1
Não faço uso	44	43,1
Quando esquece de tomar o que costuma fazer?	n	%
Se o atraso for de algumas horas, tomo a pílula atrasada.	43	42,2
Não tomo a pílula atrasada e me previno com camisinha.	7	6,9
Não tomo a pílula atrasada e não me previno com camisinha.	5	4,9
Se o atraso for de muitos dias não tomo a pílula e uso camisinha.	3	2,9
Não faço uso	44	43,1

n= número; % = percentual

Fonte: Autoria Própria, 2023.

De acordo com Ferreira e Paixão (2021), um inquérito online realizado em oito países, dentre as principais formas incorretas de utilização, apresentou a taxa de esquecimento (65%), ingestão no horário errado (67%) e descontinuação do uso do método de (81%), a maioria devido às reações adversas (57%).

A eficácia do contraceptivo hormonal se dá pela capacidade dele de inibir a ovulação e alterar características no endométrio e no muco cervical, evitando a gravidez. Essa capacidade é característica do estrogênio, esse hormônio age no hipotálamo causando a inibição da secreção de GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) e de modo consequente do hormônio folículo estimulante e do hormônio luteinizante, sendo que esses são fundamentais para que ocorra a ovulação (DA SILVA; SÁ; TOLEDO, 2019). Desta forma, acredita-se que seu uso tem impacto direto no sistema endócrino do corpo humano.

A respeito da tomada de medicamento na hora correta, uma taxa considerável relatou que faz o uso no horário incorreto. Sabe-se que o medicamento apresenta uma eficácia de 99% quando tomado corretamente, ou seja, todos os dias no mesmo horário. A redução da eficácia pode ocorrer pelo atraso de algumas horas, principalmente no caso das minipílulas. Infelizmente, pode-se afirmar

que 13,8% correm o risco de uma gravidez indesejada caso utilizem apenas o anticoncepcional como proteção. Para tanto, o correto nessa situação, como consta em todas as bulas, seria a ingestão de uma nova pílula e o uso de preservativo por sete dias (BRANDT; RODRIGUES; BURCI, 2017).

Apesar dos benefícios envolvidos no uso dos AOCs, convém frisar que esses fármacos não garantem uma vida sexual segura para as mulheres (OLIVEIRA; TREVISAN, 2021). Nesse sentido, esses medicamentos não previnem as IST e, seu uso inadequado é associado à diminuição da eficácia contraceptiva e ao aumento do risco de gravidezes não planejadas. Isso pode resultar em falhas na adesão à dosagem prescrita, atrasos na ingestão, interações medicamentosas não consideradas ou falta de compreensão das instruções. Tais erros comprometem a capacidade do contraceptivo em inibir a ovulação e impactam a eficácia global do método. Portanto, a importância de orientação rigorosa e adesão precisa às diretrizes é crucial para evitar resultados indesejados (ALVES *et al.*, 2022).

Por fim, o último questionamento direcionado às entrevistadas foi se as mesmas já tinham utilizado a pílula do dia seguinte, e observou-se que em algum momento da vida elas já fizeram o uso do contraceptivo de emergência, e quando questionado com que frequência fazem uso deste método, 10,8% (n=11) revelaram que usaram de 3 a 5 vezes no período de 1 ano. Foi questionado ainda, sobre a ocorrência de efeitos colaterais decorrentes do uso de pílula do dia seguinte, e evidenciou-se que o enjoo 25,5% (n=26), a desregulação do ciclo menstrual 20,6% (n=21) e a dor de cabeça 12,7% (n=13) foram os principais efeitos colaterais apresentados, de acordo com a Tabela 8.

Tabela 8 – Distribuição numérica e percentual quanto ao uso de contraceptivo de emergência, frequência e efeitos colaterais decorrentes do uso apresentados pelas mulheres de Santa Cruz do Capibaribe-PE, no ano de 2023.

Já utilizou a pílula do dia seguinte?	n	%
Sim	78	76,5
Não	24	23,5
Quantas vezes no ano usou pílula do dia seguinte?	n	%
1 ou 2 vezes	59	57,8
3 a 5 vezes	11	10,8
Mais 5 vezes	8	7,9
Não fiz uso	24	23,5
Já sentiu efeito colateral ao utilizar pílula do dia seguinte?	n	%
Se sim, quais?		
Não senti efeitos colaterais	33	32,4
Enjoo	26	25,5
Desregulação do ciclo menstrual	21	20,6
Dor de cabeça	13	12,7
Cólica	7	6,9
Acne	2	1,9

n= número; % = percentual

Fonte: Autoria Própria, 2023.

A contracepção de emergência, comumente chamada de “pílula do dia seguinte” ou “anticoncepção pós-coito”, é um método contraceptivo que tem como objetivo evitar a gravidez após uma relação sexual desprotegida, o que pode incluir casos de agressão sexual ou falhas em outros métodos contraceptivos (CAMERON; LI; GEMZELL-DANIELSSON, 2017). A pílula é composta de hormônios que estão presentes nos anticoncepcionais convencionais, mas em dose bem maior, e sua função é prevenir a liberação de óvulos e retardar a fertilização. Se a ovulação ocorreu, sua função é descascar o endométrio, o que causa sangramento e impede a implantação do embrião (COSTA; PUGLIESE;



SILVA, 2021).

Em estudo realizado na cidade de São Paulo com adolescentes entre 15 e 19 anos, Olsen *et al.*, (2018) observaram que a maioria das entrevistadas (60% das 310 que responderam ter vivenciado relações heterossexuais) fizeram uso de contraceptivos de emergência alguma vez na vida e, as justificativas principais para o uso seria a falta da camisinha no momento do ato sexual e a desconfiança no método contraceptivo que utilizavam. Segundo Paiva e Brandão (2017), o uso da pílula do dia seguinte é maior entre as mulheres mais jovens e que não tenham parceiros fixos. Percebe-se que a oferta de métodos contraceptivos pela rede pública de saúde ainda é menor que a demanda, e as pessoas vão diretamente às farmácias privadas para comprar o anticoncepcional, sem orientação médica, na maioria dos casos.

Ribeiro Abreu e Teixeira Nunes (2021), entrevistaram 232 estudantes dos cursos de medicina e farmácia em que 126 destes relataram comprar o CE em drogarias e afirmam não receber orientação sobre o seu uso. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) exige a venda de CE com a apresentação de uma prescrição médica, porém esse ato não é praticado abrindo portas para automedicação de CE de alta carga hormonal (ARRAIS *et al.*, 2016). Oliveira e Oliveira, (2016), ainda enfatiza que o consumo de CE pode causar falta de ar, distúrbios do ciclo menstrual, aumento da pressão arterial, e edemas e que seu uso contínuo pode reduzir a eficácia ocasionando em uma gravidez não planejada.

Conclusão

Neste estudo, observou-se uma ampla utilização de anticoncepcionais orais e de emergência, evidenciando a necessidade de educar e conscientizar as pessoas sobre as opções disponíveis para o controle da fertilidade. A análise também revelou lacunas na compreensão e no acesso a essas alternativas, juntamente com preocupações relacionadas à segurança e ao uso inadequado.

Diante desse cenário, surge a necessidade imprescindível de um esforço contínuo na promoção da educação sexual abrangente, assegurando um acesso facilitado e equitativo a métodos contraceptivos e anticoncepcionais de emergência. Essas ações não apenas promoverão a saúde reprodutiva, mas também contribuirão para a redução de gravidezes indesejadas e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, além do aprimoramento da qualidade de vida e o empoderamento das pessoas em suas escolhas reprodutivas.

Além disso, é crucial destacar a importância da pesquisa contínua e da sensibilização pública para desmistificar concepções equivocadas e fornecer informações precisas sobre o uso seguro e consciente desses métodos. Este estudo ressalta a necessidade de um compromisso contínuo com a saúde reprodutiva e o bem-estar geral da sociedade.

Referências

ALBUQUERQUE, J. S. **Métodos anticoncepcionais reversíveis: uma revisão**. 2018. 49 p. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2018. Disponível em: dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/riufcg/6730/JEOVANA%20SOARES%20ALBUQUERQUE%20%20TCC%20BACHARELADO%20EM%20FARMÁCIA%20CES%202018.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Acesso em: 07 mar. 2023.

ALVES, I. A.; FERREIRA, V. C. A.; OLIVEIRA, K. G. Z.; ARAGÃO, M. A. M. O impacto do uso de métodos contraceptivos na adolescência: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 2, p. e43711225949, 31 jan. 2022

ALVES, J. E. D. **O nascimento da pílula anticoncepcional e a revolução sexual e reprodutiva**. Juiz de Fora, 2018. Disponível em: <https://www.ufjf.br/ladem/2018/11/28/o-nascimento-da-pilula-anticoncepcional-e-a-r-evolucao-sexual-e-reprodutiva-artigo-de-jose-eustaquio-diniz-alves/>. Acesso em: 06 mar. 2023.



AMÂNCIO, B. C.; DOS SANTOS, D. A.; SILVA, R. M. de A.; MAIA, C. S. uso dos anticoncepcionais orais combinados e seus riscos e benefícios para a saúde da mulher: uma revisão de literatura. **Editora Realize**, S.l, p. 1-2, nov. 2021. Disponível em: https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conapesc/2021/TRABALHO_EV161_MD4_SAI05_ID1846_28092021121126.pdf. Acesso em: 08 mar. 2023.

AQUINO, A. G.; RIOS, D. G.; PASSOS, M. P. S. INTERAÇÃO ENTRE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COM ANTIBIÓTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 7, n. 10, p. 3212–3227, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i10.3034. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/3034>. Acesso em: 3 jan. 2024.

ARAÚJO, F. G.; ABREU, M. N. S.; FELISBINO-MENDES, M. S. Mix contraceptivo e fatores associados ao tipo de método usado pelas mulheres brasileiras: estudo transversal de base populacional. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 39, n. 8, 2023.

ARRAIS, P. S. D.; FERNANDES, M. E. P.; PIZZOL, T. da S. D.; RAMOS, L. R.; MENGUE, S. S.; LUIZA, V. L.; TAVARES, N. U. L.; FARIAS, M. R.; OLIVEIRA, M. A.; BERTOLDI, A. D. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. suppl 2, 2016.

BARBOSA, A. S.; CHAVES, C. T. de O. P. Consequências do uso contínuo de anticoncepcional: um alerta as mulheres. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e349101522949-e349101522949, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22949/20151>. Acesso em: 14 abr. 2023.

BARBOSA, B. D. S.; DIANA, M. P. de O.; SLAIBI, V. M. A.; TOLEDO, Y. de O.; FRANCO, D. C. Z.; FRANCO, D. C. Z. Interações medicamentosas dos anticoncepcionais: um velho problema, um novo filho! Contraceptive drug interactions: an old problem, a new one! **Journal Archives of Health**, v. 2, n. 4, p. 1363–1366, 2021.

BRANDT, G. P.; OLIVEIRA, A. P. R. DE; BURCI, L. M. Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. **Revista Gestão & Saúde**, v. 18, n. 1, p. 54–62, 2018.

BRANDT, G. P.; RODRIGUES, A. P.; BURCI, L. M. CONHECIMENTO DE USUÁRIAS DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS ACERCA DE HÁBITOS E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE. **Visão Acadêmica**, [S.l.], v. 17, n. 4, mar. 2017. ISSN 1518-8361. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/50667/31866>. Acesso em: 03 jan. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Assistência em Planejamento Familiar: Manual Técnico/Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica de Saúde da Mulher – 4a edição – Brasília: Ministério da Saúde, 2002.**

CAMERON, S.; LI, H.; GEMZELL-DANIELSSON, K. Current controversies with oral emergency contraception. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 124, n. 13, p. 1948–1956, 17 dez. 2017.

CARCERERI, D. L.; DOS SANTOS, E. K. A.; TOGNOLI, H.; DE OLIVEIRA, M. C.; FREITAS, T. G. **Atenção integral à saúde da mulher: medicina**. 3. ed. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2016. 19 p. Disponível em: <https://unafus.ufsc.br/atencaoBasica/files/2017/10/Atencao-Integral-a-Saude-da-Mulher-ilovepdf-compressed.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2023.

CARDOSO, L. C. dos S.; BENDL, A. L.; DOS SANTOS, L. T. V.; LIMA, B. L. de O.; EINLOFT, M.; SOUZA, A. A utilização de contraceptivos hormonais por adolescentes e potenciais riscos para a saúde. **Clinical & Biomedical Research**, v. 39, n. 1, p. 64–73, 2019.

CHAVES, P. M. **A importância dos exames ginecológicos de rotina no maior hospital militar da amé-**



rica latina. Orientador: Maj Márcia Freitas de Hollanda Cavalcanti. 2021. 25 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Aperfeiçoamento de Oficiais Médicos) - Escola de Saúde do Exército do Rio de Janeiro, [S. l.], 2021. Disponível em: https://bdex.eb.mil.br/jspui/bitstream/123456789/9654/1/Cap_Priscilla%20Moreira%20Chave%20s.pdf. Acesso em: 30 jul. 2023.

COSTA, W. R.; PUGLIESE, F. S.; SILVA, M. S. DA. PÍLULA DO DIA SEGUINTE: IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO USO DE CONTRACETIVO DE EMERGÊNCIA PARA AS ADOLESCENTES. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7, n. 8, p. 932–940, 8 set. 2021.

COUTO, P. L. S.; GOMES, A. M. T.; PEREIRA, A. B.; CARVALHO, J. S.; DA SILVA, J. K.; BOERY, R. N. S. de O. Uso de anticoncepcionais hormonais por prostitutas: correlação com marcadores de vulnerabilidade social. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 32, n. 5, p. 507–513, out. 2019.

COUTO, P. L. S.; VILELA, A. B. A.; GOMES, A. M. T.; FERREIRA, L. C.; NEVES, M. L. P.; PEREIRA, S. S. da C.; SUTO, C. S. S.; DE SOUZA, C. L. Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres: uma revisão integrativa. *Enfermagem em Foco*, v. 11, n. 4, 2020. Disponível em: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/3196>. Acesso em: 08 mar. 2023.

CRUZ, S. L. A. DA; BOTTEGA, D. DOS S.; PAIVA, M. J. M. DE. Anticoncepcional oral: efeitos colaterais e a sua relação com a trombose venosa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, p. e283101421798, 1 nov. 2021.

DA SILVA, C. S.; SÁ, R.; TOLEDO, J. Métodos contraceptivos e prevalência de mulheres adultas e jovens com risco de trombose, no campus centro universitário do distrito federal-udf. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*, v. 8, n. 2, p. 190–197, 2019.

DA TRINDADE, R. E.; SIQUEIRA, B. B.; DE PAULA, T. F.; FELISBINO- MENDES, M. S. Uso de contracepção e desigualdades do planejamento reprodutivo das mulheres brasileiras. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, n. suppl 2, p. 3493–3504, 2021.

DE ALMEIDA, A. P. F.; DE ASSIS, M. M. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. *Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde*, v. 5, n. 5, p. 85–93, 2017.

DE ALMEIDA, F. B.; DE SOUSA, N. M. M.; DE BARROS, G. L.; DE ALMEIDA, F. B.; DE FARIAS, P. A. M.; CABRAL, S. A. A. de O. (2015). Avaliação do Uso de Anticoncepcionais de Emergência entre Estudantes Universitários. *Revista Brasileira De Educação E Saúde*, 5(3), 49–55.

DE OLIVEIRA, L. A. Os impactos sociais e de saúde do anticoncepcional hormonal oral na vida da mulher. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 12, n. 1, pág. e21512139587-e21512139587, 2021.

DE SOUSA, A. K. A.; PINTO, K. K. de A.; APARECIDO, L. G.; DA SILVA, T. R.; JÚNIOR, W. L. A. Contexto histórico dos anticoncepcionais hormonais e seus efeitos colaterais no organismo feminino: uma revisão bibliográfica. 2021.

DE SOUZA, G. S.; ZANFRILLI, C. C. L.; MARTINS, C. V.; CLETO, P. E. H.; GUIDONI, C. M.; GIROTTO, E. Consumo de anticoncepcionais e fatores associados entre estudantes universitários. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 43, n. 1, p. 39–50, 13 jan. 2022.

DE SOUZA, L. K. *Interação medicamentosa entre anticoncepcionais orais hormonais combinados e antibióticos*. 2015.

DOS SANTOS, A. C. A. 'Adeus, hormônios': concepções sobre corpo e contracepção na perspectiva



de mulheres jovens. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6143/tde-15052018-092501/publico/AnandaCerqueiraAleluia-dosSantosORIGINAL.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2023.

DOS SANTOS, M. B.; CAIRES, C. S. Risco do uso de contraceptivos orais e de emergência. *Revista Científica UNILAGO*, v. 1, n. 1, 2022. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-cientifica/article/view/584>. Acesso em: 11 abr. 2023.

FARIAS, M. R.; LEITE, S. N.; TAVARES, N. U. L.; OLIVEIRA, M. A.; ARRAIS, P. S. D.; BERTOLDI, A. D.; PIZZOL, T. da S.; LUIZA, V. L.; RAMOS, L. R.; MENGUE, S. S. Use of and access to oral and injectable contraceptives in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, n. suppl 2, 2016.

FERNANDES, L. F. C. *Ginecologista*: Importância da consulta de rotina. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://drluizflavio.com/ginecologista-importancia-da-consulta-derotina/>. Acesso em: 30 jul. 2023.

FERREIRA, B. B. R.; DA PAIXÃO, J. A. A relação entre o uso da pílula anticoncepcional e o desenvolvimento da trombose venosa profunda no Brasil. *Revista Artigos. Com*, v. 29, p. e7766, 26 maio 2021.

GONÇALVES, T. R.; LEITE, H. M.; BAIRROS, F. S.; OLINTO, M. T. A.; BARCELLOS, N. T.; DA COSTA, J. S. D. Social inequalities in the use of contraceptives in adult women from Southern Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 53, p. 28, 28 mar. 2019.

GUAZZELLI, C. A.; SAKAMOTO, L. C.; ANTICONCEPÇÃO, Especializada. MECANISMO DE AÇÃO. *Femina*, v. 48, n. 3, p. 186–92, 2018. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1095698/femina-2019-483-186-192.pdf>. Acesso em: 10 abr. 2023.

GUEDES, L.; SILVÉRIO, A. C. K.; DOS SANTOS, R. A.; MAIA, J. S. Influência dos anticoncepcionais orais hormonais na saúde da mulher. *Revista Brasileira Multidisciplinar-ReBraM*, v. 25, n. 1, p. 153–165, 2022. Disponível em: <https://revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/995>. Acesso em: 10 abr. 2023.

MANDU, Y. M.; CAETANO, O. A. OS EFEITOS ADVERSOS A LONGO PRAZO CAUSADOS PELO USO DE ANTICONCEPCIONAIS EM MULHERES: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, [S. l.], v. 9, n. 5, p. 763–776, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i5.9382. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/9382>. Acesso em: 3 jan. 2024.

MATSUOKA, J. S.; GIOTTO, A. C. Contraceptivo de emergência, sua funcionalidade e a atenção farmacêutica na garantia de sua eficácia. *Revista de iniciação científica e extensão*, v. 2, n. 3, p. 154–162, 2019. Disponível em: <https://revistasfacesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacaocientifica/article/view/250/191>. Acesso em: 30 jul. 2023.

MENDONÇA, D. S. B. RODRIGUES, R. L. A. Interações Medicamentosas entre Antibióticos e Anticoncepcionais, presentes em Prescrições Médicas. *ID online Revista de Psicologia*, v. 11, n. 35, p. 67– 83, 2017. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/718/O>. Acesso em: 10 abr. 2023.

OLSEN, J. M.; LAGO, T. D. G.; KALCKMANN, S. Young women's contraceptive practices: a household survey in the city of Sao Paulo, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, 2018.

OLIVEIRA, M. I. C.; OLIVEIRA, V. B. Avaliação quantitativa da dispensação de contraceptivos de emergência na região de Curitiba-PR, ENTRE 2012 E 2014. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, v. 27, n. 4, p. 248–252, 6 jan. 2016.

OLIVEIRA, R. C.; SILVA, F. W. L.; DE MELO, A. T.; DE PINHO, L. L.; FILHO, J. D. da S.; MONTEIRO, D. L.



M.; LEITE, A. C. R. de M.; MOREIRA, M. C. C.; RODRIGUES, L. K. de N.; DOS SANTOS, W. F. C.; LINARD, W. M.; PEDROSA, A. K. de S. G.; NUNES, R. de M. Uso de anticoncepcionais hormonais (ach) por mulheres em uma farmácia comunitária no município de Jaguaruana-CE. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 27, n. 4, p. 2065-2084, 2023.

OLIVEIRA, R. P. C.; TREVISAN, M. O anticoncepcional hormonal via oral e seus efeitos colaterais para as mulheres. **Revista Artigos. Com**, v. 28, p. e7507-e7507, 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/7507>. Acesso em: 08 mar. 2023.

PAIVA, S. P.; BRANDÃO, E. R. Silêncio e vergonha: contracepção de emergência em drogaria do Rio de Janeiro. **Revista Estudos Feministas**, v. 25, n. 2, p. 617-636, ago. 2017.

PATRICIO, T. O. N. C.; BARBOSA, F. G. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA: Interações medicamentosas entre antibióticos e anticoncepcionais. **Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research**, v. 25, n. 2, 2018.

RIBEIRO, A. T. M.; TEIXEIRA, N. A. Conhecimento sobre método contraceptivo de emergência e seus efeitos indesejáveis pelas universitárias da área da saúde de uma instituição de ensino superior de Campos dos Goytacazes-RJ. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 16, n. 1, p. 7-11, 30 abr. 2021.

ROMERO, J.; VITORINO, K. DE A. **O uso de contraceptivos hormonais orais e os mecanismos associados ao risco de tromboembolismo venoso**. 2021.

SIQUEIRA, T.; FILHO, J. R. A. Planejamento familiar e métodos contraceptivos. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar**, [s. l.], v. 3, n. 10, 2022. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/2090>. Acesso em: 30 jul. 2023.

SOUZA, R. C.; BORGES, G. F.; MOURÃO, D. M. Contracepção oral e fatores de risco em mulheres brasileiras: uma revisão integrativa. **Rev. Cient. da Saúde**. 2018 Jan; 3(1): 92-105. doi: 10.24118/revai806.9495.3.1.2018.403.

UNITED NATIONS. Goal 5: achieve gender equality and empower all women and girls. Disponível em: https://www.unwomen.org/en/what-we-do/ending-violence-against-women/unite?gclid=CjwKCA-jwvOpBhBdEiwAR583B0cdxCbszjQ83DwvZe6tsQ5vgHcwKrW-Ht-y-ErVH52lluuRPjqYhoCzWw-QAvD_BwE. Acesso em: 16 out. 2023.

XAVIER, M. S.; CASTRO, H. N.; DE SOUZA, L. G. D.; DE OLIVEIRA, Y. S. L.; TAFURI, N. F.; AMÂNCIO, N. F. G. Automedicação e o risco à saúde: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 225-240, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/22665/18160>. Acesso em: 08 mar. 2023.



Ensaio de pré-formulação e desenvolvimento de carreador lipídico nanoestruturado visando a terapia antileishmaniose

Samilly Gabrielly dos Santos Sales*; Myla Lôbo de Souza**; Maria Lavinya Arruda da Rocha***; Dante Emanuel de Souza Silva****; Larissa Pereira Alves****; Pedro José Rolim Neto*****

*Graduanda em ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco.

**Pós-doutoranda do Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco.

***Mestranda em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco.

****Doutoranda Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco.

*****Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco,

*****Lider do Grupo de Pesquisa Desenvolvimento Farmacotécnico-Industrial de Produtos Farmacêuticos no CNPq

*Autor para correspondência e-mail: samillysales2019@gmail.com

Palavras-chave

Entrega De Fármacos
Glucotime
Nanocarreadores
Planejamento Experimental

Keywords

Drug Delivery
Glucotime
Nanocarriers
Design Of Experiments

Resumo: As leishmanioses são doenças tropicais negligenciadas (DTNs), onde no Brasil o tratamento de primeira escolha é feito com o antimoniatado de meglumina (AM), medicamento com diversos efeitos adversos. O objetivo do trabalho foi desenvolver carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) contendo AM para o tratamento de leishmaniose. Foi realizado um estudo de pré-formulação, contendo avaliação do equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL), triagem de lipídeos, estudos de compatibilidade e planejamento quali-quantitativo. Os CLN foram preparados pelo método de dupla emulsificação e avaliados quanto ao diâmetro de partícula, índice de polidispersão (Pdl), potencial zeta (PZ) e eficiência de encapsulação (EE). O CLN escolhido foi caracterizado por microscopia eletrônica de transmissão (MET), calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia no infravermelho por transformada de fourier (FTIR) e difração de raios-X (DRX). Também foi testado in vitro para avaliar citotoxicidade em macrófagos Raw 264.7. Os resultados do estudo de pré-formulação indicaram a escolha do Miglyol®812 como lipídio líquido e o Alkest® CSO 300 como o melhor tensoativo hidrofílico (EHL= 8,74). O CLN mais promissor do planejamento apresentou diâmetro médio de 29 nm, Pdl 0,251, PZ -6,76 e EE > 90%. Técnicas de caracterização das nanopartículas confirmaram a incorporação do AM no CLN e obtenção de uma matriz menos cristalina. O AM não apresentou citotoxicidade nos macrófagos, enquanto o CLN contendo o fármaco foi citotóxico acima de 19 µg/mL. Portanto, foi possível obter CLN com propriedades físico-químicas adequadas, alta eficiência de encapsulação e potencial para liberação prolongada do AM. Estudos para avaliar citotoxicidade em leishmanias serão conduzidos.

Pre-formulation trial and development of nanostructured lipid carrier during antileishmanial therapy

Abstract: Leishmaniasis is a neglected tropical disease (NTD). In Brazil, the first-choice treatment is meglumine antimoniate (MA), a drug with many adverse effects. The aim of this study was to develop nanostructured lipid carriers (NLC) containing MA for the treatment of leishmaniasis. A pre-formulation study was carried out, including evaluation of the hydrophilic-lipophilic balance (HLB), lipid screening, compatibility studies and qualitative-quantitative planning. The NLC were prepared using the double emulsification method and evaluated for particle diameter, polydispersity index (Pdl), zeta potential (ZP) and encapsulation efficiency (EE). The chosen NLC was characterized by transmission electron microscopy (TEM), differential scanning calorimetry (DSC), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and X-ray diffraction (XRD). It was also tested in vitro to assess cytotoxicity in Raw 264.7 macrophages. The results of the pre-formulation study indicated the choice of Miglyol®812 as the liquid lipid and Alkest® CSO 300 as the best hydrophilic surfactant (HLB= 8.74). The most promising NLC from the planning showed an average diameter of 29 nm, Pdl 0.251, PZ -6.76 and EE > 90%. Nanoparticle characterization techniques confirmed the incorporation of MA into the NLC and obtained a less crystalline matrix. MA showed no cytotoxicity in macrophages, while NLC containing the drug was cytotoxic above 19 µg/mL. Therefore, it was possible to obtain NLC with suitable physicochemical properties, high encapsulation efficiency and potential for prolonged release of MA. Studies to evaluate cytotoxicity in leishmania will be carried out.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



Introdução

As doenças tropicais negligenciadas (DTN) são doenças que prevalecem em populações com considerável índice de pobreza e, por isso, não representam um mercado lucrativo para as indústrias farmacêuticas. Entre as DTN, está a leishmaniose. Trata-se de uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitida através da picada de insetos vetores do gênero *Lutzomyia*, infectados pelos parasitas. A doença pode se apresentar em diferentes formas clínicas, sendo elas a leishmaniose visceral (LV) e a leishmaniose tegumentar (LT), podendo ser cutânea (LC) ou mucocutânea (LMC) (HOMMA; FREIRE; POSSAS, 2020).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a LV é a forma mais agressiva da doença e pode levar o indivíduo à morte em mais de 95% dos casos se não for tratada (LEISHMANIASIS, 2023). Por outro lado, a LC e a LMC, embora não sejam fatais, deixam cicatrizes ao longo da vida, podendo ser desfigurantes e socialmente estigmatizantes (VASCONCELOS *et al.*, 2018). O Brasil se destaca por ser o terceiro maior país em número de casos anuais nos últimos anos, possuindo também altas taxas de coinfeção *Leishmania*-HIV (LEISHMANIASIS, 2023).

No Brasil, o AM é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de todas as formas clínicas da leishmaniose (VASCONCELOS *et al.*, 2018). É hidrofílico e possui baixa permeabilidade (sistema de classificação biofarmacêutica classe III); devido a isso, seu uso é exclusivamente parenteral, necessitando da internação do paciente. O AM está relacionado também a eventos adversos graves, como cardiotoxicidade e hepatotoxicidade (HENDRICKX *et al.*, 2019).

Uma estratégia viável para o desenvolvimento de novas terapias é melhorar os fármacos já existentes por meio da nanotecnologia. A nanomedicina é amplamente explorada para melhorar as propriedades farmacológicas e contornar baixa permeabilidade, solubilidade e estabilidade, alta toxicidade, tempo de meia-vida curto e baixa distribuição tecidual (LI *et al.*, 2017). Nesse cenário, os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) são bastante atrativos. Os CLN possuem matriz lipídica composta por lipídeos sólidos e líquidos à temperatura ambiente e corporal. Sua matriz menos cristalina permite um maior aprisionamento do fármaco ao longo do tempo de armazenamento. Além disso, dispõem de muitos excipientes aceitos para uso humano, baixo custo de produção, maior possibilidade de escalonamento, além de serem biocompatíveis e biodegradáveis (MÜLLER *et al.*, 2016). Diante do exposto, o objetivo desse trabalho foi desenvolver e caracterizar CLN contendo o AM para potencial atividade leishmanicida.

Material e Métodos

Materiais e reagentes

Dynasan®116 e Miglyol® 812 doados pela IOI Oleochemical (Hamburgo, Alemanha); ácido oleico e Span® 80 doados pela Croda (São Paulo, Brasil); Alkest® CSO 300 doado pela MCassab (São Paulo, Brasil); Pluronic® F-127 foi comprado da Sigma (St Louis, EUA); AM foi adquirido da Acros organics (Antwerp, Bélgica). Além disso, foram utilizados solventes e reagentes apropriados para a condução dos ensaios.

Métodos

Ensaio de pré-formulação

Triagem lipídica

Foi avaliada a influência dos lipídeos líquidos Miglyol® 812 (triglicerídeo dos ácidos caprílico e cáprico) e ácido oleico (ácido graxo de cadeia longa) na promoção da diminuição do perfil de cristalinidade da matriz lipídica contendo o lipídeo sólido Dynasan®116 (triglicerídeo do ácido palmítico). Foram realizadas análises de calorimetria exploratória diferencial (DSC) do lipídeo sólido Dynasan®116 e suas combinações com os dois lipídeos líquidos na proporção 1:1 (m/m).

As análises ocorreram com aproximadamente $2 \pm 0,05$ mg de amostra que foi adicionada à um cadinho de alumínio, hermeticamente selado, que foi submetido à análise sob temperatura de 25 °C a 300 °C, com razão de aquecimento de 10 °C/min e fluxo de nitrogênio de 50 mL/min, no equipamento DSC-60 Shimadzu® (TIMÓTEO, 2019).



Determinação do equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) da formulação

Foram conduzidos experimentos empregando os lipídios escolhidos, em diversas formulações, variando a proporção de diferentes tensoativos de equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) conhecido. O objetivo do ensaio foi definir o tipo de tensoativo e as proporções que seriam utilizadas na produção dos CLN.

A avaliação do EHL foi realizada através da observação macroscópica das emulsões em dois momentos distintos: o primeiro, imediatamente após a preparação da emulsão, e o segundo, após um período de repouso de 24 horas. As análises foram realizadas combinando a proporção entre o Span® 80 (EHL=4,3) e o Pluronic® F-127 (EHL=22) e entre o Span® 80 (EHL=4,3) e o Alkest® CSO 300 (EHL=11,7). A composição da emulsão foi de: tensoativos 10% (p/p), lipídeo sólido 7% (p/p), lipídeo líquido 3% (p/p) e água ultrapura 80% (p/p); essas proporções foram estabelecidas utilizando informações de estudos semelhantes previamente conduzidos por outros pesquisadores (COSTA, 2019; SOUZA, 2020).

A proporção entre os tensoativos hidrofílico e lipofílico para alcançar a emulsão mais estável foi calculada com base na equação 1 (GRIFFIN, 1949).

$$EHL_{req} = \frac{(\%TensA \times EHLA) + (\%TensB \times EHLB)}{100} \quad \text{Eq. 1}$$

Onde EHL_{req} é o EHL da formulação; %TensA, EHLA, %TensB e EHLB são a porcentagem e o EHL do tensoativo A, e a porcentagem e o EHL do tensoativo B, respectivamente.

Ensaio de compatibilidade

O uso combinado de técnicas termoanalíticas com as espectroscópicas permite uma compreensão aprofundada e melhor visualização das interações físicas ou químicas, auxiliando na seleção dos excipientes adequados (CHADHA; BHANDARI, 2014).

Os componentes selecionados para compor os CLN deste estudo foram o lipídeo sólido Dynasan®116, o lipídeo líquido Miglyol®812 e os tensoativos Span®80 (lipofílico) e Alkest® CSO 300 (hidrofílico).

Análises dos componentes isolados, bem como suas misturas físicas binárias, ternárias e totais na proporção 1:1 (m/m), foram realizadas por DSC e espectrofotometria de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), com o objetivo de identificar possíveis incompatibilidades entre os insumos que seriam utilizados na formulação do CLN. A análise das amostras por DSC foi realizada conforme procedimento já descrito.

O FTIR foi realizado conforme método de Aminu (2021), as amostras foram misturadas com o KBr, na proporção de 1:100; posteriormente, pulverizadas e comprimidas utilizando uma prensa hidráulica Shimadzu® por aproximadamente 10 minutos. A pastilha resultante foi colocada no suporte de amostras do espectrômetro IRTracer-100 (Shimadzu®) para avaliação dos espectros na região do infravermelho, os quais foram adquiridos através de uma varredura abrangendo a faixa de 4000 a 500 cm⁻¹, com 45 scans e resolução de 8 cm⁻¹.

Planejamento quali-quantitativo dos carreadores lipídicos nanoestruturados

Nesse planejamento, os parâmetros selecionados como variáveis de produto foram a quantidade total de lipídeos na formulação e a proporção de lipídeos sólidos e líquidos; enquanto as variáveis de processo foram o tempo e a potência de sonicação. Com base em estudos de planejamentos experimentais anteriores (COSTA, 2019; SOUZA, 2020), a faixa definida para o ensaio foi de 7 a 10% para porcentagem de lipídeos totais, entre 65/35 e 85/15 para a proporção de lipídeo sólido/líquido (m/m), entre 50 e 70% de amplitude para a potência do equipamento de ultrassom e tempo de sonicação entre 5 e 10 minutos com tempo de resfriamento de 10 minutos.

Os parâmetros quali-quantitativos de resposta das formulações considerados foram o índice de polidispersão (PDI), potencial zeta (PZ), diâmetro médio (Diam.) e eficiência de encapsulação (EE%)



das nanopartículas. Foram desenvolvidas 16 formulações com as variáveis desse planejamento.

Obtenção dos carreadores lipídicos nanoestruturados

O método utilizado foi a dupla emulsificação por sonicação a quente (PERES *et al.*, 2016). Os CLN contendo o fármaco (CLN16) possuíam a fase aquosa interna (A_1) com uma solução do fármaco a 300 mg/mL, e a quantidade empregada correspondia a 29% da quantidade de lipídios da formulação.

A fase A_1 foi gotejada na fase oleosa fundida a 70 ± 5 °C, sob agitação magnética por 1 minuto para a formação da emulsão primária (O/A_1). A fase aquosa externa (A_2), contendo o tensoativo hidrofílico também a 70 ± 5 °C, foi vertida na emulsão primária e, então, submetida ao processo de ultrasonicação por meio de um sonicador de sonda (Ecosonics® QR 800, São Paulo), utilizando os tempos e potências pré-determinados. A emulsão formada ($A_1/O/A_2$) foi resfriada em banho de gelo, por 10 minutos, até a formação do CLN por recristalização da fase lipídica (BECKER *et al.*, 2016). A potência, o tempo de sonicação e a quantidade de lipídeos e tensoativos hidrofílico/lipofílico foram definidas pelo ensaio de pré-formulação. Os CLN brancos (CLNBr) foram obtidos pelo mesmo método sem o fármaco.

Caracterização dos carreadores lipídicos nanoestruturados

Diâmetro médio, índice de polidispersão e potencial zeta

O diâmetro médio e o Pdl das nanopartículas foram analisados a 25°C, utilizando a técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS) com um ângulo de incidência de luz fixo de 90° no equipamento Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd., Reino Unido). O PZ foi avaliado por meio da mobilidade eletroforética no mesmo instrumento. Para as medições, todas as amostras foram diluídas numa proporção de 1:10 (v/v) com água ultrapura. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Os CLN obtidos foram caracterizados quanto ao comportamento térmico por DSC, obtendo-se a entalpia e a temperatura de fusão. Pelo termograma, foi possível calcular o índice de cristalinidade (IC), determinado com base na equação 2.

$$IC (\%) = \frac{\Delta H_{Np}}{\Delta H_{LS} \times fase\ lipídica} \times 100 \quad \text{Eq. 2}$$

Onde ΔH_{Np} é a entalpia de fusão dos CLN, ΔH_{LS} é a entalpia de fusão do lipídeo sólido, e a fase lipídica é a quantidade de lipídeo sólido presente na nanopartícula (MADUREIRA *et al.*, 2015).

Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A análise por FTIR é crucial, pois mudanças nos espectros FTIR podem indicar degradação dos componentes, reações indesejadas ou alterações estruturais que podem comprometer a qualidade e a eficácia dos CLN (KAMNEV *et al.*, 2021). Os espectros na região do infravermelho dos CLNBr e CLN16 foram obtidos por FTIR, conforme descrito no tópico da técnica.

Difração de Raios-X (DRX)

A análise por DRX foi conduzida com o propósito de examinar a cristalinidade das substâncias quando isoladas e as mudanças ocasionadas na formação do CLN (DOROFEEV *et al.*, 2012). Os ensaios de difração de raios-X (DRX) dos CLN ocorreram utilizando um difratômetro Smartlab® (Rigaku, Japão), equipado com ânodo de cobre, comprimento de onda 1,5443 Å, taxa de varredura de 5 °/min e passo de 0,03 °/s, com análises nos ângulos de difração 2θ na faixa de 5 a 60° (AMINU *et al.*, 2021).

Determinação da eficiência de encapsulamento

A eficiência de encapsulamento (EE%) foi determinada pelo método indireto e a fração total no



encapsulamento foi quantificada. Os CLN foram diluídos em água ultrapura na proporção 1:1 (v/v) e, posteriormente, submetidos a um processo de separação do fármaco não encapsulado (livre) com filtros Amicon Ultra-0,5 (Millipore®, Darmstadt, Alemanha) com um tamanho de poro de 30 kDa, através de centrifugação a 8000 rpm por 45 minutos (centrífuga Daiki DTC-16000). O filtrado (fármaco não encapsulado) foi coletado e diluído em solução de HCl 6M para a quantificação do AM por espectrometria de absorção atômica por chama (FAAS), baseado no método de Souza (2020). O CLNBr seguiu o mesmo procedimento e foi empregado como o branco da leitura. A EE% foi calculada de acordo com a equação 3.

$$EE\% = \frac{(F_{total}) - (F_{livre})}{F_{total}} \times 100 \quad \text{Eq. 3}$$

Onde F_{total} é a quantidade de fármaco total na nanopartícula e F_{livre} é a quantidade de fármaco não incorporado, doseado após filtragem.

Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

A análise da morfologia dos CLN foi examinada através da microscopia eletrônica de transmissão (MET), pelo método de contraste negativo (LEON; CHUNG; RINALDI, 2020). Aliquotas de 20 µL dos CLN foram diluídas em água ultrapura na proporção 1:10 (v/v). As amostras foram depositadas em grades de cobre, onde foi gotejado o ácido fosfotungstico (PTA) como contrastante. A grade foi colocada para secar em temperatura ambiente por 48 horas. As amostras foram visualizadas usando um microscópio de transmissão Morgagni 268D (FEI), sob aceleração de 80 kV.

Avaliação da citotoxicidade in vitro dos carreadores lipídicos nanoestruturados

Um ensaio de citotoxicidade celular foi realizado com o objetivo de avaliar as concentrações tóxicas do AM frente aos macrófagos RAW 264.7, bem como comparar com a citotoxicidade do CLN16 e do CLNBr (SAHU *et al.*, 2016).

Foram realizados ensaios com MTT (3 - (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-brometo difenil tetrazólio) em macrófagos da linhagem RAW 264.7, os quais foram colocados em placas de 96 poços na quantidade de $0,2 \times 10^5$ células/poço e incubados por 24 horas a 37 °C e atmosfera com 5% de CO_2 . Os compostos (AM, CLN16 e CLNBr) foram adicionados através de diluições seriadas, as concentrações testadas variaram de 4,76 a 609 µg/mL, seguida de nova incubação por 72 horas. Como controle negativo foram utilizados apenas meio de cultura, e como controle positivo, foi utilizada a anfotericina B. Posteriormente, foi acrescentado 25 µL de MTT a 5 mg/mL em PBS e incubado por 2 horas a 37 °C. Por fim, parte do meio de cultura juntamente com o restante de MTT foi aspirado e adicionado 100 µL de DMSO por poço para a solubilização dos cristais de formazan. A leitura da absorbância ocorreu a 570nm no espectrofotômetro THERMO SCIENTIFIC® Multiskan® FC.

Resultados e Discussão

Ensaio de pré-formulação - Triagem lipídica

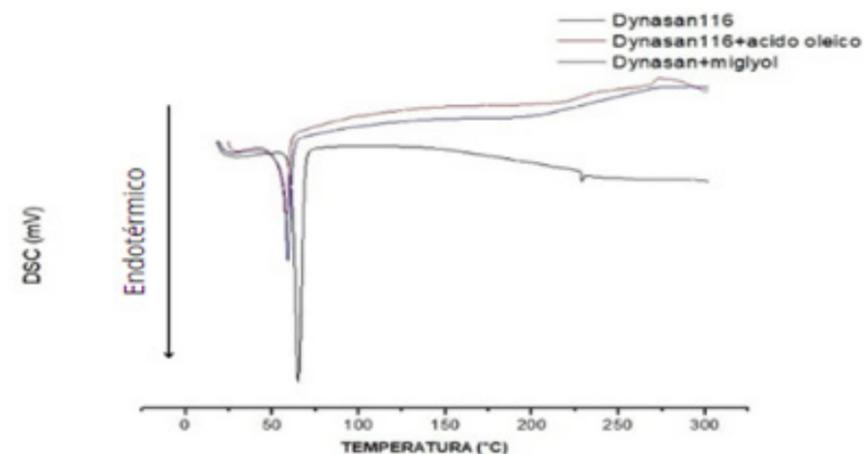
Conforme ilustrado na Figura 1, o pico endotérmico apresentado pelo Dynasan®116 ocorreu em torno da temperatura de 65°C, com entalpia de -188,24 J/g correspondente à sua fusão. Os picos endotérmicos das misturas binárias com Miglyol®812 e ácido oleico ocorreram em 59 °C e 57,91°C, com entalpia de -85,24 J/g e -90,47 J/g, respectivamente.

Foi observada uma diminuição no ponto de fusão e na entalpia das misturas binárias em comparação com o lipídeo sólido puro, o que indicou uma matriz menos cristalina.

Esses resultados estão de acordo com os resultados encontrados por Souza (2020). A diminuição na entalpia e na temperatura de fusão dos lipídeos sólidos, quando combinados com lipídeos líquidos, pode ser explicada pela solubilização parcial desses componentes, tornando o processo de fusão mais fácil e exigindo menos energia (SEVERINO *et al.*, 2012). Como a mistura Dynasan116+ Miglyol foi a mistura binária com maior redução da entalpia de fusão e também apresentou boa diferença entre as temperaturas de início e final da fusão, o Miglyol® 812 foi o lipídeo líquido escolhido para dar continuidade ao estudo.



Figura 1 - Curva DSC do lipídeo sólido Dynasan116[®] e suas misturas binárias com os lipídeos líquidos ácido oleico e Miglyol[®]812.



Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

Determinação do equilíbrio hidrófilo-lipófilo

As proporções de tensoativos e os valores de EHL de cada formulação obtida com os diferentes tensoativos estão expostos nas Tabelas 1 e 2. Entre os dois pares de tensoativos utilizados, o par Span[®] 80 e Alkest[®] CSO 300 resultou em formulações com aspecto translúcido e sem indícios de cremação (KHERADMANDNIA *et al.*, 2010).

Tabela 1 - Proporções de tensoativos para formulações contendo Span[®] 80, Pluronic[®]F-127 e respectivos valores de EHL.

EMULSÃO	Span [®] 80	Pluronic [®] F-127	EHLreq
A1	90%	10%	6,07
A2	80%	20%	7,84
A3	70%	30%	9,61
A4	60%	40%	11,38
A5	50%	50%	13,15
A6	40%	60%	14,92
A7	30%	70%	16,66
A8	20%	80%	18,46
A9	10%	90%	20,23

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

Entre as nove formulações obtidas, foi escolhida a B6 (EHLreq = 8,74) por apresentar aspecto mais translúcido, sugerindo a obtenção de partículas em tamanho menor (LI *et al.*, 2016; MULLER *et al.*, 2016), esses resultados são semelhantes aos encontrados por Rocha (2022). Os tensoativos e suas respectivas proporções na formulação B6 foram aplicados para o preparo dos CLN. Parte superior do formulário.



Tabela 2 - Proporções de tensoativos para formulações contendo Span[®] 80 e Alkest[®] CSO 300 e respectivos valores de EHL.

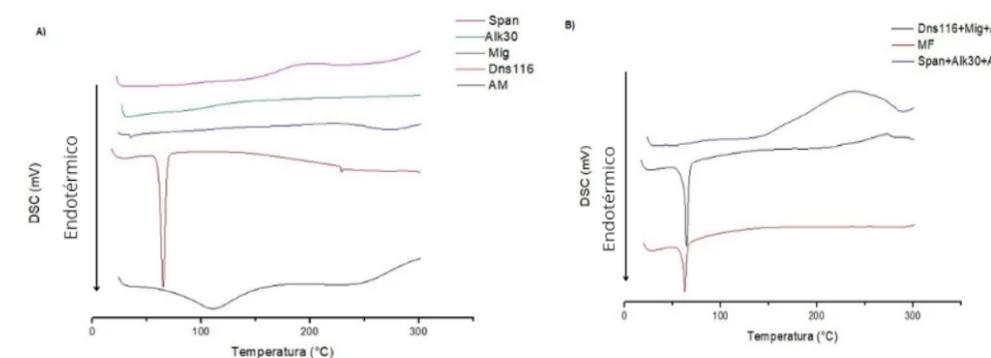
EMULSÃO	Span [®] 80	Alkest [®] CSO 300	EHLreq
B1	90%	10%	5,04
B2	80%	20%	5,78
B3	70%	30%	6,52
B4	60%	40%	7,26
B5	50%	50%	8,00
B6	40%	60%	8,74
B7	30%	70%	9,48
B8	20%	80%	10,22
B9	10%	90%	10,96

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

Ensaio de Compatibilidade

Conforme exposto na Figura 2A, foi possível notar na curva do AM um evento endotérmico caracterizado por um pico alargado na temperatura de 110,80 °C, com um valor de entalpia de -212,51 J/g, referente à fusão do AM e à perda de água de solvatação. Esses resultados estão em consonância com os encontrados por outros estudos (SILVA, 2016; SOUZA, 2020).

Figura 2 - (A) Gráfico DSC dos compostos isolados. (B) Gráfico DSC das misturas ternárias e total. Legenda: Dns116= Dynasan; AM = antimoniato de meglumina; Span = Span[®]80; Alk30=Alkest[®]CSO 300; MF= mistura total física.



Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

O Dynasan[®]116 apresentou um pico por volta de 65°C, com entalpia de -188,24 J/g correspondente à sua fusão. Em relação às curvas do Miglyol[®] 812, Span[®] 80 e Alkest[®] CSO 300, não foram observados eventos na faixa de temperatura analisada, visto que são substâncias líquidas à temperatura ambiente.

Na Figura 2B, ao avaliar a curva da mistura ternária formada pelos lipídeos e o fármaco, foi possível observar um pico endotérmico em 64,69°C, referente à fusão do Dynasan[®]116, com entalpia de -70,49 J/g. A diminuição na quantidade de energia necessária para que ocorra a fusão do lipídeo, em comparação com os resultados obtidos apenas com os dois lipídeos na triagem lipídica, pode ser um indicativo de que o fármaco colabora com o aumento da desorganização da estrutura, haja vista que quanto menor a entalpia envolvida na fusão da mistura de lipídeos, maior a redução de

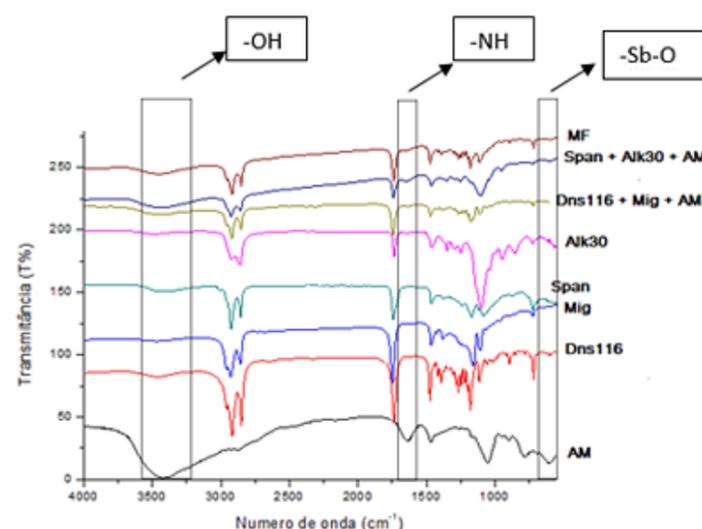
cristalinidade da matriz lipídica na mistura física (ZHENG *et al.*, 2013).

A combinação ternária dos tensoativos com o fármaco exibiu um perfil de curva semelhante ao dos agentes tensoativos, não apresentando eventos consideráveis. A ausência do evento de fusão do fármaco indicou a solubilização do AM na mistura líquida dos agentes tensoativos (SILVA, 2016). Por fim, a curva referente à mistura física completa apresentou um perfil semelhante à mistura ternária formada pelo AM e os lipídeos, com um pico que corresponde à fusão do Dynasan®116 em 62,73°C, um pouco alargado, menos intenso e com entalpia ainda mais reduzida (-49,07 J/g), mostrando a influência das misturas dos insumos na cristalinidade do lipídeo sólido.

O ensaio de DSC das amostras permitiu a avaliação de mudanças em eventos térmicos das substâncias isoladas e em mistura, visando a avaliação de possíveis incompatibilidades. A redução na temperatura de fusão identificada em algumas das misturas pode ser vantajosa para a produção dos CLN, pois contribui para evitar o alcance de temperaturas elevadas que poderiam resultar na fusão do fármaco e na evaporação da solução aquosa utilizada nas nanopartículas. Não foram observadas mudanças nos perfis térmicos indicativas de incompatibilidade entre os insumos, apenas um comportamento que reflete a mistura das substâncias.

A segunda avaliação de compatibilidade foi realizada por FTIR, os resultados contendo os espectros da região do infravermelho das amostras isoladas e misturas estão demonstrados na Figura 3, com os principais picos do fármaco destacados. Conforme pode ser observado na Figura 3, O Miglyol®812 e o Dynasan®116 apresentaram picos característicos de lipídeos, como picos fortes em 2920 cm⁻¹ e 2850 cm⁻¹ referentes às vibrações de estiramento dos grupos -CH₃ e -CH₂, picos em 1740 cm⁻¹ do estiramento de C=O das carbonilas (características de ésteres), em 1465 cm⁻¹ e 1380 cm⁻¹ dos dobramentos de -CH₂ e -CH₃ (características de alcanos), em 1172 cm⁻¹ e 1110 cm⁻¹ do estiramento assimétrico de C-O (característico de ésteres), um pico pequeno em 1060 cm⁻¹ referente ao estiramento C-O de álcool secundário, e em 721 cm⁻¹ de dobramento dos grupos CH₂ de cadeias longas; tais resultados são semelhantes aos destacados por Souza, 2020. Ademais, o Dynasan®116 também apresentou picos justapostos entre 1215 e 1288 cm⁻¹ do estiramento assimétrico C-O, característico de triglicerídeos. Os tensoativos apresentaram espectros com picos semelhantes aos dos lipídeos já detalhados, justificado pelo fato de serem derivados de lipídeos.

Figura 3 - Espectro de infravermelho das substâncias isoladas, misturas ternárias e mistura total. Legenda: AM= Antimoniato de meglumina; MF=mistura total com todos os componentes analisados; Span = Span®80; Alk30=Alkest®CSO 300; Mig =Miglyol®812; Dns116= Dynasan®116.



Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

O Span® 80 também possui uma banda de baixa intensidade em 3400 cm⁻¹ relacionada aos estiramentos dos grupos -OH (presentes nos monoglicerídeos). Já o Alkest® CSO 300, além dos picos em regiões já citadas nos lipídeos, apresentou um pico de forte intensidade em 1090 cm⁻¹ do estiramento C-O-C característico de éter alifático, devido ao alto grau de etoxilação da molécula. Estes resultados estão de acordo com os disponíveis na literatura (IBRAHIM; ALOMRANI; YASSIN, 2014; SOUZA, 2020).

Sobre o espectro vibracional apresentado pelo AM isolado, as principais bandas se encontram na região de 3410 cm⁻¹ das vibrações de estiramento dos grupos -OH e -NH, 2800 cm⁻¹ referente aos estiramentos -CH, 1641 cm⁻¹ de dobramento de -NH, 1465 cm⁻¹ da deformação angular dos grupos C-O, 1060 cm⁻¹ de estiramento dos grupos C-N e CO, além da banda em 601 cm⁻¹ do estiramento Sb-O (SILVA, 2016; SOUZA, 2020).

Nas misturas ternárias com os lipídeos, apenas picos de baixa intensidade, relacionados ao fármaco, foram identificados; sendo o 1641 cm⁻¹ referente ao grupo -NH das amins secundárias. Já na mistura ternária contendo os tensoativos, a presença do AM foi detectada através da presença dos picos a 1641 cm⁻¹ do -NH e 601 cm⁻¹ correspondente ao estiramento Sb-O.

Por fim, na mistura total, apenas uma banda fraca em 3400 cm⁻¹ e o sinal fraco em 1641 cm⁻¹ foram identificados (SOUZA, 2020). Tais diminuições de intensidade dos picos do IFA ou ausência deles no espectro de infravermelho das misturas podem ser justificadas pela proporção diminuída do AM quando em combinação com os excipientes.

Em todas as análises, tanto das misturas ternárias quanto da mistura total, não foram identificadas mudanças nas posições das bandas de absorção, tampouco surgimento de picos em novas regiões do espectro. Com base nesses resultados, foi possível confirmar o resultado do DSC, em que não foram observados sinais de incompatibilidade dos insumos com o fármaco, sugerindo que as alterações observadas nas análises são oriundas de interações físicas.

Planejamento quali-quantitativo dos carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN)

Conforme os dados expressos na Tabela 3, foi possível obter CLN com diâmetro médio variando de 29 a 58 nm, Pdl entre 0,162 e 0,448 e potencial zeta entre -6,76 e -24 mV.

As formulações exibiam um aspecto que variou entre translúcido e leitoso, além de um reflexo azulado característico das nanopartículas. Informações disponíveis na literatura indicam que, para garantir uma penetração eficaz na pele por meio de aplicação tópica, o diâmetro das partículas não deve ultrapassar 100 nm, devido às propriedades da camada córnea e sua limitada permeabilidade (LI *et al.*, 2016; MULLER *et al.*, 2016). Por outro lado, nanopartículas ideais para uso oral devem possuir diâmetros inferiores a 300 nm, haja vista que esse tamanho promove a permeabilidade intestinal e absorção sistêmica (THUY *et al.*, 2022).

Todas as formulações obtidas apresentaram diâmetro de partícula adequado tanto para administração tópica quanto oral (LI *et al.*, 2016; MULLER *et al.*, 2016; THUY *et al.*, 2022). No que diz respeito ao Pdl, apenas duas formulações não atenderam ao valor recomendado abaixo de 0,300, o qual assegura uma homogeneidade mais proeminente nos aspectos físico-químicos, farmacocinéticos e farmacológicos. Em relação ao PZ, valores em módulo ≥30 mV são considerados ideais para conferir estabilidade eletrostática, sendo que apenas 3 amostras alcançaram valores próximos ao ideal (KISS *et al.*, 2019). Quanto à eficácia de encapsulamento, fármacos hidrofílicos como o AM são mais difíceis de serem incorporados em CLN de forma satisfatória (POONIA *et al.*, 2016), no entanto, neste estudo, foram alcançados valores elevados.

Tabela 3 - Matriz do planejamento quali-quantitativo realizado no estudo de pré-formulação. Legenda: Lip. = quantidade de lipídio total; Sol/Liq= proporção de lipídeo sólido/líquido do total de lipídios; Pot. = Potência; Diam. = diâmetro médio; PZ = potencial zeta; EE= eficiência de encapsulação.

Amostra	Lip. (%)	Sol/liq	Tempo (min)	Pot. (A %)	Diam. (nm)	Pdl	PZ (mV)	EE (%)
F1	7	65	5	70	35,96 ± 0,058	0,162 ± 0,006	-14,5 ± 0,60	78,00
F2	7	65	10	70	35,72 ± 0,025	0,179 ± 0,009	-12,4 ± 2,03	77,47
F3	7	85	10	50	31,38 ± 0,114	0,260 ± 0,003	-10,4 ± 1,60	84,49
F4	7	65	10	50	34,49 ± 0,165	0,320 ± 0,032	-20,4 ± 0,55	77,78
F5	7	85	5	70	34,66 ± 0,438	0,300 ± 0,004	-19,2 ± 1,62	59,00
F6	7	85	10	70	58,17 ± 0,275	0,488 ± 0,020	-24,0 ± 0,72	77,90
F7	7	65	5	50	34,59 ± 0,319	0,267 ± 0,004	-17,7 ± 0,70	80,50
F8	7	85	5	50	38,05 ± 0,553	0,221 ± 0,01	-22,6 ± 2,27	79,10
F9	10	85	10	50	58,47 ± 0,049	0,244 ± 0,008	-11,3 ± 0,57	77,86
F10	10	65	5	50	49,73 ± 0,419	0,241 ± 0,004	-14,1 ± 0,56	79,47
F11	10	85	10	70	54,39 ± 0,248	0,284 ± 0,002	-13,9 ± 0,53	80,21
F12	10	65	5	70	49,41 ± 0,225	0,270 ± 0,006	-18,1 ± 0,94	80,91
F13	10	85	5	70	54,23 ± 0,342	0,297 ± 0,006	-11,8 ± 0,65	81,82
F14	10	85	5	50	53,27 ± 0,474	0,284 ± 0,009	-12,4 ± 0,52	87,08
F15	10	65	10	50	49,53 ± 0,424	0,258 ± 0,004	-18,1 ± 0,87	88,52
F16	10	65	10	70	29,00 ± 0,193	0,251 ± 0,007	-6,76 ± 0,25	94,33

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

Dessa forma, a formulação mais promissora escolhida para dar continuidade ao trabalho foi a F16, que apresentou bom Pdl, o menor diâmetro (29 nm) e melhor eficiência de encapsulação (>94%), além de possuir a maior quantidade de fármaco (proporcional à quantidade de lipídio). Embora o PZ da formulação F16 não esteja dentro do valor ideal para melhor estabilidade (>30mV), o tensoativo Alkest® CSO 300 utilizado nos CLN é um polietoxilado, conferindo estabilidade estérica às nanopartículas e auxiliando em casos de baixa estabilidade eletrostática (KISS *et al.*, 2019). Além disso, estudos posteriores empregando o método de liofilização serão conduzidos com o objetivo de melhorar o PZ dos CLN (LIMA, 2019).

Obtenção e caracterização dos carreadores lipídicos nanoestruturados

Com base nos resultados do planejamento quali-quantitativo, foram definidos parâmetros para a obtenção das nanopartículas, sendo o tempo de sonicação de 10 minutos à uma potência de 70% de amplitude, utilizando 10% de lipídeo, com a proporção de 65% de Dynasan® 116 e 35% de Miglyol® 812, 10% de tensoativos (40% de Span® 80 e 60% de Alkest® CSO 300). A solução contendo o fármaco foi utilizada na quantidade de 29% em relação à fase lipídica, e a concentração utilizada foi de 23 mg/mL. Assim, a formulação mais promissora escolhida para dar seguimento ao estudo foi reproduzida e passou por caracterizações de suas propriedades físico-químicas.

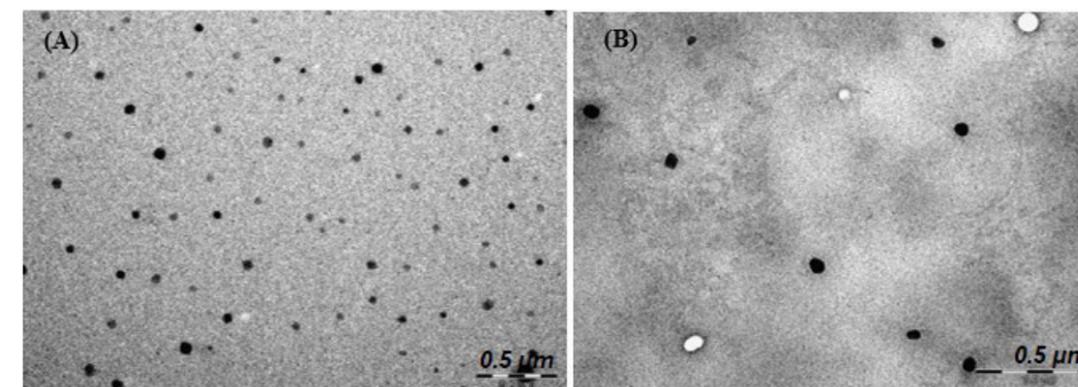
O CLN contendo o fármaco (CLN16) apresentou 29 nm de diâmetro, Pdl de 0,251 e PZ de -6,76 mV, enquanto o CLN branco (CLNBr), sem o fármaco, tinha 55,23 nm, Pdl de 0,224 e PZ de -12,6 mV, respectivamente. A diferença de tamanho dos CLN com e sem fármaco pode estar relacionada a diversos fatores que influenciam a formação das nanopartículas. A redução no tamanho e no PZ do CLN16 com relação ao CLNBr pode ser justificada com uma possível interação do AM com os componentes lipídicos, funcionando como um agente de nucleação, promovendo a formação de partícula menores; além de interagir eletrostaticamente com os íons presentes na formulação afetando o PZ do CLN (GORDILLO-GALEANO; MORA-HUERTAS, 2018; GORDILLO-GALEANO; MORA-HUERTAS, 2021). Entretanto, essa possível propriedade do AM não foi reportada em nenhum estudo anterior a esse. Assim, esse trabalho pode ser um pioneiro ao sugerir essa influência do AM na redução do tamanho e PZ dos CLN.

Microscopia Eletrônica de Transmissão

A avaliação da morfologia das nanopartículas por MET permitiu a visualização direta dos CLN, com e sem fármaco, conforme pode ser observado na Figura 4. Na Figura 4A, pode ser observada a microfotografia do CLNBr, sem fármaco, que apresentaram diâmetros inferiores a 100 nm, com morfologia sugerindo uma alta eficiência no processo de emulsificação e formação dos nanocarreadores.

Na Figura 4B, é mostrada a microfotografia do CLN16, também com partículas de morfologia esférica e diâmetros inferiores a 100 nm, corroborando os resultados obtidos pelo DLS. Além disso, o CLN16 apresentou partículas predominantemente mais escuras em comparação ao CLNBr, o que pode ser atribuído ao fármaco, que possui um metal na molécula e pode gerar maior contraste na microscopia.

Figura 4 - Microfotografias obtidas por MET do CLNBr (A) e CLN16 (B).



Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

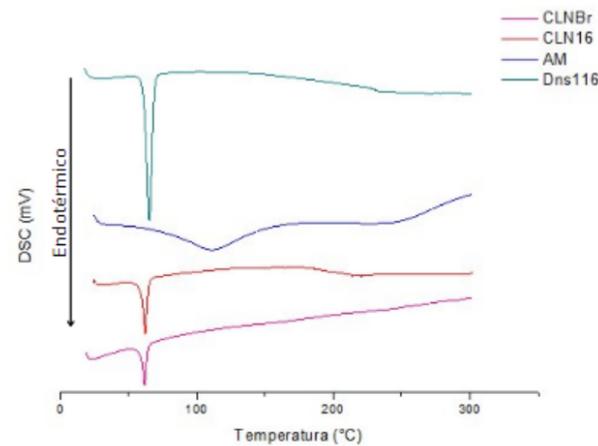
Calorimetria diferencial exploratória dos carreadores lipídicos nanoestruturados

Foram conduzidas análises utilizando DSC para avaliar o comportamento térmico dos CLN, comparando os sistemas com e sem o fármaco, e avaliando a cristalinidade da matriz lipídica. De acordo com a Figura 5, é possível observar na curva do CLN16 que o evento de fusão do fármaco ($\pm 110^{\circ}\text{C}$)



não apareceu, indicando sua incorporação na matriz lipídica da nanopartícula. Apenas é observado um pico endotérmico referente à fusão do Dynasan® 116, com um deslocamento de 65 °C para 62 °C e uma redução de entalpia para -68,34 J/g.

Figura 5 - Gráficos de DSC do lipídio, fármaco e dos nanocarreadores. Legenda: Dns116= Dynasan; AM = antimoniato de meglumina; CLN16 = nanocarreador com AM; CLNBr= nanocarreador branco.



Na curva do CLNBr, também só aparece o pico de fusão do Dynasan® 116, com redução para 61,8 °C e entalpia -61,63 J/g. Tal diferença está relacionada à presença do fármaco no CLN16, que por ter um componente a mais, eleva a temperatura e entalpia de fusão. Em comparação com o lipídeo sólido isolado, a redução de entalpia de -188,24 J/g para -68,34 J/g está relacionada à formação de uma estrutura menos cristalina do lipídeo no nanocarreador (LIU *et al.*, 2017).

Com o intuito de obter conclusões mais precisas sobre a diminuição da cristalinidade do lipídeo durante o processo de formação das nanopartículas, utilizou-se o resultado da DSC para calcular o IC. A equação de IC, descrita nos procedimentos, foi empregada para esse cálculo. O resultado mostrou um IC de 55,8% para o CLN16, indicando que aproximadamente 55% da matriz lipídica voltou para sua conformação mais estável (cristalinizada). Um IC baixo indica uma cristalização menor, o que, como já mencionado, é um parâmetro desejável para a obtenção de nanocarreadores mais estáveis e com maior tempo de retenção do fármaco em sua matriz (PATHAK; KESHRI; SHAH, 2011). Entretanto, um IC muito baixo não é ideal, haja vista que deixa os CLN susceptíveis a processos de instabilidade e pode reduzir a EE% (MADUREIRA *et al.*, 2015).

Dessa forma, os resultados de IC do CLN obtido informam que a incorporação do lipídeo líquido foi eficaz para a redução da cristalinidade, favorecendo o elevado encapsulamento do fármaco.

Difratometria de Raios X (DRX)

De acordo com o gráfico obtido pela DRX, exposto na Figura 6, o padrão DRX do AM confirmou sua morfologia amorfa e geometria estrutural indefinida, favorável para sua maior incorporação nas matrizes lipídicas devido à menor necessidade de gasto energético (SILVA, 2016).

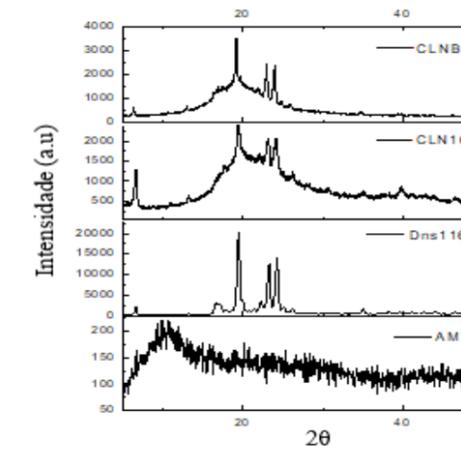
O Dynasan® 116 exibiu picos intensos em ângulos 2θ aproximados de 19,52, 23,19, 24,27, indicando natureza cristalina. Esses picos estão relacionados às formas polimórficas α , β e β/β' , respectivamente, e estão de acordo com a literatura (KIPRIYE; ŞENEL; YENILMEZ, 2017).

Os CLN apresentaram difratogramas semelhantes, com um grande halo amorfo que sobrepõe e diminui os picos cristalinos do lipídeo sólido. Essa redução de cristalinidade corrobora o resultado de IC obtido pelo DSC, que demonstrou um menor grau de cristalização da matriz lipídica. Também



é possível notar que o CLN16 apresentou uma sobreposição pelo halo amorfo com picos de menor intensidade quando comparado ao CLNBr, o que é justificável pela presença do fármaco que possui característica amorfa e contribui para o perfil de cristalinidade reduzido (LIU *et al.*, 2017). Ademais, esses resultados são semelhantes aos relatados por Souza (2022) e Silva (2016).

Figura 6 - Difratogramas do lipídio, fármaco e dos nanocarreadores. Legenda: Dns116= Dynasan; AM = antimoniato de meglumina; CLN16 = nanocarreador com AM; CLNBr= nanocarreador branco.

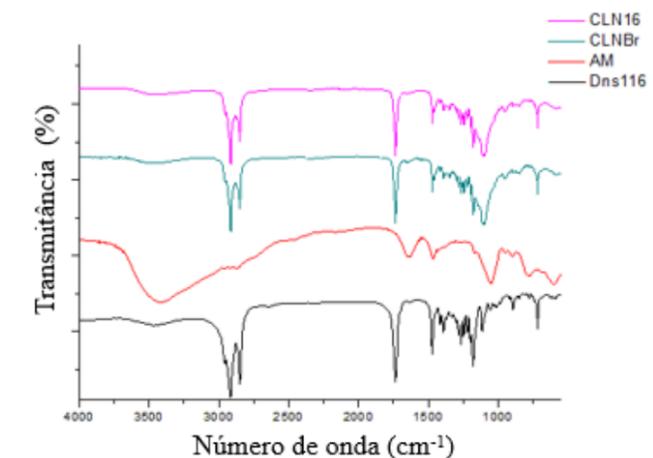


Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

Espectroscopia no infravermelho com transformada de fourier

De acordo com a Figura 7, foi possível observar que o CLNBr e CLN16 apresentaram espectros na região do infravermelho muito similares, com predominância dos picos em regiões características do lipídeo. Os picos referentes ao fármaco não foram observados no CLN16 devido à alta taxa de encapsulação (>90%), sendo visíveis apenas as bandas referentes ao lipídeo sólido, que é o componente majoritário do CLN.

Figura 7 - Espectro de infravermelho do lipídio, fármaco e dos nanocarreadores. Legenda: Dns116= Dynasan; AM = antimoniato de meglumina; CLN16 = nanocarreador com AM; CLNBr= nanocarreador branco.



Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

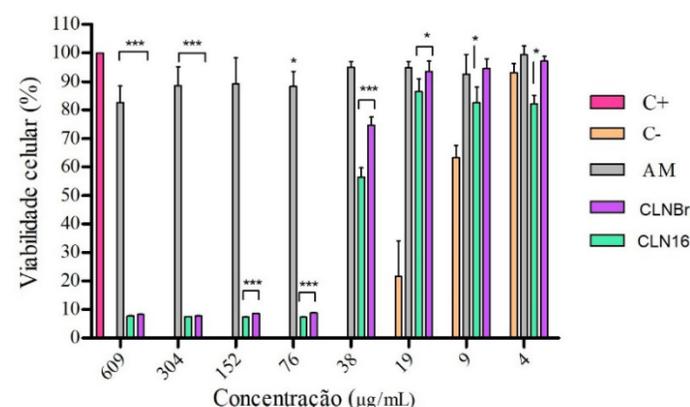
Avaliação da citotoxicidade in vitro dos carreadores lipídicos nanoestruturados

De acordo com os resultados expressos na Figura 8, a viabilidade dos macrófagos, quando ex-



postos ao AM, sofreu alterações significativas em comparação ao controle positivo nas concentrações mais elevadas, embora não seja considerado citotóxico, visto que os níveis de viabilidade permaneceram superiores a 82%. Os CLN apresentaram toxicidade acima da concentração de 38 µg/mL, onde o CLNBr apresentou 74,5% de viabilidade celular, enquanto o CLN16 apresentou 56,5% de viabilidade nessa concentração.

Figura 8 – Citotoxicidade *in vitro* do fármaco e dos nanocarreadores frente aos macrófagos RAW 264.7. Legenda: CLN16= nanocarreador com AM; AM = antimoniato de meglumina; CLNBr = nanocarreador sem AM.



Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

Considera-se citotóxico um produto que provoca uma inibição no crescimento celular acima de 30% (ISO, 2009). Assim, os resultados indicaram que o fármaco em solução (AM) não exibiu citotoxicidade nas concentrações estudadas para os macrófagos.

Por outro lado, os CLN apresentaram citotoxicidade em diferentes concentrações, sendo o CLNBr considerado citotóxico acima de 38 µg/mL ($CC_{50}=39,3$ µg/mL) e o CLN16 a partir de 19 µg/mL ($CC_{50}=39,2$ µg/mL). A citotoxicidade do CLNBr pode ser explicada pela presença dos tensoativos presentes na formulação. Estudos relatam que tensoativos não iônicos polietoxilados em concentrações acima de 0,02% podem manifestar citotoxicidade (GRANT *et al.*, 1992). Já o aumento da citotoxicidade do AM que ocorreu quando incorporado no CLN16 se dá ao fato de que a interação e internalização do fármaco nas células são acentuadas pelo nanocarreador, devido ao seu tamanho reduzido e aumento da área superficial de contato. Entretanto, sua atividade depende da liberação a partir da nanopartícula, nos CLN é esperado que essa liberação ocorra de forma lenta e prolongada. É importante ressaltar que o CLN, ao favorecer a internalização do fármaco nas células, permite sua conversão para a forma ativa, que é a forma tóxica para as leishmanias. Espera-se então, que o CLN potencialize a toxicidade do AM contra as leishmanias em uma menor concentração de fármaco, resultando em um regime posológico reduzido e com doses menores. Entretanto, ensaios para avaliar a atividade leishmanicida e perfil de liberação dos CLN ainda serão realizados.

Comparativamente a outras investigações, concentrações tóxicas do AM já foram relatadas e variaram entre 112,1 e 1125 µg/mL em macrófagos J774. Já em diferentes tipos de carreadores, as concentrações tóxicas abrangem uma faixa de 148,1 a 1000 µg/mL (BORBOREMA *et al.*, 2016; BARAZESH *et al.*, 2018; ALBALAWI *et al.*, 2021).

Conclusão

Os ensaios de pré-formulação resultaram em CLN com características físico-químicas promissoras para o alvo terapêutico, com diâmetro e eficiência de encapsulação adequados para nanocarreadores de administração oral ou tópica. Devido ao PZ obtido, espera-se a realização de



estudos posteriores empregando liofilização visando conferir estabilidade a esses nanocarreadores e permitir incorporação em diferentes formas farmacêuticas. A matriz menos cristalina confirmada pelas técnicas de caracterização indica a obtenção de um CLN com matriz lipídica amorfa que permitiu uma alta eficiência de encapsulação (>90%). O ensaio de viabilidade celular permitiu conhecer concentrações citotóxicas do fármaco em macrófagos, que foram intensificadas quando incorporadas na nanopartícula, devido a melhor interação com as células que permitiu a metabolização do fármaco e conversão na sua forma ativa. Dessa forma, estudos posteriores serão realizados para avaliar as concentrações tóxicas em leishmanias, permitindo conhecer concentrações seguras para uso dos CLN obtidos. Também será testado o perfil da cinética de liberação e incorporação dos CLN em formas farmacêuticas.

Agradecimentos

A Central de multiusuário do departamento de física (DF) da UFPE, ao Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN) e ao Centro de tecnologias estratégicas do Nordeste (CETENE) pelas análises realizadas que contribuíram para este estudo.

Referências

ALBALAWI, A. E; ABDEL-SHAFY, S; KHUDAIR KHALAF, A; ALANAZI, A. D; BAHARVAND, P; EBRAHIMI, K; MAHMOUDVAND, H. Therapeutic potential of green synthesized copper nanoparticles alone or combined with meglumine antimoniate (glucantime®) in cutaneous leishmaniasis. **Nanomaterials**, v. 11, n. 4, p. 891, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/4/891>. Acesso em: 23 de nov. de 2023.

AMINU, N; CHAN, S. Y; MUMUNI, M. A; UMAR, N. M; TANKO, N; ZAURO, S. A; TOH, S. M. Physicochemical compatibility studies of triclosan and flurbiprofen with excipients of pharmaceutical formulation using binary, ternary, and multi-combination approach. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.7, n.1, p.1-16, 2021. Disponível em: <https://fjps.springeropen.com/articles/10.1186/s43094-021-00302-7>. Acesso em: 13 de maio 2023.

BARAZESH, A; MOTAZEDIAN, M. H; SATTARAHMADY, N; MOROWVAT, M. H.; RASHIDI, S. Preparation of meglumine antimonate loaded albumin nanoparticles and evaluation of its anti-leishmanial activity: an in vitro assay. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 42, p. 416-422, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12639-018-1018-7>. Acesso em: 23 de nov. de 2023.

BORBOREMA, S. E. T; OSSO JUNIOR, J. A; ANDRADE JUNIOR, H. F. D; NASCIMENTO, N. D. Antimonial drugs entrapped into phosphatidylserine liposomes: physicochemical evaluation and antileishmanial activity. **Revista da sociedade brasileira de medicina tropical**, v.49, p.196-203, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/VBxZwZhhfLvNSQZHFjFmSYt/?lang=en>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

CHADHA, R; BHANDARI, S. Drug–excipient compatibility screening—role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 87, p. 82-97, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708513002665>. Acesso em: 13 de nov. de 2023.

CORREIA, D; MACEDO, V.O; CARVALHO, E. M; BARRAL, A; MAGALHÃES, A. V; DE ABREU, M. V; ORGE, M. L; MARSDEN, P. Comparative study of meglumine antimoniate, pentamidine isethionate and aminosidine sulfate in the treatment of primary skin lesions caused by Leishmania (Viannia) braziliensis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 29, n. 5, p. 447-453, 1996. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/8966308>. Acesso em: 25 de out. de 2023.

COSTA, L. A. G. **Desenvolvimento de carreadores lipídicos nanoestruturados contendo antimoniato**



de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea. 2019. 77 f. TCC (farmácia) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

DOROFFEV, G. A. *et al.* Determination of nanoparticle sizes by X-ray diffraction. *Colloid Journal*, v. 74, p. 675-685, 2012. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1134/s1061933x12060051>. Acesso em: 09 de jan de 2024.

GORDILLO-GALEANO, A; MORA-HUERTAS, C. E. Hydrodynamic diameter and zeta potential of nanostructured lipid carriers: Emphasizing some parameters for correct measurements. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 620, p. 126610, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927775721004799>. Acesso em: 09 de jan de 2024.

GORDILLO-GALEANO, A; MORA-HUERTAS, C. E. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review emphasizing on particle structure and drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.133, p.285–308, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641118310610>. Acesso em: 09 de jan de 2023.

GRANT, R. L; YAO, C; GABALDON, D; ACOSTA, D. Evaluation of surfactant cytotoxicity potential by primary cultures of ocular tissues: I. Characterization of rabbit corneal epithelial cells and initial injury and delayed toxicity studies. *Toxicology*, v. 76, p. 153-176, 1992. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X92901628>. Acesso em: 09 de jan de 2024.

GRIFFIN, W. C. Classification of surface-active agents by "HLB". *J. Soc. Cosmet. Chem.*, v. 1, p. 311-325, 1949. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Classification-of-surface-active-agents-by-%22HLB%22-Griffin/faf8af2f92ef95478be33f5e9929ade7c98d545b>. Acesso em: 27 de nov. de 2023.

HENDRICKX, S; CALJON, G; MAES, L. Need for sustainable approaches in antileishmanial drug discovery. *Parasitology research*, v. 118, p. 2743-2752, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00436-019-06443-2>. Acesso em 09 de jan de 2024.

HOMMA, A; FREIRE, M. S; POSSAS, C. Vacinas para doenças negligenciadas e emergentes no Brasil até 2030: o "vale da morte" e oportunidades para PD&I na Vacinologia 4.0. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, 2020.

IBRAHIM, W. M; ALOMRANI, A. H; YASSIN, A. E. B. Novel sulpiride-loaded solid lipid nanoparticles with enhanced intestinal permeability. *International Journal of Nanomedicine*, v. 9, n. 1, p. 129--144, 2014.

KAMNEV, A. A; DYATLOVA, Y. A; KENZHEGULOV, O. A; VLADIMIROVA, A. A; MAMCHENKOVA, P. V; TUGAROVA, A. V. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopic analyses of microbiological samples and biogenic selenium nanoparticles of microbial origin: Sample preparation effects. *Molecules*, v. 26, n. 4, p. 1146, 2021.

KHERADMANDNIA, S; VASHEGHANI, E. F; NOSRATI, M; ATYABI, F. Preparation and characterization of ketoprofen-loaded solid lipid nanoparticles made from beeswax and carnauba wax. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, v. 6, n. 6, p. 753-759, 2010.

KIPRIYE, Z; ŞENEL, B; YENILMEZ, E. Preparation and evaluation of carvedilol-loaded solid lipid nanoparticles for targeted drug delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 16, n. 9, p. 2057–2068, 2017.

KISS, E. L; BERKÓ, S; GÁCSI, A.; KOVÁCS, A; KATONA, G; SOÓS, J; BUDAI-SZŰCS, M. Design and optimization of nanostructured lipid carrier containing dexamethasone for ophthalmic use. *Pharmaceutics*, v. 11, n. 12, p. 679, 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/12/679>.



Acesso em: 28 de nov. de 2023.

LI, Q; CAI, T; HUANG, Y; XIA, X; COLE, S. P; CAI, Y. A review of the structure, preparation, and application of NLCs, PNPs, and PLNs. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, v. 7, n. 6, p. 122, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/7/6/122>. Acesso em: 27 de nov. de 2023.

LIMA, M. N. **Caracterização de nanopartículas de PCL liofilizadas contendo dietilcarbamazina**. 2019. 38 f. TCC (Ciências Biológicas) – Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa, 2019.

LIU, J; CHRISTOPHERSEN, P. C; YANG, M; NIELSEN, H. M; MU, H. The impact of particle preparation methods and polymorphic stability of lipid excipients on protein distribution in microparticles. *Drug development and industrial Pharmacy*, v. 43, n. 12, p. 2032–2042, 2017.

MADUREIRA, A. R; CAMPOS, D. A; FONTE, P; NUNES, S; REIS, F; GOMES, A. M; SARMENTO, B; PINTADO, M. M. Characterization of solid lipid nanoparticles produced with carnauba wax for rosmarinic acid oral delivery. *RSC Advances*, v. 5, n. 29, p. 22665–22673, 2015. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2015/ra/c4ra15802d>. Acesso em: 16 set. 2023.

MÜLLER, R. H; ALEXIEV, U; SINAMBELA, P; KECK, C. M. Nanostructured lipid carriers (NLC): the second generation of solid lipid nanoparticles. *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Nanocarriers*, p. 161-185, 2016.

PATHAK, K; KESHRI, L; SHAH, M. Lipid nanocarriers: influence of lipids on product development and pharmacokinetics. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, v. 28, n. 4, 2011. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03639045.2017.1361967>. Acesso em: 25 de nov. de 2023.

PERES, L. B; DE ARAÚJO, P. H. H.; SAYER, C. Solid lipid nanoparticles for encapsulation of hydrophilic drugs by an organic solvent free double emulsion technique. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 140, p. 317–323, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776515303829>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

POONIA, N; KHARB, R; LATHER, V; PANDITA, D. Nanostructured lipid carriers: versatile oral delivery vehicle. *Future science OA*, v. 2, n. 3, p. FSO135, 2016. Disponível em: <https://www.future-science.com/doi/full/10.4155/fsoa-2016-0030>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

ROCHA, M. L. A. **Planejamento experimental de carreadores lipídicos nanoestruturados contendo nitrato de gálio para fins terapêuticos**. 2022. 63 f. TCC (farmácia) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

SAHU, D; KANNAN, G. M; TAILANG, M; VIJAYARAGHAVAN, R. In Vitro Cytotoxicity of Nanoparticles: A Comparison between Particle Size and Cell Type. *Journal of Nanoscience*, v. 2016, p. 1–9, 2016.

SEVERINO, P; PINHO, S. C; SOUTO, E. B; SANTANA, M. H. Crystallinity of Dynasan® 114 and Dynasan® 118 matrices for the production of stable Miglyol®-loaded nanoparticles. *Journal of thermal analysis and calorimetry*, v. 108, n. 1, p. 101-108, 2012.

SILVA, Tamires Andrade. **Avaliação de Mg, AL HDL como carreador de Sb(V), a partir de antimoniato de meglumina, visando uma alternativa para a quimioterapia da leishmaniose**. 2016. 67 f. - UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS, Maceió, 2016.

SOUZA, M. L. **Carreador lipídico nanoestruturado contendo antimoniato de meglumina como alternativa terapêutica de uso oral contra a Leishmaniose**. 2022. 189 f. Tese (Pós-graduação) - Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

THUY, V. N.; VAN, T. V.; DAO, A. H.; LEE, B. J. Nanostructured lipid carriers and their potential applications



for versatile drug delivery via oral administration. *OpenNano*, v. 8, p. 100064, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352952022000263>. Acesso em: 02 de nov. de 2023.

TIMÓTEO, T. R. R.; DE MELO, C. G.; DE ALENCAR DANDA; L. J.; SILVA, L. C. P. B. B.; FONTES, D. A. F.; SILVA, P. C. D.; NETO, P. J. R. Layered double hydroxides of CaAl: A promising drug delivery system for increased dissolution rate and thermal stability of praziquantel. *Applied Clay Science*, v. 180, p. 105197, 2019.

VASCONCELOS, J. M.; GOMES, C. G.; SOUSA, A.; TEIXEIRA, A. B.; LIMA, J. M. LEISHMANIOSE tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. *RBAC*, v. 50, n. 3, p. 221-7, 2018. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2019/01/RBAC-vol-50-3-2018-ref-722-final.pdf>. Acesso em: 09 de jan. de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Leishmaniasis*. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 20 de jan. de 2023.

ZHENG, M.; FALKEBORG, M.; ZHENG, Y.; YANG, T.; XU, X. Formulation and characterization of nanostructured lipid carriers containing a mixed lipids core. *Colloids and surfaces A: Physicochemical and engineering aspects*, v. 430, p. 76-84, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927775713002987>. Acesso em: 05 de dez. de 2023.



Tendências de uso e prescrição de benzodiazepínicos na atenção primária do SUS: um estudo em Massaranduba – PB

Nathiely Tayanne Tavares da Silva*; Alice Mariah Martins Bernardo Queiroga*; Carlos Daniel de Oliveira Barbosa*; Zacchia Hayvolla Fernandes Marinho de Araújo**; Marina Suênia de Araújo Vilar***; Daniela de Araújo Vilar***

*Graduandos de Farmácia – Centro Universitário - UNIFACISA.

***Graduada em Medicina – Centro Universitário - UNIFACISA.

***Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

****Docente do curso de Farmácia no Centro Universitário - UNIFACISA.

**Autor para correspondência e-mail: nathiely.silva@maisunifacisa.com.br

Palavras-chave

Medicamentos Controlados
Uso Racional De Medicamentos
Benzodiazepínicos

Keywords

Controlled Medications
Rational use of Medicines
Benzodiazepines

Resumo: Os psicotrópicos são substâncias que irão agir no Sistema Nervoso Central, onde causarão mudanças de comportamento e humor no usuário. No que diz respeito aos benzodiazepínicos (BZDs), estes são indicados como primeira opção de tratamento para pacientes que apresentam quadros de ansiedade e/ou insônia. Apesar de serem fármacos seguros e de alta eficiência, seu uso por um longo prazo não é recomendado porque pode gerar efeitos adversos como efeitos cognitivos, físicos, psicomotores, tolerância e até mesmo gerar alta dependência dessa substância. Diante disso, essa pesquisa teve como objetivo avaliar o uso de benzodiazepínicos no serviço de atenção primária do SUS no Município de Massaranduba – PB. A pesquisa foi conduzida em uma farmácia básica do referido município, utilizando como fonte de informações o sistema da farmácia e os receituários da lista-B1 do mês de junho de 2022 até junho de 2023, a fim de traçar um perfil de utilização dos BZDs. Quanto aos resultados, evidenciou-se uma prevalência do gênero feminino nas prescrições de BZDs analisadas, sendo o clonazepam de 2 mg o medicamento mais prescrito. Observou-se que 32,3% dos pacientes atendidos fizeram uso deste medicamento excedendo o período de uso recomendado na literatura. Embora os achados científicos apontem que não se deve fazer a associação do diazepam com a amitriptilina ou a fluoxetina, ainda encontramos um percentual de 11% de prescrições com esta associação.

Trends in the Use and Prescription of Bnzodiazepines in SUS Primary Care: A Study in Massaranduba - PB

Abstract: Psychotropics are substances that will act on the Central Nervous System, where they will cause changes in behavior and mood in the user. With regard to benzodiazepines (BZDs), these are indicated as the first treatment option for patients who experience anxiety and/or insomnia. Despite being safe and highly efficient drugs, their long-term use is not recommended because it can generate adverse effects such as cognitive, physical, psychomotor effects, tolerance and even generate high dependence on this substance. Therefore, this research aimed to evaluate the use of benzodiazepines in the SUS primary care service in the Municipality of Massaranduba – PB. The research was conducted in a basic pharmacy in that municipality, using the pharmacy system and list B1 prescriptions from June 2022 to June 2023 as a source of information, in order to draw up a profile of the use of BZDs. Regarding the results, there was a prevalence of females in the BZDs prescriptions analyzed, with clonazepam 2 mg being the most prescribed medication. It was observed that 32.3% of patients treated used this medication, exceeding the period of use recommended in the literature. Although scientific findings indicate that diazepam should not be combined with amitriptyline or fluoxetine, we still found a percentage of 11% of prescriptions with this association.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



Introdução

Os psicotrópicos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), são substâncias que irão agir diretamente no Sistema Nervoso Central (SNC), causando alterações relacionadas à mudança de comportamento, humor e cognição do usuário. Conseqüentemente, são substâncias químicas que ao serem administradas pela via oral, irão atuar na função psicológica e alteram o estado mental do indivíduo, incluindo os medicamentos com finalidades antidepressiva, alucinógena ou tranquilizante (PRADO; FRANCISCO; BARROS, 2017).

Dentre os psicotrópicos, destaca-se a classe dos benzodiazepínicos (BZDs), cujos efeitos esperados são a ação hipnótica e tranquilizante nos usuários. São indicados para tratamento em indivíduos que apresentam algum transtorno, envolvendo problemas neurológicos ou psiquiátricos específicos, como por exemplo ansiedade, insônia, convulsões, síndrome do pânico e até mesmo abstinência alcoólica. Porém, o uso prolongado dos BZDs é considerado algo controverso, pois há um excesso de prescrições e mesmo seu uso apresentando efeitos benéficos, seu tratamento a longo prazo não é recomendado, pois apresentam alguns riscos (SCALERCIO, 2017).

No ano de 1970, os BZDs já tinham se tornado a primeira opção farmacológica para o tratamento da insônia, pois apresentavam vários benefícios e segurança durante o tratamento (Nucci, 2021). Com o passar dos anos, o consumo dessas substâncias foi apresentando um elevado aumento devido a frequência maior de diagnósticos de indivíduos com transtornos psiquiátricos, insônia, ansiedade, dificuldades econômicas e problemas familiares (MENDES, 2013).

De acordo com um levantamento realizado pelo Conselho Federal de Farmácia, a partir da pandemia de Covid-19, no ano de 2020 observou-se que quase 100 milhões de caixas de antidepressivos foram vendidas no Brasil, um salto de 17% em relação à 2019 (CRF, 2020). Outro levantamento realizado pela InterPlayers apontou um aumento de 11% no primeiro bimestre de 2022 nas vendas de antidepressivos no Brasil, em comparação ao mesmo período de 2021.

Embora apresentem uma ação rápida, baixa toxicidade e seja considerada uma classe de medicamentos de alta eficácia, é comum que apresentem alguns efeitos adversos ao usuário. Os efeitos adversos mais comuns incluem sonolência, efeitos cognitivos envolvendo a memória, efeitos físicos e psicomotores que ocorrem após a retirada da medicação do usuário, e dependência e tolerância quando seu uso se torna algo prolongado. Diante disso, o uso dos BZDs pode também resultar em efeitos adversos graves e até mesmo fatais, porém, são casos raros e ocorrem com mais frequência quando seu uso é associado com outras substâncias depressoras do SNC o qual resultará em uma interação medicamentosa (SCALERCIO, 2017).

Com o passar do tempo, surgiram preocupações em relação ao controle dos BZDs, visto que houve um aumento crescente do uso crônico destes fármacos (ALMEIDA *et al.*, 2022). Com isso, o consumo destas substâncias passou a ser de forma controlada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), onde os mesmos só poderão ser dispensados pelo farmacêutico responsável com a presença de um receituário controlado da lista de substâncias psicoativas – BI (BRASIL, 1998).

Apesar de ser bastante difundido na literatura sobre os malefícios do uso indiscriminado dessas medicações, os benzodiazepínicos ainda são amplamente utilizados e a grande maioria das vezes de forma inadequada pelos usuários. Desta forma, o uso abusivo desses medicamentos e a inadequação de seu uso prejudica a saúde dos indivíduos, ao invés de trazer melhor bem-estar, além de aumentar os gastos públicos com a distribuição das medicações para pessoas que não teriam indicação de uso (ALMEIDA *et al.*, 2022).

Tendo isso em vista, consultas médicas periódicas se fazem importante para o monitoramento da dose, avaliação dos efeitos colaterais e da resposta terapêutica, pois como se sabe uma dose administrada de forma prolongada, mesmo que reduzida já é capaz de causar efeitos indesejados. Outra preocupação constante ao se falar dos benzodiazepínicos é a utilização de doses maiores e por períodos maiores de tratamento, pois pode levar a problemas de tolerância, dependência, ou mesmo crises de abstinência na retirada abrupta dessa medicação (SENRA *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, o farmacêutico possui um papel importante junto a equipe multidisciplinar para a promoção a saúde do paciente, uma vez que, a automedicação é algo crescente entre a



população brasileira e a ausência desses serviços farmacêuticos faz com que não haja de forma adequada as orientações e informações necessárias, incluindo o uso racional de medicamentos o que gera um problema de saúde pública (Scalercio, 2017).

Neste contexto, esse estudo objetivou avaliar o perfil de dispensação de benzodiazepínicos no serviço de atenção primária do SUS no Município de Massaranduba – PB.

Metodologia

A pesquisa refere-se a um estudo voltado a dispensação dos medicamentos prescritos em receituários de controle especial-BI que foram dispensados na farmácia básica do Município de Massaranduba-PB, que é uma cidade localizada no Estado da Paraíba, sua mesorregião engloba o agreste paraibano. Segundo dados do IBGE estima-se que a cidade contém área territorial de 209,402 km², população estimada de 14.007 e densidade demográfica 62,64hab/km². Utilizou-se como método a pesquisa transversal e exploratória, com abordagem quantitativa e análise de campo.

A amostra foi composta pela análise de 1648 receituários de controle especial-BI, bem como, dos dados de dispensação contidos na base do sistema Hórus da farmácia do município em estudo, entre os meses de junho de 2022 a junho de 2023. Para auxiliar a coleta dos dados utilizou-se uma tabela contendo as seguintes variáveis: gênero, medicamento prescrito, tempo de uso e possíveis associações dessa classe de medicamentos com outros antidepressivos. E para analisar as possíveis interações entre os BDZs e outros antidepressivos foram consultadas as bases: "Interaction Check" e "Medscape", além de artigos científicos nessa temática.

Os dados coletados e os respectivos resultados foram transferidos, organizados e analisados em planilhas eletrônicas do Microsoft Excel® 2010. Os dados quantitativos das respostas do questionário foram apresentados em tabelas e gráficos no resultado final, trazendo a frequência relativa e absoluta destes através de porcentagens para análise a partir da literatura científica relacionada com a temática da pesquisa.

Este estudo foi conduzido conforme prevê os termos da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa- CEP da Unifacisa sob a CAAE de nº 69717123.3.0000.5175.

Resultados e Discussão

Na farmácia básica do município em estudo, estão disponíveis para dispensação quatro medicamentos do grupo dos benzodiazepínicos, todos apresentam opções de dosagens diferentes e são ofertados nas formas farmacêuticas de comprimido e uma solução oral para administração em gotas, conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Lista dos benzodiazepínicos disponíveis para dispensação na Atenção Primária à Saúde da cidade de Massaranduba - PB, 2023.

Princípio Ativo	Dosagem	Forma farmacêutica
Alprazolam	0,5 mg	Comprimido
Alprazolam	1 mg	Comprimido
Bromazepam	3 mg	Comprimido
Bromazepam	6 mg	Comprimido
Diazepam	5 mg	Comprimido
Diazepam	10 mg	Comprimido
Clonazepam	0,5 mg	Comprimido
Clonazepam	2 mg	Comprimido
Clonazepam	2,5 mg/ml	Solução oral

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.



Durante a análise dos dados relativos à dispensação desses fármacos (Tabela 2), verificou-se que, entre os meses de junho de 2022 a junho de 2023, houve um total de 1648 prescrições para os medicamentos da classe dos BZDs. Em relação a frequência de dispensação entre os 9 tipos de BZDs, o mais prescrito foi o clonazepam 2 mg (558 prescrições).

Quando analisado os dados sobre a dispensação, observou-se que das 1648 prescrições, 1192 foram direcionadas a pacientes do gênero feminino, prevalecendo o medicamento clonazepam 2 mg com o maior número de prescrições, como observado na Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição por grupos terapêuticos dos benzodiazepínicos prescritos na Atenção Primária à Saúde e sua relação com o gênero- Massaranduba -PB, 2023.

Princípio Ativo	Prescrições dispensadas		Número de prescrição por GÊNERO	
	n	%	M	F
Alprazolam 0,5 mg	35	2,1	16	19
Alprazolam 1 mg	46	2,7	3	43
Bromazepam 3 mg	37	2,2	21	17
Bromazepam 6 mg	80	4,8	14	66
Diazepam 5 mg	83	5	30	53
Diazepam 10 mg	330	20	140	190
Clonazepam 0,5 mg	471	28,5	110	361
Clonazepam 2 mg	558	34,8	121	437
Clonazepam 2,5 mg/ml	8	0,4	2	6
TOTAL	1648		457	1192

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

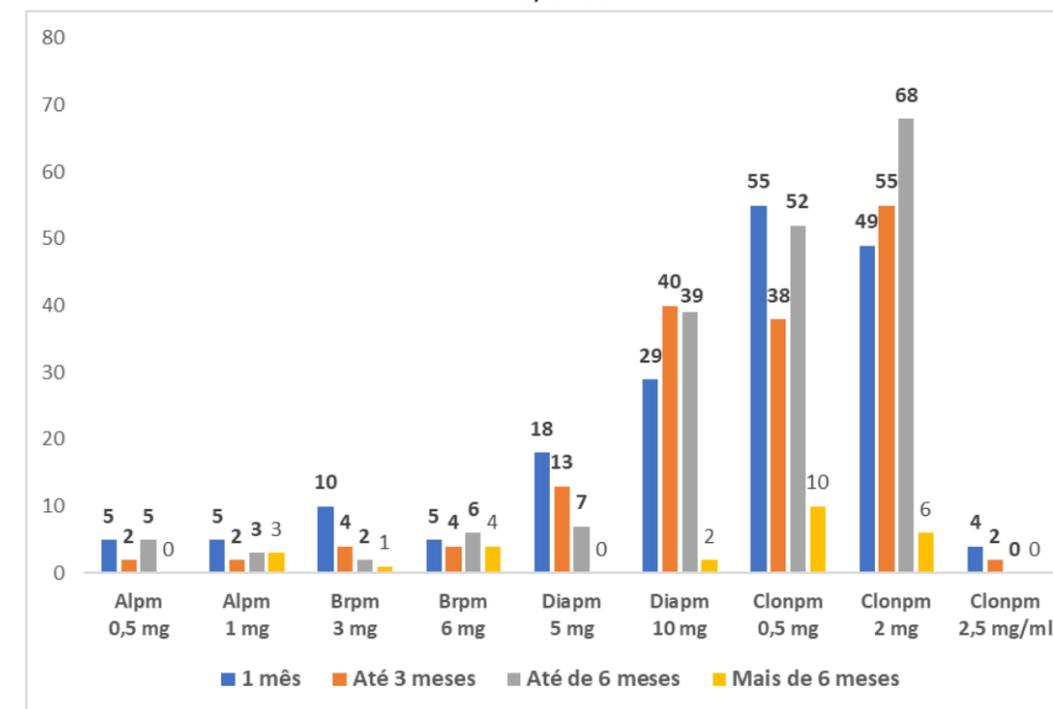
De acordo com Freitas e colaboradores (2022), há vários motivos que levam as mulheres a liderarem os índices de uso dos BZDs, muitos deles relacionados a tentativas de fuga de problemas pessoais, distúrbios no sono e sintomas depressivos. Sem mencionar que historicamente as mulheres sempre saíram em desvantagem quando comparadas aos homens, e essa sobrecarga acaba influenciando diretamente tanto na saúde mental quanto física dessa população em específico. Outro fator relevante associado a essa prevalência é que as mulheres normalmente se preocupam mais com a saúde do que os homens.

Segundo Pontes e Silveira (2017), o gênero feminino é o maior consumidor dos BZDs, esse consumo pode chegar a ser 3 vezes maior em comparação ao gênero masculino. Este fato explica que as mulheres possuem uma maior prevalência de desenvolver transtornos relacionados à ansiedade, insônia e depressão e aumento de risco ao isolamento social, como também seu uso pode estar relacionado a induzir o sono. Outro fator que acarreta o uso de BZDs entre as mulheres são problemas envolvendo o lado social, econômico e pessoal, como por exemplo, ambiente doméstico, ocorrência de eventos relacionados ao estresse e cultura da automedicação.

Quando analisado o tempo de uso dos BZDs (Gráfico 1), observou-se que dos 548 pacientes atendidos na farmácia comunitária no período do estudo, 177 pacientes fizeram uso dessa classe de medicamento por até 6 meses, conforme Gráfico 1. Segundo a literatura, é indicado que o uso de BZDs seja em dosagens regulares e a curto prazo. Diante disso, é recomendado que os mesmos sejam utilizados de 2 a 8 semanas, não ultrapassando 12 semanas (Faria *et al.*, 2019).



Gráfico 1 - Tempo de uso dos benzodiazepínicos de acordo com grupo terapêutico. Massaranduba -PB, 2023.



Legenda: alprazolam (alpm); bromazepam (brpm); diazepam (diapm); clonazepam (clonpm). Fonte: Autores (2023).

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

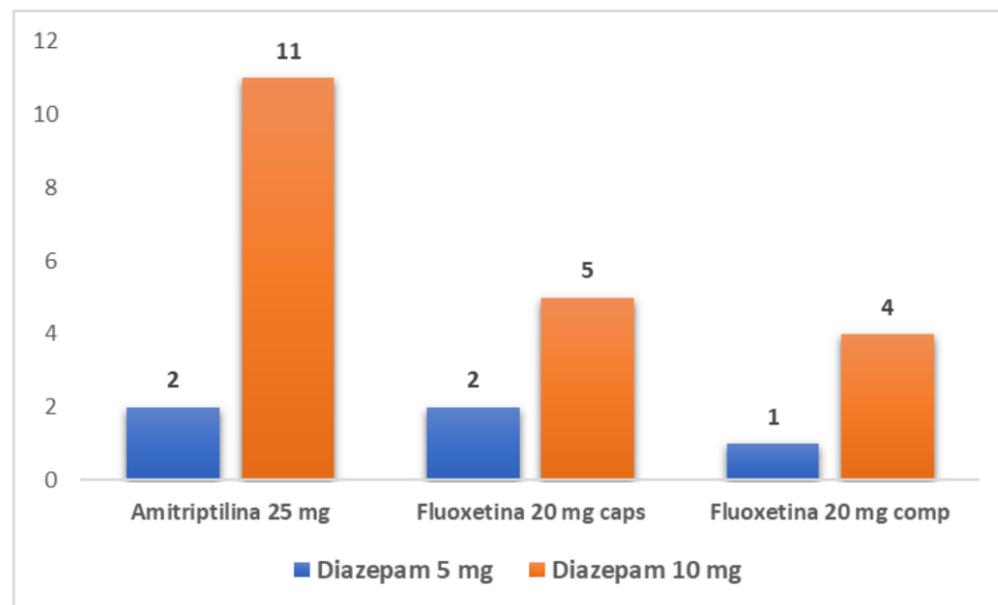
Estudos comprovam que a utilização dos BZDs a longo prazo pode aumentar os efeitos adversos aos pacientes, levando-os a problemas crônicos e colocando a segurança dos pacientes em risco. Assim, seu uso a longo prazo pode trazer problemas relacionados a perda das funções cognitivas como demência, amnésia retrógrada, cefaleia, intoxicação, dependência, cansaço, desequilíbrio, dentre outros efeitos. Além do mais, BZDs que possuem meia vida de eliminação curta apresentam maior potencial de dependência e tolerância aos usuários quando utilizados por um período de tempo longo (FARIA *et al.*, 2019).

Como consequência do uso crônico e abusivo dos BZDs, o primeiro fenômeno que se apresenta ao usuário é o surgimento de tolerância à substância em questão. No que diz respeito à tolerância, esta surge quando o organismo do indivíduo já não responde de forma eficaz à dose administrada, necessitando de maiores doses para que se obtenha os efeitos iniciais. O primeiro efeito a ser atenuado é o de sedação, seguido dos efeitos ansiolíticos e anticonvulsivantes, que também são reduzidos. Os riscos de tolerância aumentam quando há uma administração de doses maiores que as terapêuticas, e por longos períodos de tratamento (NASCIMENTO *et al.*, 2022)

Ao analisar os dados do Gráfico 2, foi possível verificar a presença de pacientes que faziam uso concomitante do diazepam com a amitriptilina ou com a fluoxetina. Isso levanta um alerta devido ao fato de alguns BZDs, como o diazepam, apresentarem interações medicamentosas com antidepressivos, anticonvulsivantes, sem mencionar o álcool. Segundo a literatura, o uso do diazepam com amitriptilina e fluoxetina pode provocar aumento de concentrações séricas do fármaco diazepam, trazendo danos psicómotores aos pacientes, como falta de atenção (BALEN *et al.*, 2017).



Gráfico 2 - Identificação do uso concomitante do diazepam com a amitriptilina ou com a fluoxetina. Massaranduba -PB, 2023.



Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

Vale salientar que o fenômeno da Interação Medicamentosa se dá quando o efeito de um determinado medicamento é alterado ao interagir com alimentos, bebidas, ou até mesmo com outros fármacos, o que pode ser prejudicial se houver aumento de toxicidade do fármaco alvo.

Frente a este fato, o profissional farmacêutico também se mostra como essencial na promoção da saúde dos pacientes, reduzindo ao máximo os danos relacionados aos medicamentos, promovendo o uso racional destes. Além disso, em uma experiência realizada em uma UBS do município de São Paulo evidenciou-se que a oferta simultânea de serviços farmacêuticos clínicos, tais como a educação em saúde, a orientação farmacêutica e o seguimento farmacoterapêutico, apresentou resultados bastante significativos para o aperfeiçoamento da qualidade da prescrição e redução do número de medicamentos prescritos aos pacientes (BARROS; SILVA; LEITE, 2020).

Considerações finais

Neste estudo, evidenciou-se uma prevalência do gênero feminino nas prescrições de BZDs analisadas, sendo o clonazepam de 2 mg o medicamento mais prescrito. Observou-se um importante número de pacientes que fizeram uso deste medicamento excedendo o período de uso recomendado na literatura e por fim, foi possível verificar a presença de pacientes que faziam uso concomitante do diazepam com a amitriptilina ou com a fluoxetina indicando um risco de interação medicamentos entre esses fármacos.

Diante disso, a crescente utilização desses medicamentos vem gerando um alerta no que se refere a falta de informação relativo aos efeitos adversos causados por seu uso crônico, mesmo este sendo um medicamento de controle especial, ainda apresenta problemas pelo seu uso indiscriminado.

Sendo assim, através desse estudo foi possível conhecer o perfil dos usuários de BZDs, trazendo informações importantes para os profissionais prescritores e dispensadores, a fim de minimizar possíveis efeitos adversos e o uso indiscriminado desses medicamentos.

Referências

ALMEIDA J. R, *et al.* As interações medicamentosas de benzodiazepínicos em idosos: revisão inte-

grativa de literatura. **Brazilian Journal of Development**, 2022; v.8, n.4),p 29486-29501.

BALEN, E. *et al.* Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 66, p. 172-177, 2017.

BARROS, D.S.L; SILVA, D.L.M; LEITE, S.N. Serviços farmacêuticos na atenção primária à saúde do Brasil. **Trabalho, Educação e Saúde**, v.18, 2020.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. IBGE **Cidades**. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pb/massaranduba/panorama>. Acesso em: 18 mar. 2023.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 1998.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME**, 2014.

CAMPOS, N.P.S; ROSA, C.A; GONZAGA, M.F.N. Uso indiscriminado de benzodiazepínicos. **Revista Saúde em Foco**, n.9, p. 485-491, 2017.

CRF. Conselho Federal de Farmácia. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6428#:~:text=Tomando%20como%20base%20o%20ano,2017%2F2018%2C%209%25> Acesso em: 10 out. 2023.

CRF. Conselho Regional de Farmácia do Rio Grande do Sul. Disponível: <https://www.cfrs.org.br/noticias/entenda-o-papel-do-farmacutico-na-dispensacao-de-medicamentos-e-na-atencao-basica>. Acesso em janeiro de 2024.

FARIA, J.S.S. *et al.* Benzodiazepínicos: revendo o uso para o desuso. **Revista de Medicina**, v.98, n. 6, p. 423-426, 2019.

FREITAS, J.B.R.L. *et al.* O uso inadequado de benzodiazepínicos e seus efeitos colaterais. **Global Academic Nursing Journal**, v. 3, n. Spe. 2, p. 280-280, 2022.

MENDES, K. C.C. O uso prolongado de benzodiazepínicos – uma revisão de literatura. 2013. Trabalho de Conclusão de curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas Gerais.

NASCIMENTO, K.S. *et al.* O uso abusivo de benzodiazepínicos em pacientes adultos. **Research, Society and Development**. V. 11, n. 12, 2022.

NUCCI, G. **Tratado de Farmacologia Clínica** – 1. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

PONTES, C.A.L; SILVEIRA, L.C. ABUSO DE BENZODIAZEPÍNICOS ENTRE MULHERES: O QUE ESSE FENÔMENO (RE) VELA?. **SANARE-Revista de Políticas Públicas**, v. 16, n. 1, 2017.

PRADO, M.A.M.B; FRANCISCO, P.M.S.B; BARROS, M.B.A. Uso de medicamentos psicotrópicos em adultos e idosos residentes em Campinas, São Paulo: um estudo transversal de base populacional. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 26, p. 747-758, 2017.



SCALERCIO, P.L.A. **Avaliação do uso de benzodiazepínicos em um município de médio porte do estado do Paraná.** 2017. Dissertação (pós-graduação em ciências farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná.

SENRA, E.D. *et al.* Efeitos colaterais do uso crônico e indiscriminado de benzodiazepínicos: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 11, p. 102013 – 102027, 2021.



Uso de gomas naturais para obtenção de emulsões de óleo de camomila pretendidos para aplicação cutânea

Laiene Antunes Alves*, Giovanna Araujo de Moraes Trindade*, Raul Edison Luna Lazo**, Alexandre de Fátima Cobre*, Roberto Pontarolo**, Luana Mota Ferreira*,**

*Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, Brasil.

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba – PR, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: luanamota@ufpr.br

KEYWORDS

Gel-creme
Matricaria chamomilla L.
Polissacarídeos

PALAVRAS-CHAVE

Gel-cream
Matricaria chamomilla L.
Polysaccharides

Resumo: Gomas naturais, como goma gelana e goma carragena, são usadas em formulações farmacêuticas pela sua ação espessante, estabilizante e gelificante. Assim, o trabalho teve por objetivo preparar emulsões semissólidas a base de gomas naturais para incorporação do óleo de camomila, com a pretensão de uso em desordens cutâneas. As formulações foram preparadas a partir da emulsão entre uma fase oleosa, composta por álcool cetosteárilico, álcool cetosteárilico etoxilado, vitamina E e óleo de camomila, e uma fase aquosa contendo propilenoglicol, goma gelana (F1) ou goma carragena (F2), EDTA, conservante e água. As formulações foram avaliadas em relação ao seu pH, densidade, espalhabilidade, ensaio reológico, análise de infravermelho e teste de centrifugação. O pH permaneceu na faixa ácida, sendo $5,05 \pm 0,05$ para F1 e $4,77 \pm 0,26$ para F2. A densidade apresentou-se dentro da faixa recomendada pela ANVISA, para ambas as formulações. No teste de espalhabilidade houve aumento da área espalhada à medida que o peso foi aplicado, com F2 ($12,65 \pm 1,02 \text{ mm}^2/\text{g}$) apresentando melhor capacidade de espalhamento que F1 ($10,25 \pm 1,5 \text{ mm}^2/\text{g}$). As formulações se comportaram como fluidos não-Newtonianos com característica viscoelásticas. A análise de infravermelho mostrou similaridades entre as formulações, destacando bandas de estiramento em torno de 3500 cm^{-1} relacionadas às hidroxilas nas gomas. No teste de centrifugação, F2 apresentou separação de fases, sugerindo instabilidade. As emulsões à base de gomas naturais mostraram que a goma gelana possuiu melhores características e estabilidade em comparação à goma carragena, sendo mais promissora para aplicação na pele.

Use of natural gums to obtain chamomile oil emulsions intended for application

Abstract: Natural gums, such as gellan and carrageenan gum, are used in pharmaceutical formulations for their thickening, stabilizing, and gelling action. Thus, the aim of the work was to prepare semisolid emulsions based on natural gums to incorporate chamomile oil, with the aim of using them for skin disorders. The formulations were prepared from the emulsion between an oily phase, composed of cetostearyl alcohol, ethoxylated cetostearyl alcohol, vitamin E, and chamomile oil, and an aqueous phase containing propylene glycol, gellan (F1) or carrageenan gum (F2), EDTA, preservative and water. The formulations were evaluated in relation to their pH, density, spreadability, rheological test, infrared analysis, and centrifugation test. The pH remained in the acidic range, being 5.05 ± 0.05 for F1 and 4.77 ± 0.26 for F2. The density remained within the range recommended by ANVISA for both formulations. In the spreadability test, there was an increase in the spread area as the weight was applied, with F2 ($12.65 \pm 1.02 \text{ mm}^2/\text{g}$) appearing to have a better spreading capacity than F1 ($10.25 \pm 1.5 \text{ mm}^2/\text{g}$). The formulations behaved like non-Newtonian fluids with viscoelastic characteristics. Infrared analysis showed similarities between the formulations, highlighting stretching bands around 3500 cm^{-1} related to hydroxyls in the gums. In the centrifugation test, F2 showed phase separation, suggesting instability. The emulsions based on natural gums showed that gellan gum had better characteristics and stability compared to carrageenan gum, being more promising for application to the skin.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024

Introduction

As gomas naturais são substâncias extraídas de exsudatos vegetais, sementes, algas marinhas e microorganismos, sendo utilizadas em formulações farmacêuticas devido as suas características como agentes espessante, estabilizante e gelificante (AHMAD *et al.*, 2019; AMIRI *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2020). As gomas são excipientes naturais, frequentemente preferidos aos polímeros sintéticos por serem inertes, biocompatíveis, biodegradáveis, ecologicamente corretos, abundantemente disponíveis na natureza e baratos (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022; VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010). As propriedades espessantes bem estabelecidas das gomas também têm sido exploradas para a produção de plataformas farmacêuticas para vias tópicas (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

Elas são compostas essencialmente por cadeias hidrofílicas ramificadas ou lineares de carboidratos de alto peso molecular, que podem ser constituídas por unidades monossacarídicas unidas por ligações glicosídicas. Dado seu caráter hidrofílico, as gomas podem ser solúveis em água ou absorver água, formando uma dispersão viscosa (SALARBASHI; TAFAGHODI, 2018; SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022). Em geral, as gomas de origem linear formam soluções mais viscosas do que as de mesmo peso molecular ramificadas, sendo comumente usadas na indústria alimentícia como agentes ligantes e espessantes (SILVA *et al.*, 2020). As gomas ramificadas formam géis com facilidade e são altamente estáveis, visto que as ramificações impedem que ocorram interações intermoleculares (MOHAMMADINEJAD *et al.*, 2020; SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

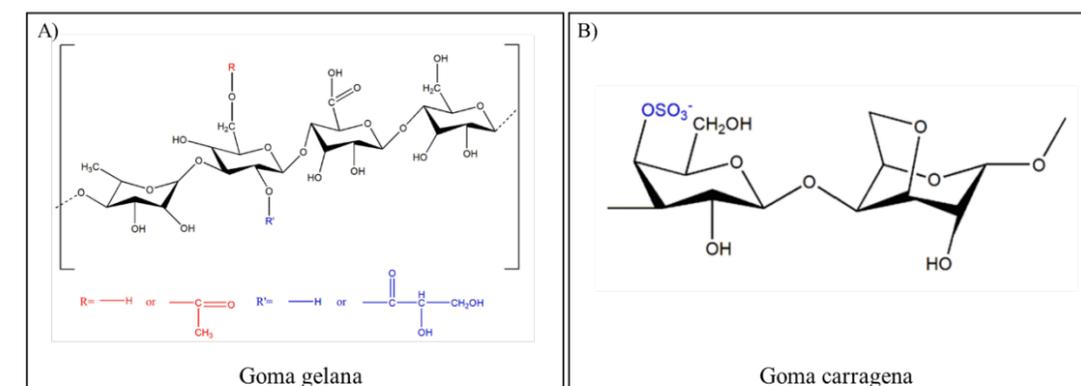
Considerando as formulações semissólidas, o gel-creme tem sido apresentado como uma nova forma farmacêutica e tem despertado interesse por combinar as propriedades emolientes do creme e aspecto não oleoso do gel. O gel-creme é em uma forma cosmética/farmacêutica classificada com uma emulsão constituída por uma elevada porcentagem de fase aquosa e baixa quantidade de conteúdo oleoso (CHORILLI *et al.*, 2006; VINÍCIUS *et al.*, 2019). A fase aquosa, é composta por um polímero formador de gel e doador de viscosidade, e a fase oleosa, constituída de ceras e emolientes leves. As gomas, são capazes de formar soluções viscosas em meio aquoso em baixas concentrações sendo úteis como polímeros formadores de gel e excipientes promissores para preparação deste tipo de formulação (MOHAMMADINEJAD *et al.*, 2020; SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

A goma gelana (Figura 1A) é obtida por fermentação em cultura da *Pseudomonas elodea*. É um hidrocolóide multifuncional com uma série de aplicações: geleificante, texturizante, estabilizante e formador de filmes (HISHAMUDDIN; RAZALI; AMIN, 2022; OSMALEK; FROELICH; TASAREIK, 2014; ZIMMERMANN *et al.*, 2021). Tem diversas utilizações na área biomédica, principalmente devido ao seu processamento em géis transparentes resistentes à ação enzimática e ao estresse ácido, apresentando excelente resistência ao calor. Foi aprovada para uso em produtos alimentícios pela *Food and Drug Administration* (FDA) e também estudada como um potencial material ativo para curativos de feridas (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

A goma carragena (Figura 1B) foi inicialmente explorada como agente espessante para produção de alimentos; no entanto, é atualmente utilizado em vários campos, como a indústria farmacêutica, devido às suas propriedades gelificantes, emulsificantes e estabilizantes (SARI *et al.*, 2020). É obtida de vários gêneros de algas vermelhas da classe *Florideophyceae* e pode ser classificada com base no teor de sulfato na sua estrutura, fonte de extração e solubilidade em carragena *lambda*, *kappa* e *iota*, sendo as duas últimas mais utilizadas no campo farmacêutico (CAMPO *et al.*, 2009; SARI *et al.*, 2020). É utilizada para preparar inúmeras formulações farmacêuticas, incluindo formas farmacêuticas sólidas e semissólidas para aplicação tópica (por exemplo, filmes poliméricos e hidrogéis) (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

Os óleos vegetais, têm despertado o interesse farmacológico de alguns setores da indústria farmacêutica devido a sua abundância na natureza e apresenta diversos efeitos farmacológicos (MENEZES *et al.*, 2018). Nesse sentido, o óleo de camomila (*Matricaria chamomilla* L.) possui diversos constituintes responsáveis por suas propriedades bioativas. O bisabolol e camazuleno, por exemplo, apresentam atividade anti-inflamatória e antialérgica, o que possibilita atribuir ação calmantes aos produtos obtidos a partir desta planta (MIHYAOUI *et al.*, 2022; SINGH *et al.*, 2011). Diante do exposto, este trabalho teve por objetivo preparar emulsões semissólidas para incorporação do óleo de camomila, com a pretensão de uso em distúrbios cutâneos, e estudar a goma gelana e carragena como agentes formadores de gel.

Figura 1 - Estrutura química da goma gelana (A) e carragena (B).



Fonte: Adaptado de (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

Materiais e métodos

Materiais

A goma gelana *low acil* (lote: OL7709A) e goma carragena-*kappa* (lote: SK30025824), foram gentilmente doadas pela indústria CP Kelco Brasil. O álcool cetosteárilico (lote: 959/20) e o álcool cetosteárilico etoxilado (lote: 615/21) foram adquiridos da Delaware (Porto Alegre, Brasil). O óleo de camomila (lote: 4662) utilizado é da marca Distriol Comércio de Insumos Ltda, e foi adquirido na Emporio Figueira Produtos Naturais LTDA. A vitamina E (lote: BF20230201) e o Nipaguard® (lote: DEG4545822) são fabricados e distribuídos pela Engenharia das Essências Ltda (São Paulo, Brasil). O EDTA (*Ethylenediamine tetraacetic acid* - Ácido Etilenodiamino Tetra-acético) Sal Dissódico Dihidratado P.A (lote 17735) foi adquirido da Neon (São Paulo, Brasil) e o propileno glicol P.A (Para Análise; lote:720) pertence a marca VETEC (Rio de Janeiro, Brasil).

Preparo das emulsões

As formulações foram preparadas a partir da emulsificação de duas fases (Tabela 1). Uma oleosa que foi levada ao aquecimento à 70°C até completa fusão dos componentes; e uma fase aquosa, utilizando goma gelana (F1) ou goma carragena (F2), que foi aquecida à 75°C. Após solubilização, verteu-se a fase aquosa na fase oleosa sob constante agitação até atingir temperatura ambiente (25°C), em seguida, adicionou-se o óleo de camomila e Nipaguard®. Na sequência, ajustou-se o peso final com água e as formulações foram armazenadas em embalagens plásticas em temperatura ambiente. Formulações sem o óleo também foram preparadas para fins comparativos (F1-B e F2-B).

Tabela 1 – Constituintes e concentrações de cada componente das formulações.

Fases	Componentes	Concentração (%)
Fase oleosa	Álcool Cetosteárilico etoxilado	3,0
	Álcool Cetosteárilico	5,0
	Óleo de Camomila	3,0
	Vitamina E	0,2
Fase aquosa	Goma (gelana – F1 ou carragena – F2)	0,5
	EDTA	0,1
	Propilenoglicol	5,0
	Nipaguard®	0,3
	Água q.s.p	100

Nota: EDTA: *Ethylenediamine tetraacetic acid* - ácido etilenodiamino tetra-acético; F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; q.s.p.: quantidade suficiente para.

**Análise microscópica**

As formulações foram visualizadas logo após o preparo em microscópio óptico (OPTON), em um aumento de 10 vezes, para avaliação da presença de cristais ou outros fenômenos de instabilidade. Para isso, uma quantidade de cada formulação foi adicionada em uma lâmina e coberta com uma lamínula, e posteriormente analisada no microscópio.

Determinação do potencial hidrogeniônico (pH)

Para avaliação do pH preparou-se uma solução à 10% das formulações em água e mediu-se em pHmetro (MS TECNOPON) previamente calibrado.

Densidade

Para determinar a densidade absoluta pesou-se aproximadamente 10 g de cada formulação e determinou-se o volume ocupado em uma proveta (BRASIL, 2004). Para o cálculo utilizou-se a Equação 1.

$$\text{Equação 1: } d=m/V$$

Onde d= densidade, m= massa e V= Volume

Determinação de espalhabilidade

Para determinar o perfil e o fator de espalhabilidade utilizou-se o método das placas paralelas (RIGO *et al.*, 2012). Para isso, uma placa de vidro com um orifício central foi posicionada sob um papel milimetrado, onde a amostra foi posteriormente adicionada. Após, retirou-se a placa com orifício central e sobre a amostra foi adicionada uma placa de vidro com seu peso pré-determinado e, após 1 minuto, determinou-se com auxílio do papel milimetrado, a área do círculo formado (Equação 2). Esse processo foi repetido com novas placas com intervalos de 1 minuto até cessar a espalhabilidade da formulação. O fator de espalhabilidade foi calculado pela (Equação 3).

$$\text{Equação 2: } E_i = (d^2 \cdot \pi) / 4$$

Onde, E_i = espalhabilidade da amostra e d= diâmetro médio

$$\text{Equação 3: } FE = E_i \text{ (mm}^2\text{)} / \text{Esforço Limite (g)}$$

Análise reológica

A análise reológica foi realizada com o intuito de identificar o comportamento de fluidez, elasticidade e viscosidade das emulsões e para isso utilizou-se aproximadamente 6 g das formulações em reômetro rotativo (Discovery HR10). A dinâmica oscilatória foi determinada com uma faixa de frequência angular de 0,1 – 1000 rad/s, com uma tensão constante de 1×10^{-6} MPa.

Análise de infravermelho

Para determinar a composição química das formulações estas foram submetidas a espectroscopia de infravermelho. Os espectros de infravermelho foram obtidos na região de 4000 a 400 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} com 24 varreduras, realizando a leitura de 15 amostras de cada formulação. Para a análise, empregou-se um espectrômetro com transformada de Fourier (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy* - FT-IR), da marca Bruker, modelo Alpha-T FT-IR, com módulo de Reflectância Total Atenuada (*Attenuated total reflectance* - ATR). O módulo foi limpo com metanol ao final de cada leitura. Após a obtenção dos espectros, utilizou-se o modelo quimiométrico exploratório de componentes principais (*Principal Component Analysis* - PCA), o qual foi desenvolvido no software MATLAB 7 (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) e o PLS-Toolbox 4 do grupo Eigenvector research (Washington, USA). Previamente à análise foram testados diferentes pré-processamento, buscando reduzir ruídos e melhor organizar os dados para o modelo. Na sequência, aplicou-se o modelo e os



componentes principais foram escolhidos usando o critério de autovalor (do em inglês, *eigenvalue*), que consiste em plotar um gráfico de autovalores *versus* o número de componentes principais, onde o número de componentes principais é escolhido de acordo com maior variância acumulada (DE FÁTIMA COBRE *et al.*, 2022; SUREK *et al.*, 2022). Por fim, foi plotado o gráfico de *scores* para discriminar e classificar as amostras.

Avaliação da estabilidade física

A fim de determinar a estabilidade física das formulações, estas foram submetidas ao teste de centrifugação (SILVA *et al.*, 2019). Para isso, aproximadamente 10 g de cada formulação foi colocada em tubos de plástico e levadas a centrífuga (EPPENDORF 5702 R), por 15 minutos a uma velocidade de rotação de 3.500 rpm. Após o teste, as formulações foram avaliadas visualmente em relação a presença de fenômenos de instabilidade, como separação de fases.

Análise estatística

Os dados foram obtidos em triplicata e expressos em média \pm desvio padrão. Os dados foram comparados estatisticamente através de teste *t* de Student e análise de variância (ANOVA) de uma ou duas vias seguido de pós-teste de Tukey, utilizando programa estatístico GraphPad Prism® versão 8. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados e Discussão**Preparo das formulações**

As formas farmacêuticas de aplicação tópica têm sido exploradas cada vez mais, por proporcionarem uma maior quantidade no ativo no local de ação, bem como conforto na aplicação pelo paciente. Diante disso, estudar o melhor perfil tecnológico de uma formulação de uso na pele torna-se relevante, buscado um aspecto agradável, toque suave, fácil espalhabilidade e consistência adequada. Neste trabalho, duas gomas naturais foram estudadas como agentes formadores de gel para a obtenção de emulsões de óleo de camomila, visando uma aplicação em feridas cutâneas. As gomas são polissacarídeos de obtenção natural que têm despertado interesse da indústria cosmética e farmacêutica, por serem excipientes multifuncionais, além de biodegradáveis e com baixa toxicidade (AHMAD *et al.*, 2019; AMIRI *et al.*, 2021; MOHAMMADINEJAD *et al.*, 2020; SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022).

Foi possível preparar formulações com goma gelana e goma carragena, na concentração de 0,5%, comprovando a capacidade destes polissacarídeos em formar dispersões viscosas em baixas concentrações, como relatado na literatura (SARI; FERREIRA; CRUZ, 2022). Logo após o preparo, as formulações apresentaram coloração levemente amarelada, com aspecto homogêneo e brilhoso, sem presença de separação de fase ou grumos, sugerindo uma boa incorporação do óleo de camomila no semissólido.

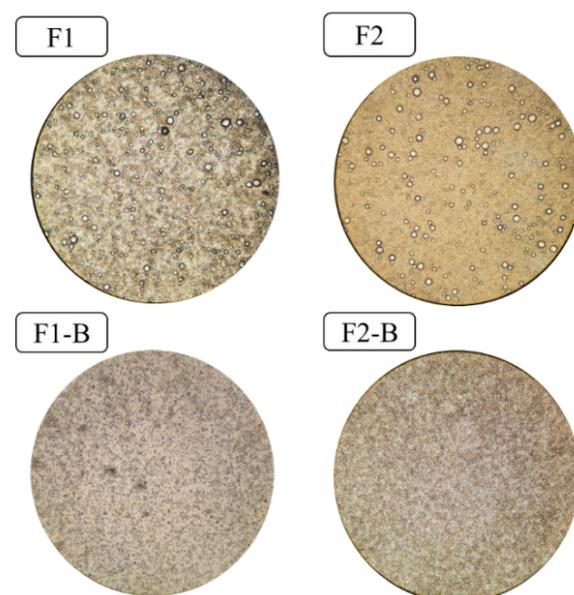
Caracterização das formulações: análise microscópica, pH e densidade

Na Figura 2 estão apresentadas as imagens da microscopia óptica das emulsões, onde nas formulações F1 e F2 pode-se observar a presença de gotículas do óleo de camomila, enquanto as formulações brancas (F1-B e F2-B), ou seja, sem a presença do óleo de camomila, apresentam-se apenas como um emaranhado de polímero, devido a rede polimérica do gel formado pelas gomas quando em presença de água.

A qualidade dos produtos cosméticos pode ser comprometida pela presença de reações químicas que acarretam fenômenos de instabilidade (SILVA *et al.*, 2019). Uma análise importante para prever alterações químicas na formulação, é a determinação do pH. No caso de emulsões formuladas com óleos vegetais, uma diminuição no valor do pH pode ser decorrente da hidrólise dos ésteres de ácidos graxos, gerando ácidos graxos livres. Estes reduzem o valor do pH das formulações, podendo interferir na estabilidade das emulsões frente a diferentes condições de armazenagem (ÉRICO MARTINI, 2005; LETÍCIA STRECK, 2013; MASMOUDI *et al.*, 2005). Além disso, o pH final das

emulsões pode exercer influência na extensão de ionização dos componentes da interface (ÉRICO MARTINI, 2005).

Figura 2 - Imagens da microscopia óptica das formulações semissólidas de óleo de camomila à base de goma gelana (F1) e goma carragena (F2). Formulações sem a presença do óleo foram avaliadas para fins comparativos (F1-B e F2-B).



Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila.

Conforme apresentado na Tabela 2, os valores de pH encontrados na formulação contendo goma gelana foi de $5,05 \pm 0,05$ e enquanto o gel-creme contendo goma carragena foi de $4,77 \pm 0,26$. Houve diferença significativa entre os valores de pH das formulações F1 e F1, bem como da F1-B e F2-B (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey, $p < 0,05$).

Tabela 2 – Resultados de pH, densidade e fator de espalhabilidade nas formulações de gel-creme à base de gomas gelana ou carragena contendo óleo de camomila.

Formulações	pH	Densidade (g/cm ³)	Fator de espalhabilidade (mm ² /g)
F1	$5,05 \pm 0,05^*$	$0,98 \pm 0,05$	$10,25 \pm 1,50^{*#}$
F1-B	$5,20 \pm 0,22^@$	$0,99 \pm 0,07$	$12,09 \pm 0,33$
F2	$4,77 \pm 0,26$	$1,02 \pm 0,04$	$12,65 \pm 1,02$
F2 - B	$4,65 \pm 0,21$	$1,02 \pm 0,03$	$13,22 \pm 1,26$

Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila. *significa diferença estatística entre F1 e F2 (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey, $p < 0,05$); # significa diferença estatística entre F1 e F1-B (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey, $p < 0,05$); @significa diferença estatística entre F1-B e F2-B (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey, $p < 0,05$).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a faixa de pH compatível com produtos para a pele é de 5,0 a 5,5 (BRASIL, 2004). Sendo assim, nota-se que a formulação com goma gelana, apesar de ter pH levemente ácido ainda se encontra em uma faixa compatível com a pele, ao passo que a formulação com goma carragena precisaria de ajustes. O pH das formulações

é um fator com grande importância se tratando de aplicação em feridas cutâneas, visto que, o pH no local pode se alterar de acordo com o estágio do processo de cicatrização (SCHNEIDER *et al.*, 2007; SHARPE *et al.*, 2013). Assim, uma formulação com pH muito ácido poderia prejudicar a cura da ferida.

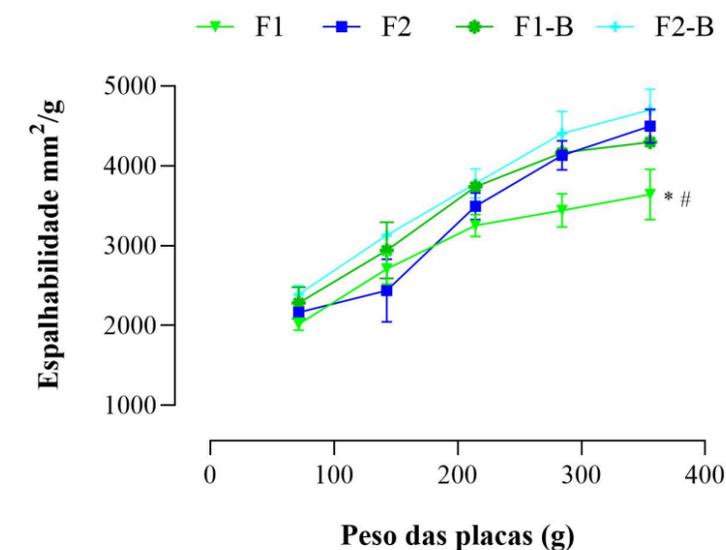
Quanto a densidade, a ANVISA recomenda que géis-creme estejam na faixa de 0,95 a 1,05 g/cm³ (BRASIL, 2004). Baseado nisso, tanto a formulação com goma gelana, quanto a formulação com goma carragena estão dentro da faixa recomendada. Não houve diferença significativa entre os valores de densidade das formulações (ANOVA uma via, $p > 0,05$).

Espalhabilidade

Relacionado à espalhabilidade, os resultados fator e perfil de espalhabilidade obtidos para ambas as formulações estão apresentados respectivamente, na Tabela 2 e na Figura 3. A espalhabilidade nas duas formulações aumentou a medida em que o peso foi adicionado, indicando que ambas as formulações apresentariam boa cobertura quando aplicadas na pele. Em relação ao fator de espalhabilidade, nota-se que as formulações de goma gelana apresentam valores menores que as formulações preparadas com goma carragena, sugerindo uma maior consistência. Ainda, observa-se que a adição do óleo na formulação reduziu a espalhabilidade, indicando que este pode contribuir na consistência da emulsão.

No trabalho de Zimmermann e colaboradores, hidrogéis à base de goma gelana contendo nanocápsulas de um composto orgânico de selênio apresentaram um fator de espalhabilidade $3,77 \pm 0,22$ mm²/g (ZIMMERMANN *et al.*, 2021). Formulações semelhantes foram desenvolvidas por Sari e colaboradores (SARI *et al.*, 2020), entretanto usando goma carragena, onde obteve-se um fator de espalhabilidade de $4,350 \pm 0,480$ mm²/g, corroborando com os achados deste estudo. Vale lembrar ainda, que algumas feridas podem vir acompanhadas de dor; assim, uma formulação de fácil espalhabilidade seria adequada para aplicação, proporcionando maior conforto ao paciente.

Figura 3 - Perfil de espalhabilidade.



Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila. *significa diferença estatística entre F1 e F2 (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey, $p < 0,05$); # significa diferença estatística entre F1 e F1-B (ANOVA uma via, com pós-teste de Tukey, $p < 0,05$).

Comportamento reológico

A partir do estudo das propriedades reológicas de uma formulação semissólida, pode-se



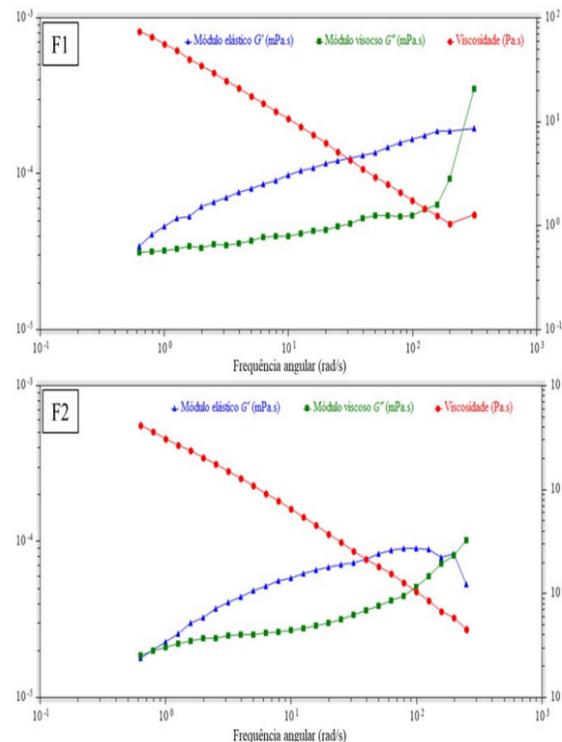
determinar a estabilidade física do sistema, bem como prever seu comportamento de aplicação na pele. Essas propriedades são parâmetros físicos importantes, tanto em termos estéticos quanto técnicos (preparo, envase e armazenamento) (ATHIKOMKULCHAI *et al.*, 2020; JIMÉNEZ SORIANO; FRESNO CONTRERAS; SELLÉS FLORES, 2001).

Podem-se identificar dois tipos de comportamentos reológicos de acordo com as características de fluxo: Newtoniano e não-Newtoniano. O fluxo Newtoniano (como a água, glicerina e óleos vegetais) apresenta valores constantes de viscosidade, independente da força externa aplicada e do tempo, sendo linear a relação entre o gradiente e a tensão de cisalhamento. No fluxo não-Newtoniano (como xampus, cremes e loções) essa relação não é linear, pois com o acréscimo da força aplicada ocorre alteração da viscosidade inicial podendo aumentar ou diminuir (HERRADA-MANCHÓN; FERNÁNDEZ; AGUILAR, 2023).

Tanto F1 quanto F2 se comportaram como fluidos não-Newtonianos, onde houve uma redução da viscosidade com o aumento da tensão de cisalhamento, e a F1 apresentou viscosidade ligeiramente maior que a F2 (Figura 4). As formulações apresentaram módulo elástico maior que o módulo viscoso, sugerindo um comportamento viscoelástico, característico de estruturas tipo gel (LI *et al.*, 2022). Ainda, esse comportamento parece ser dependente da frequência aplicada.

Ambas as formulações tiveram um decaimento na viscosidade com a força aplicada, sugerindo um comportamento reológico pseudoplástico. Comportamentos plástico e pseudoplástico são desejáveis para aplicação tópica, uma vez que a viscosidade diminui durante o processo de alto cisalhamento, facilitando a espalhabilidade da formulação na pele (FERREIRA *et al.*, 2019).

Figura 4 - Comportamento reológico das formulações F1 e F2.



Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena.

Análise de infravermelho e modelo quimiométrico

A espectroscopia de absorção no infravermelho é uma técnica que se baseia na análise das diferentes vibrações provocadas pelas interações entre o analito e a radiação eletromagnética na região do infravermelho do espectro, sendo considerada uma técnica simples, rápida e não destrutiva

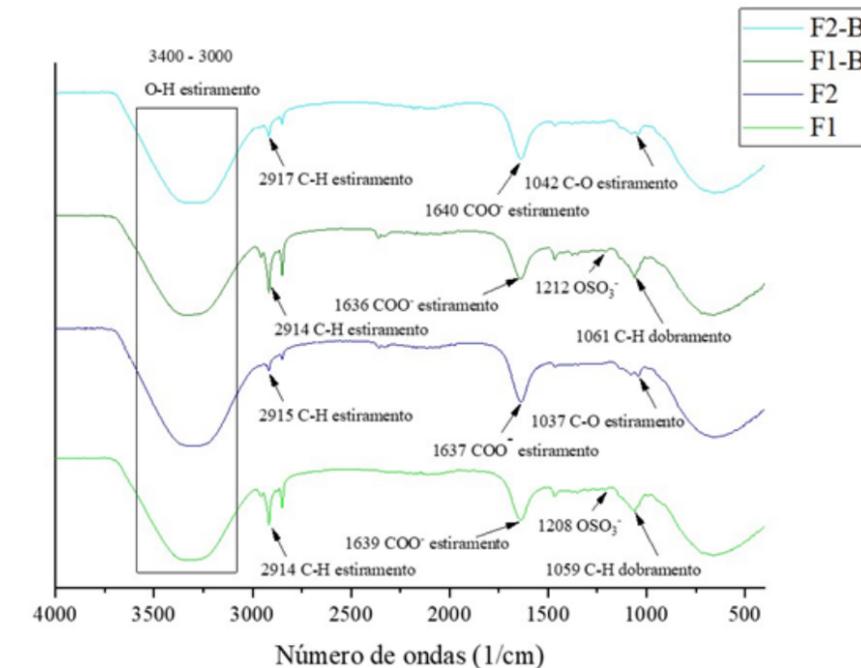


utilizada principalmente para análise qualitativa de compostos diversos (ISMAIL; VAN DE VOORT; SEDMAN, 1997).

A região do espectro de infravermelho pode ser dividida em infravermelho próximo, infravermelho médio e infravermelho distante, porém a região mais relevante para a espectroscopia no infravermelho é a região entre 2,5 μm e 25 μm , conhecida como região vibracional do infravermelho, a região do infravermelho médio (MIR, do inglês, Mid-Infrared), cujo número de onda vai de 400 a 4000 cm^{-1} (ISMAIL; VAN DE VOORT; SEDMAN, 1997; PAVIA *et al.*, 2012). A espectroscopia na região do infravermelho médio possui vantagens em relação as outras regiões para análise de compostos orgânicos, possuindo maior sensibilidade e resolução das bandas.

Na Figura 5 encontram-se apresentados os espectros de infravermelho das formulações. É possível observar algumas bandas características das gomas, sugerindo que há um predomínio de suas características químicas nas formulações. Para as formulações F1 e F1-B observa-se a absorção em bandas entre 3400–3000 cm^{-1} atribuída à ligação O–H em grupamentos hidroxila. Picos em torno de 2900 cm^{-1} são atribuídos a vibrações de estiramento de grupos C–H. As bandas em torno de 1600 cm^{-1} referem-se à vibração de estiramento do ânion ácido carboxílico COO⁻. Os picos próximos a 1040 cm^{-1} são atribuídos a vibrações de estiramento do grupo C–O, a partir de ligações glicosídicas e flexões do grupo OH a partir de álcoois (JAAFAR; THATCHINAMOORTHY, 2018; WU *et al.*, 2022). Algumas dessas bandas também são referentes aos constituintes do óleo de camomila e demais excipientes usados no preparo das formulações (ANWER S. EL-BADRY; SAMEH S. ALI, 2015). Nas formulações contendo goma carragena, observa-se bandas semelhantes àsquelas presentes nas formulações de goma gelana, além da banda em torno de 1220 cm^{-1} referente ao grupo éster sulfato (OSO³⁻) (PRADO-FERNÁNDEZ *et al.*, 2003).

Figura 5 - Espectros no infravermelho das formulações F1, F2, F1-B e F2-B.



Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila.

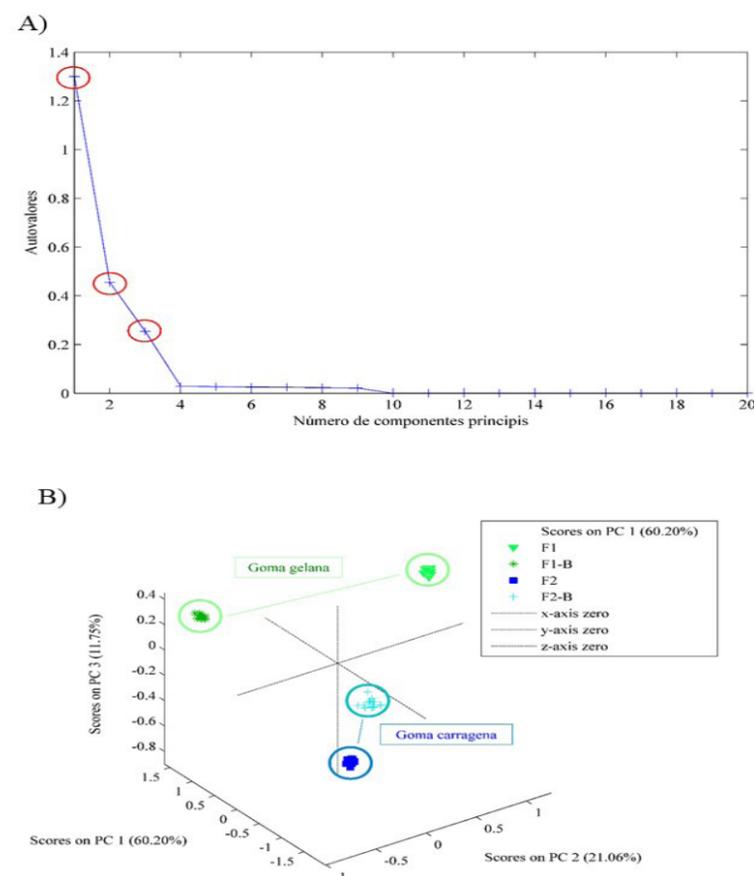
A quimiometria é uma ciência que associa os conhecimentos da matemática e estatística no tratamento, avaliação e interpretação de dados químicos. As ferramentas quimiométricas tem como principal propósito identificar as informações mais úteis e relevantes em um conjunto de dados. A partir dessas informações selecionadas, cria-se um espectro predefinido, possibilitando um estudo mais focalizado dentro de uma coleção de dados. A principal vantagem desse sistema reside na

capacidade de estabelecer correlações entre as variáveis analisadas, o que viabiliza a associação de conhecimentos diversos em conjuntos de dados extensos (CASTRO, 2022).

A avaliação quimiométrica se dá por dois grupos de modelos, os supervisionados e os não supervisionados. Os estudos não supervisionados são mais simples e se baseiam apenas na presença dos dados da matriz, sem exigir conhecimento prévio das classes destes. O principal modelo dessa classe é a análise de componentes principais, método exploratório que permite uma aprimorada análise de dados a partir de sua simplificação por ações como redução de dimensionalidade e identificação de outliers (GREENACRE *et al.*, 2022).

Na Figura 6A observa-se que para as formulações desenvolvidas apenas 3 componentes são classificados como principais, ou seja, são eles que apresentam maior variância, e consequentemente explicam a maior parte dos dados. Esses 3 componentes explicam cerca de 93% dos dados, com boa acurácia. Na Figura 6B nota-se que as formulações F1 e F1-B, bem como F2 e F2-B estão próximas, indicando uma similaridade química, provavelmente devido a predominância das características das gomas nas formulações. Os dados foram submetidos à modelos de pré-processamento, sendo que o *Autoscale* associado ao *Generalized Least Squares Weighting* (GLS Weighting) com α de 0.01, foi o mais adequado, e que permitiu a melhor classificação dos dados.

Figura 6 - Análise de componentes principais a partir dos dados da análise de infravermelho.



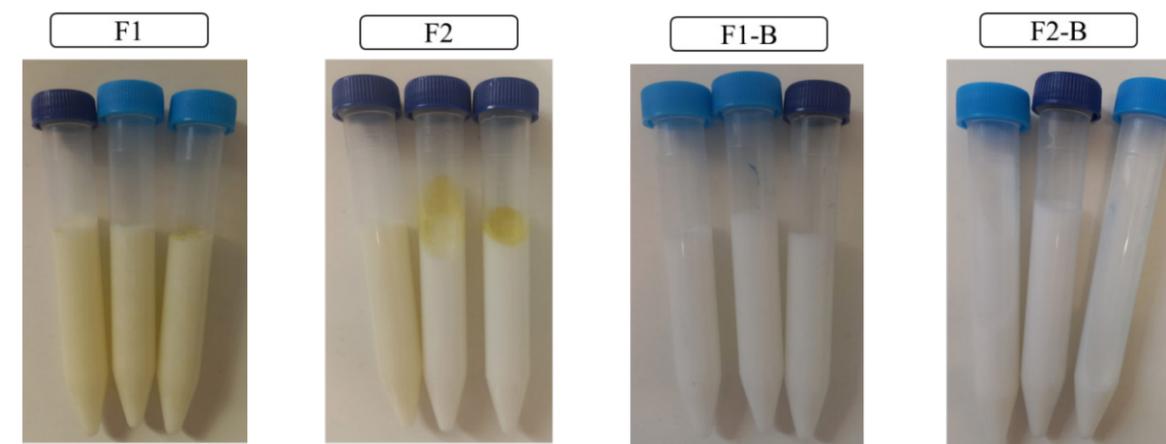
Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila.

Avaliação da estabilidade física

No teste de centrifugação, verifica-se a atuação da força da gravidade sobre os produtos. Entende-se que a centrifugação produz estresse na amostra, reproduzindo um aumento na força de gravidade, elevando a mobilidade das partículas e acelerando possíveis instabilidades que poderão ser

vistas na forma de precipitação (SILVA *et al.*, 2019). Como é possível verificar na Figura 7, na formulação com goma carragena (F2) houve separação de fases, indicando instabilidade na formulação.

Figura 7 - Estabilidade física das formulações após submetidas à centrifugação.



Nota: F1: formulação preparada com goma gelana; F2: formulação preparada com goma carragena; F1-B: formulação com goma gelana sem óleo de camomila; F2-B: formulação com goma carragena sem óleo de camomila.

Conclusão

Conclui-se que foi possível desenvolver e caracterizar as formulações de géis-cremes à base de gomas naturais para veiculação do óleo de camomila na pele. Por meio dos testes, observou-se que a formulação contendo goma gelana apresentou melhores características físico-químicas e estabilidade frente a goma carragena. Os dados observados nos testes de espalhabilidade e comportamento reológico indicam que as formulações proporcionam boa cobertura, fácil aplicação e são de fácil remoção, devido a característica hidrofílica promovida pelas gomas. Além disso, pode-se sugerir que as emulsões ao serem aplicadas em feridas, não causariam desconforto ao paciente, o que acarreta consequentemente em maior aderência ao tratamento.

Referências

- AHMAD, S.; AHMAD, M.; MANZOOR, K.; PURWAR, R.; IKRAM, S. A review on latest innovations in natural gums based hydrogels: Preparations & applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 136, p. 870–890, 1 set. 2019. Acesso em: 22 nov. 2023.
- AMIRI, M. S.; MOHAMMADZADEH, V.; YAZDI, M. E. T.; BARANI, M.; RAHDAR, A.; KYZAS, G. Z. Plant-Based Gums and Mucilages Applications in Pharmacology and Nanomedicine: A Review. *Molecules* 2021, Vol. 26, Page 1770, v. 26, n. 6, p. 1770, 22 mar. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/6/1770/htm>. Acesso em: 22 nov. 2023.
- ANWER S. EL-BADRY; SAMEH S. ALI. Essential Oils: A Promising Remedy against Fungal and Bacterial Human Keratitis. *Egyptian Journal of Botany*, p. 403–431, 2015. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/279752071_Essential_Oils_A_Promising_Remeddy_against_Fungal_and_Bacterial_Human_Keratitis#fullTextFileContent. Acesso em: 25 nov. 2023.
- ATHIKOMKULCHAI, S.; TUNIT, P.; TADTONG, S.; JANTRAWUT, P.; SOMMANO, S. R.; CHITTASUPHO, C. Moringa oleifera Seed Oil Formulation Physical Stability and Chemical Constituents for Enhancing Skin Hydration and Antioxidant Activity. *Cosmetics* 2021, Vol. 8, Page 2, v. 8, n. 1, p. 2, 25 dez. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-9284/8/1/2/htm>. Acesso em: 29 out. 2023.



BRASIL. **Guia de estabilidade de cosméticos — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 22 nov. 2023.

CAMPO, V. L.; KAWANO, D. F.; SILVA, D. B. da; CARVALHO, I. Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis – A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, n. 2, p. 167–180, 10 jun. 2009. . Acesso em: 22 nov. 2023.

CASTRO, P. A. A. de. **Chemometrics of biological tissues using infrared spectroscopy.** 2022. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85134/tde-12092022-112422/>. Acesso em: 25 nov. 2023.

CHORILLI, M.; UDO, M. S.; CAVALLINI, M. E.; LEONARDI, G. R. Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n. 3, 1 set. 2006. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/552>. Acesso em: 22 nov. 2023.

DE FÁTIMA COBRE, A.; SUREK, M.; STREMEL, D. P.; FACHI, M. M.; LOBO BORBA, H. H.; TONIN, F. S.; PONTAROLO, R. Diagnosis and prognosis of COVID-19 employing analysis of patients' plasma and serum via LC-MS and machine learning. **Computers in Biology and Medicine**, v. 146, p. 105659, 1 jul. 2022. . Acesso em: 26 nov. 2023.

ÉRICO MARTINI. **Nanoemulsões catiônicas como sistemas de liberação de oligonucleotídeos:** Formulação e caracterização físico-química. 2005. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. . Acesso em: 23 nov. 2023.

FERREIRA, L. M.; SARI, M. H. M.; AZAMBUJA, J. H.; DA SILVEIRA, E. F.; CERVI, V. F.; MARCHIORI, M. C. L.; MARIA-ENGLER, S. S.; WINK, M. R.; AZEVEDO, J. G.; NOGUEIRA, C. W.; BRAGANHOL, E.; CRUZ, L. Xanthan gum-based hydrogel containing nanocapsules for cutaneous diphenyl diselenide delivery in melanoma therapy. **Investigational New Drugs**, v. 38, n. 3, p. 662–674, 2019.

GREENACRE, M.; GROENEN, P. J. F.; HASTIE, T.; D'ENZA, A. I.; MARKOS, A.; TUZHILINA, E. Principal component analysis. **Nature Reviews Methods Primers** 2022 2:1, v. 2, n. 1, p. 1–21, 22 dez. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s43586-022-00184-w>. Acesso em: 25 nov. 2023.

HERRADA-MANCHÓN, H.; FERNÁNDEZ, M. A.; AGUILAR, E. Essential Guide to Hydrogel Rheology in Extrusion 3D Printing: How to Measure It and Why It Matters? **Gels** 2023, Vol. 9, Page 517, v. 9, n. 7, p. 517, 26 jun. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2310-2861/9/7/517/htm>. Acesso em: 29 out. 2023.

HISHAMUDDIN, N. I.; RAZALI, M. H.; AMIN, K. A. M. Application of Gellan Gum Biopolymer in Biomedical Applications: A Review. **Makara Journal of Science**, v. 26, n. 1, p. 2, 30 mar. 2022. Disponível em: <https://scholarhub.ui.ac.id/science/vol26/iss1/2>. Acesso em: 22 nov. 2023.

ISMAIL, A. A.; VAN DE VOORT, F. R.; SEDMAN, J. Chapter 4 Fourier transform infrared spectroscopy: Principles and applications. **Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry**, v. 18, n. C, p. 93–139, 1 jan. 1997. . Acesso em: 25 nov. 2023.

JAAFAR, A. M.; THATCHINAMOORTHY, V. Preparation and Characterisation of Gellan Gum Hydrogel containing Curcumin and Limonene. **IOP Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 440, n. 1, 31 out. 2018. . Acesso em: 25 nov. 2023.



JIMÉNEZ SORIANO, M. M.; FRESNO CONTRERAS, M. J.; SELLÉS FLORES, E. Development of a cream from a self-emulsifying base and moisturizing actives. **Farmaco (Societa chimica italiana: 1989)**, v. 56, n. 5–7, p. 513–522, 1 jul. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11482788/>. Acesso em: 23 nov. 2023.

LETÍCIA STRECK. **Preparação e caracterização de sistemas emulsionados contendo benznidazol.** 2013. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2013. Acesso em: 23 nov. 2023.

LI, K.; LIU, J.-Y.; BAI, Y.-H.; ZHAO, Y.-Y.; ZHANG, Y.-Y.; LI, J.-G.; ZHANG, H.; DIAO, & ZHAO, B.; ZHAO, D.-B. Effects of κ -Carrageenan and Guar Gum on the Rheological Properties and Microstructure of Phycocyanin Gel. **Foods** 2022, Vol. 11, Page 734, v. 11, n. 5, p. 734, 2 mar. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2304-8158/11/5/734/htm>. Acesso em: 25 nov. 2023.

MASMOUDI, H.; DRÉAU, Y. Le; PICCERELLE, P.; KISTER, J. The evaluation of cosmetic and pharmaceutical emulsions aging process using classical techniques and a new method: FTIR. **International journal of pharmaceutics**, v. 289, n. 1–2, p. 117–131, 31 jan. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15652205/>. Acesso em: 23 nov. 2023.

MENEZES, P. M. N.; BRITO, M. C.; LUCHESE, A. M.; LIMA, J. T. de; RIBEIRO, L. A. de A.; SILVA, F. S. Atividade farmacológica de óleos essenciais no sistema respiratório: uma revisão sistemática de estudos pré-clínicos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 14, n. 3, 15 jan. 2018. . Acesso em: 22 nov. 2023.

MIHYAOUI, A. EI; ESTEVES DA SILVA, J. C. G.; CHARFI, S.; CASTILLO, M. E. C.; LAMARTI, A.; ARNAO, M. B. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. **Life** 2022, Vol. 12, Page 479, v. 12, n. 4, p. 479, 25 mar. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/4/479/htm>. Acesso em: 22 nov. 2023.

MOHAMMADINEJAD, R.; KUMAR, A.; RANJBAR-MOHAMMADI, M.; ASHRAFIZADEH, M.; HAN, S. S.; KHANG, G.; ROVEIMIAB, Z. Recent Advances in Natural Gum-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine: A Review. **Polymers**, v. 12, n. 1, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/1/1/htm>. Acesso em: 22 nov. 2023.

OSMAŁEK, T.; FROELICH, A.; TASAREK, S. Application of gellan gum in pharmacy and medicine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 466, n. 1–2, p. 328–340, 15 maio 2014. Acesso em: 22 nov. 2023.

PAVIA, D.; LAMPMAN, G.; KRIZ, G.; VYVYAN, J. Introdução à espectroscopia. **Cengage Learning**, p. 700, 2012. Acesso em: 25 nov. 2023.

PRADO-FERNÁNDEZ, J.; RODRÍGUEZ-VÁZQUEZ, J. A.; TOJO, E.; ANDRADE, J. M. Quantitation of κ -, ι - and λ -carrageenans by mid-infrared spectroscopy and PLS regression. **Analytica Chimica Acta**, v. 480, n. 1, p. 23–37, 17 mar. 2003. Acesso em: 25 nov. 2023.

RIGO, L. A.; WEBER, J.; SILVA, C. B.; BECK, R. C. R. Evaluation of the Spreadability of Pharmaceutical or Cosmetic Semisolid Formulations Using Scanned Images. **Am. J. Pharm**, v. 31, n. 10, p. 1387–91, 2012. Acesso em: 22 nov. 2023.

SALARBASHI, D.; TAFAGHODI, M. An update on physicochemical and functional properties of newly seed gums. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 119, p. 1240–1247, 1 nov. 2018. Acesso em: 23 nov. 2023.



SARI, M. H. M.; FERREIRA, L. M.; CRUZ, L. The use of natural gums to produce nano-based hydrogels and films for topical application. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 626, p. 122166, 15 out. 2022. Acesso em: 22 nov. 2023.

SARI, M. H. M.; FULCO, B. da C. W.; FERREIRA, L. M.; PEGORARO, N. S.; BRUM, E. da S.; CASOLA, K. K.; MARCHIORI, M. C. L.; DE OLIVEIRA, S. M.; NOGUEIRA, C. W.; CRUZ, L. Nanoencapsulation potentiates the cutaneous anti-inflammatory effect of p,p'-methoxyl-diphenyl diselenide: Design, permeation, and in vivo studies of a nanotechnological-based carrageenan gum hydrogel. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 153, p. 105500, 1 out. 2020. Acesso em: 22 nov. 2023.

SCHNEIDER, L. A.; KORBER, A.; GRABBE, S.; DISSEMOND, J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Archives of dermatological research*, v. 298, n. 9, p. 413–420, fev. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17091276/>. Acesso em: 23 nov. 2023.

SHARPE, J. R.; BOOTH, S.; JUBIN, K.; JORDAN, N. R.; LAWRENCE-WATT, D. J.; DHEANSA, B. S. Progression of wound pH during the course of healing in burns. *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association*, v. 34, n. 3, maio 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23128128/>. Acesso em: 23 nov. 2023.

SILVA, D. A. da; AIRES, G. C. M.; PENA, R. da S.; SILVA, D. A. da; AIRES, G. C. M.; PENA, R. da S. Gums—Characteristics and Applications in the Food Industry. *Innovation in the Food Sector Through the Valorization of Food and Agro-Food By-Products*, 23 dez. 2020. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/74425>. Acesso em: 22 nov. 2023.

SILVA, F. V. F.; SANTOS, M. C.; NEIVA, L. D. B.; OLIVEIRA, M. A. C.; LEAL, B. de S.; MOREIRA, F. A. dos S.; SANTOS, P. N. dos; CAVALCANTE, G. L.; SOUSA, J. di P. dos S.; LÚCIO NETO, M. P. L. N. Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da Copaífera officinalis L. (copaíba). *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 30, p. e974–e974, 13 ago. 2019. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/974>. Acesso em: 22 nov. 2023.

SINGH, O.; KHANAM, Z.; MISRA, N.; SRIVASTAVA, M. K. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Pharmacognosy Reviews*, v. 5, n. 9, p. 82, jan. 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210003/>. Acesso em: 22 nov. 2023.

SUREK, M.; COBRE, A. de F.; FACHI, M. M.; SANTOS, T. G.; PONTAROLO, R.; CRISMA, A. R.; FELIPE, K. B.; SOUZA, W. M. de. Propolis authentication of stingless bees by mid-infrared spectroscopy and chemometric analysis. *LWT*, v. 161, p. 113370, 1 maio 2022. Acesso em: 26 nov. 2023.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros*, v. 20, n. 1, p. 51–64, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/po/a/Hnm4dHq9jxZYhDXXf-3G3g8M/?lang=pt>. Acesso em: 22 nov. 2023.

WU, T.; CHENG, J.; ZHANG, J.; ZHAO, H.; SUI, W.; ZHU, Q.; JIN, Y.; ZHANG, M. Hypoglycemic Activity of Self-Assembled Gellan Gum-Soybean Isolate Composite Hydrogel-Embedded Active Substance-Saponin. *Foods (Basel, Switzerland)*, v. 11, n. 22, 1 nov. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36429321/>. Acesso em: 25 nov. 2023.

ZIMMERMANN, E. S.; FERREIRA, L. M.; DENARDI, L. B.; SARI, M. H. M.; CERVI, V. F.; NOGUEIRA, C. W.; ALVES, S. H.; CRUZ, L. Mucoadhesive gellan gum hydrogel containing diphenyl diselenide-loaded nanocapsules presents improved anti-candida action in a mouse model of vulvovaginal candidiasis. *European journal of pharmaceutical sciences*, v. 167, 1 dez. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34537375/>. Acesso em: 22 nov. 2023.



Análise comparativa dos resultados analíticos dos ensaios toxicológicos do Núcleo de Laboratórios Forense do Instituto de Polícia Científica de Campina Grande-PB

Denilson Leal Rocha*; Natália Rodrigues Bezerra*; Caio José Florêncio dos Anjos**; Gianna Emanuella Sales Tavares Rocha***; Daniela de Araújo Vilar****; Marina Suênia de Araújo Vilar****

*Graduada de Farmácia – Centro Universitário UNIFACISA, Campina Grande, PB.

**Graduada de Farmácia – Centro Universitário UNIFACISA, Campina Grande, PB.

***Graduada em Medicina – Centro Universitário UNIFACISA, Campina Grande, PB.

****Docentes do curso de Farmácia no Centro Universitário UNIFACISA, Campina Grande, PB.

*Autor para correspondência e-mail: marina.soares@maisunifacisa.com.br

Palavras-chave

Análises Toxicológicas
Intoxicação
Laboratórios de
Toxicologia

Keywords

Gastrointestinal
microbiome
Obesity
Probiotics
Synbiotics

Resumo: A toxicologia forense utiliza de técnicas analíticas quantitativas e qualitativas para analisar as amostras coletadas, utilizando testes de triagem e definitivos para o resultado final com eficiência na detecção de substâncias tóxicas. Deve-se conhecer a dinâmica dos laboratórios de toxicologia forense a fim de ajudar a definir suas necessidades analíticas e assegurar os preceitos básicos da credibilidade analítica. Assim, o presente trabalho tem como objetivo traçar o perfil analítico do laboratório de toxicologia do NULF-CG considerando os últimos cinco anos. Foi realizada uma pesquisa descritiva com abordagem quantitativa e análise documental. Foram analisados todos os laudos registrados no NULF-CG, nesse período. Entre os anos sob estudo, houve um decaimento no número de casos ao longo do período estudado. O gênero masculino foi o que teve maior número de casos dentro dos períodos analisados, com 69,07% nos anos de 2017 a 2021. A faixa etária com maior prevalência foi de 31-40 anos, com 25,19% entre os anos de 2017 a 2021 e 78,15% de prevalência das solicitações de exames toxicológicos de origem post-mortem. O sangue foi a amostra biológica mais utilizada com 32,52% entre os anos e a classe de substância mais usada nos anos de 2017 a 2021 foram os agrotóxicos e a substância mais usada foi o Carbofuran. Mediante os resultados, pôde-se ter clareza quanto à importância da padronização das análises toxicológicas em todas as suas fases, podendo ter o investimento em outros equipamentos aumentando o poder de identificação de substâncias nas análises toxicológicas.

Comparative analysis of the analytical results of toxicological tests from the Forensic Laboratories Center do Instituto de Polícia Científica of Campina

Abstract: Forensic toxicology uses quantitative and qualitative analytical techniques to analyze the collected samples, using screening and definitive tests for the final result with efficiency in the detection of toxic substances. One must know the dynamics of forensic toxicology laboratories in order to help define their analytical needs and ensure the basic precepts of analytical credibility. Thus, the present work aims to trace the analytical profile of the NULF-CG over the last five years. A descriptive research was carried out with a quantitative approach and document analysis. All death records registered at the NULF-CG were analyzed. Among the years under study, there was a decrease in the number of cases over the period studied. Males had the highest number of cases within the analyzed periods, with 69.07% in the years 2017 to 2021. The age group with the highest prevalence was 31–40 years, with 25.19% between the years of 2017 and 2021 and a 78.15% prevalence of requests for post-mortem toxicological tests. Blood was the most used biological sample with 32.52% between the years, and the most used substance class in the years 2017 to 2021 was pesticides, and the most used substance was Carbofuran. Through the results, it was possible to gain clarity about the importance of standardizing toxicological analyses in all their phases, being able to invest in other equipment, and increasing the power of the identification of substances in toxicological analyses, parameters and body composition of obese individuals, and can be an alternative, low-cost and low-risk complementary intervention for this pathology.

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



Introdução

A Criminalista é considerada uma ciência da modernidade. Apesar disso, é perceptível que a interpretação de vestígios materiais na resolução de crimes ocorre há milênios, onde o homem procura uma tentativa incipiente do uso de um método mais elaborado na busca da verdade, prova disto são as pinturas rupestres que reproduziam as cenas cotidianas do homem primitivo por meio de desenhos e sinais (BÜCHS, 2019; LISITA, 2019; BRITO, 2020).

Não é de hoje que se veem casos e mais casos de crimes ocorridos por todo o mundo resolvidos em períodos que transitaram entre dias, meses ou até anos, e para que ocorresse essa resolução, o papel mais importante se dá com a análise dos vestígios e correlação com o ocorrido, é assim que, junto aos investigadores tem - se o perito criminal. Cabe ao perito criminal identificar, analisar e interpretar esses vestígios por meio da observação minuciosa e utilização de equipamentos e técnicas analíticas como ferramentas para a produção da prova material, o laudo pericial (CUNHA, 2020). Dentre as áreas periciais, a toxicologia forense tem como objetivo estabelecer ou não uma ligação entre um fato e uma pessoa auxiliando na absolvição ou incriminando o réu. Para tanto utiliza-se de técnicas analíticas quantitativas e qualitativas para analisar as amostras coletadas em um local de crime, decorrentes de perícia in vivo ou post-mortem, ou ainda apreendida em um procedimento policial (ALENCAR; SAMPAIO; ALVES, 2022).

As amostras biológicas são requeridas quando o evento a ser periciado está relacionado a quadros de intoxicação. As principais amostras solicitadas o sangue, a urina, e no post-mortem as vísceras, o humor vítreo e conteúdo estomacal. As amostras biológicas têm peculiaridades inerentes por se tratar de material perecível, exigindo procedimentos de coleta e preservação adequados e tipos de análises específicas para identificação de possíveis analitos existentes. Em alguns casos será possível uma identificação quantitativa enquanto outros apenas qualitativa. Na urina, a concentração do analito pode estar maior, o que facilita uma análise qualitativa, já relacionado a uma análise quantitativa, o sangue é uma amostra interessante por se ter mais informação sobre a gravidade do envenenamento e a possibilidade de se ter noção do seu quadro de exposição e do tempo do evento (PARANHOS; BEATRIZ, 2020).

As análises devem utilizar técnicas validadas e referenciadas internacionalmente para que se tenha uma qualidade nos resultados gerados levando assim a obtenção de provas periciais irrefutáveis (SOUSA, 2019; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2021).

A realização das técnicas analíticas deve obedecer a critérios científicos rigorosos a fim de garantir resultados fidedignos e que possam contribuir para o inquérito (OLIVEIRA, 2022).

Os métodos analíticos devem apresentar eficiência e sensibilidade na detecção de substâncias tóxicas, como as substâncias psicoativas, que podem se canalizar entre drogas de abuso, substâncias inalantes, medicamentos como opioides e/ou ansiolíticos, extrato de plantas, entre outros que configuram o rol de análises do laboratório em questão, se diferenciando entre métodos quantitativos e métodos qualitativos. (CHAVES, 2017; PONTES; FRANCIS; MAGALHÃES, 2022).

Os laboratórios forenses devem seguir um rígido padrão de qualidade nas análises que executam com o objetivo de garantir um resultado fidedigno com o que está sendo pesquisado. De acordo com o Diagnóstico de Laboratórios de Química e Toxicologia forense das Polícias Científicas do Brasil, diversos fatores influenciam para detecção de um analito e são determinantes para que se tenha um resultado de excelência, desde a disponibilidade de amostras diversas, a quantidade certa coletada, a escolha correta da

análise, e equipamentos com sensibilidade e precisão para identificar e quando possível quantificar das substâncias pesquisados (MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, 2022). Nesse contexto, esse estudo se propõe a traçar o perfil analítico do laboratório de toxicologia do NULF-CG considerando os últimos cinco anos.

Material e Métodos

O presente estudo utilizou como método a pesquisa descritiva com abordagem quantitativa e análise documental. O ambiente de estudo foi o Núcleo de Laboratórios Forenses (NULF) inserido



no Instituto de Polícia Científica (IPC) da unidade de Campina Grande – Paraíba, realizado no período de agosto a setembro de 2022.

Após autorização do responsável legal pelo NULF e aprovação pelo comitê de ética em seres humanos foi realizada a coleta de dados e analisados todos os laudos toxicológicos realizados no período de 2017 a 2021, excluídos aqueles que possuíam informações/dados incompletos.

A pesquisa foi desenvolvida através de uma ferramenta de coleta de dados, preenchida pelo próprio pesquisador, e uma planilha no Microsoft Excel® 2019 para reunião das informações necessárias para a realização do estudo. Foram analisadas as seguintes variáveis: gênero, faixa etária, amostra analisada, via de intoxicação, técnica de detecção, analito encontrado e data do óbito.

Reitere-se que este estudo foi conduzido conforme prevê os termos da Resoluções nº 466/2012, 510/2016 e norma operacional 001/13 do Conselho Nacional após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa- CEP da Unifacisa sob a CAAE de nº 5.528.057.

Resultados e Discussão

Perfil epidemiológico dos casos de óbito atendida pelo IPC de Campina Grande

No total foram obtidos 540 laudos registrados entre os anos sob estudo, englobando não só o município de Campina Grande como também outros municípios localizados na área atendida pelo IPC de Campina Grande-PB. No ano de 2017 houve um acréscimo no número de registros de análises toxicológicas, com 154 casos analisados, com um decaimento no número de casos ao longo do período estudado. Pode-se observar uma predominância do gênero masculino (69,07%) para esse tipo de análise, tendência constante em todos os anos sob análise. Quando avaliadas as faixas etárias dos indivíduos envolvidos, verificou-se que 25,19% estavam entre 31 a 40 anos de idade, como pode ser verificado na Tabela 1.

Tabela 1 - Perfil epidemiológico de casos de óbitos por Intoxicação Exógena.

Ano		2017	2018	2019	2020	2021	Total	
		Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	%	
Gênero	Feminino	44	41	39	21	22	167	30,93
	Masculino	110	70	84	65	44	373	69,07
	Total	154	111	123	86	66	540	100
Faixa etária	0 - 20 anos	32	20	18	08	08	86	15,93
	21 - 30 anos	30	19	22	15	06	92	17,04
	31 - 40 anos	37	30	26	26	17	136	25,19
	41 - 50 anos	26	18	20	19	10	93	17,22
	51 - 60 anos	15	12	13	07	11	58	10,74
	> 60 anos	14	12	24	11	14	75	13,89

*Outros: Vísceras (não especificado nos laudos, quais as vísceras examinadas), músculos, materiais hospitalares e etc.

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

Perfil semelhante ao do presente estudo foi evidenciado por Pinto e colaboradores (2021), quando observaram que na cidade de Salvador no período de 2009 a 2019, houve um predomínio de



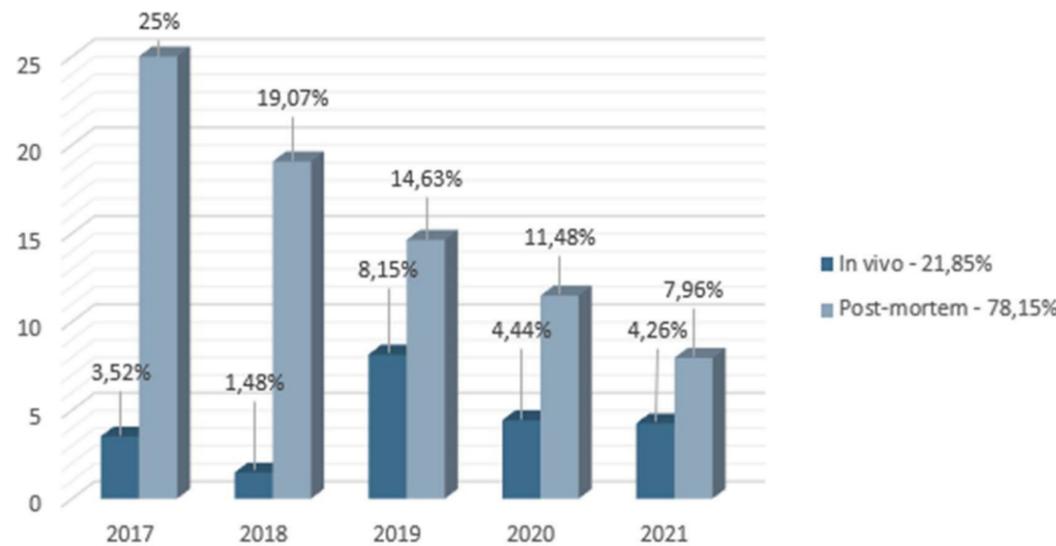
óbitos do perfil masculino totalizando 94% dos casos. Também foi observado que a maior incidência de óbitos ocorreria entre as faixas etárias de 20 a 59 anos. Pode-se, portanto, constatar que esta incidência se deve a fatores ambientais, pessoais e sociais como pobreza, problemas financeiros, alcoolismo, abuso de drogas, término de relações, depressão e outros transtornos psicológicos, que afetam a vida destes indivíduos, justificando a escolha do método de intoxicação exógena pelo acesso fácil às substâncias com potencial tóxico ao analisar as idades das vítimas (CASTRO; DELGALLO; FRANZOLIN, 2022; ALVES, 2022; VIEIRA; SANTANA; SUCHARA, 2015).

Perfil analítico do laboratório de toxicologia do IPC de Campina Grande

O laboratório de toxicologia do NULF realiza os exames toxicológicos em matrizes biológicas coletadas in vivo ou post-mortem, em casos que demandam investigação. Para os exames toxicológicos in vivo e/ou post-mortem, o laboratório recebe amostras da Central Provisória de Vestígio algumas das quais são destinadas para os exames iniciais de triagem e em seguida, é realizado o preparo da amostra para extração e posterior pesquisa/identificação das substâncias.

Ao analisar a Figura 1, observa-se uma prevalência de 78,15% das solicitações de exames toxicológicos de origem post-mortem. Uma explicação para isso, se dá por exames in vivo serem solicitados exclusivamente face às ocorrências de violência sexual onde, suspeita-se do uso de algum tipo de droga facilitadora de crimes ou por crianças e/ou adolescentes apresentarem sinais de uso de substâncias ilícitas.

Figura 1 - Perfil de exames toxicológicos realizados in vivo e post-mortem entre os anos de 2017-2021 na macrorregião atendida pelo IPC-Campina Grande – PB.



Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

Segundo dados obtidos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/SUS) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), a taxa de óbitos atestadas pelo IPC - Paraíba se manteve com uma discreta diminuição entre os anos de 2017-2021. Os exames toxicológicos *post-mortem* no NULF – Campina Grande acompanharam também esta diminuição, corroborando assim para os dados, conforme Figura 1.

Para os exames realizados no NULF, é necessário a utilização de técnicas de detecção. Assim, as amostras são preparadas pela extração líquido-líquido para em seguida serem analisadas através da Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM). Em casos nos quais se tem amostras de urina, inicialmente é executada a análise qualitativa de triagem para detecção de analitos como anfetaminas, barbitúricos, benzodiazepínicos, antidepressivos, "ecstasy", metanfetaminas, opiáceos e outros com testes imuno cromatográficos.

Estudos de Silveira (2013), utilizando a espectroscopia Raman e a CG-EM, evidenciaram uma



maior aplicabilidade do CG-EM nas análises toxicológicas, por apresentarem uma alta eficiência e especificidade devido a espectrometria de massas, mesmo sendo uma técnica de alto custo e com um tempo longo de análises. O estudo de Sudo (2020), comparou diversos tipos de técnicas para análise de cocaína, e adulterantes, apontando vantagens na utilização do CG-EM, devido sua alta seletividade e eficiência para detecção das substâncias investigadas nas análises toxicológicas periciais.

Perfil das amostras analisadas no laboratório de toxicologia do IPC de Campina Grande

Ao analisarem as amostras recebidas no período de 2017 a 2021 foi verificado um percentual de 57,04% de resultados sem nenhuma substância encontrada, não sendo possível detectar um analito, conforme Tabela 2. Nesses casos sugere-se que não houve uma correlação direta entre a intoxicação e a causa *mortis* do indivíduo, ou pode estar relacionado ao recebimento de atendimento hospitalar antes da morte, uma vez que erros no modo da coleta, no preparo da amostra ou no processo da análise com a CG-EM foram descartados.

Tabela 2 - Resultados de substâncias encontradas ou não, identificados por ano na macrorregião atendida pelo IPC-Campina Grande – PB entre os anos de 2017-2021.

Ano Resultados	2017		2018		2019		2020		2021		Total	
	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	%	
Nenhuma substância	89	47	80	49	43	308						57,04
Substância encontrada	65	64	43	37	23	232						42,96

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

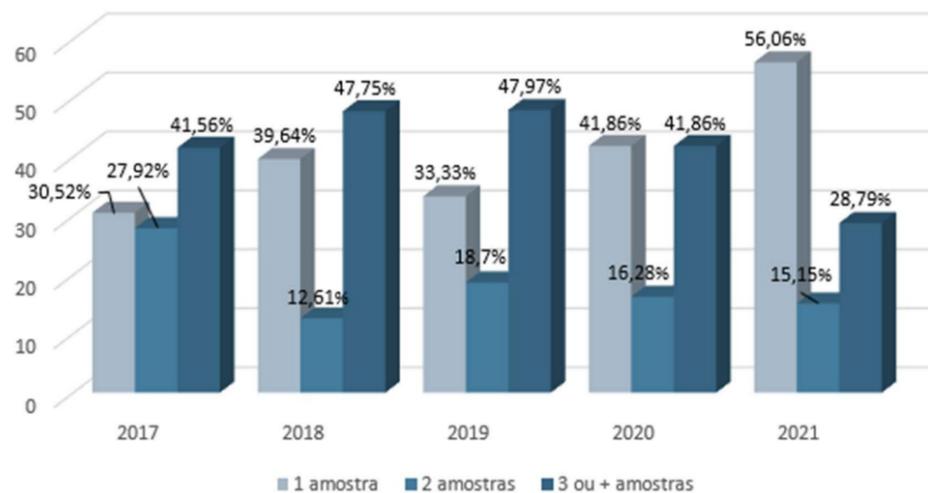
A detecção de um analito está atrelada à obtenção de uma boa amostra e de metodologia e equipamentos adequados para identificá-los. Nesse estudo o padrão de qualidade da amostra foi assegurado uma vez que o NULF trabalha com protocolos padronizados de coleta, transporte e armazenamento das amostras, garantindo assim sua integridade. Vários autores também afirmam que a qualidade da amostra se dá pela obtenção das mesmas sem alguma alteração, podendo ocorrer interferências por fatores como: difusão para outros tecidos do corpo e estabilidade da substância, decomposição ou liquefação dos tecidos no corpo, além de fatores externos como o ambiente e a temperatura, modo de coleta, armazenamento e transporte da amostra, se tornando um desafio para as análises toxicológicas (ALVES, 2022; PRITSCH, 2020). De acordo com Bordin (2015) é crucial se ter um bom preparo de amostras para as análises, pois a redução dos interferentes farão com que não ocorra um comprometimento da sensibilidade e seletividade na análise da matriz biológica.

Na Tabela 3, é possível observar dentre as amostras biológicas que as mais utilizadas foram: sangue (32,52%), estômago e conteúdo (18,96%), fígado (16,37%) e rim (15,63%). Esse perfil de amostras se deve ao protocolo de coleta adotado no IPC-PB, pelo qual se determinam as melhores amostras a serem coletadas de acordo com as metodologias adotadas no laboratório. A escolha da matriz dependerá de diversos fatores como: natureza da matriz, sua estabilidade e integridade, bem como característica da substância e sua distribuição.

As matrizes biológicas precisam apresentar determinadas características para serem coletadas e utilizadas em análises, como, por exemplo, o sangue, que é dado como matriz de eleição e pode indicar um uso ou exposição recente a uma determinada substância, havendo coleta em locais diferentes no corpo podendo ou não ser afetado pela redistribuição post-mortem (NEVES, 2016).



Tabela 3 - Perfil de amostras examinadas por ano na macrorregião atendida pelo IPC-Campina Grande – PB entre os anos de 2017-2021.



Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

O estômago e seu conteúdo foi a segunda matriz mais utilizada no período analisado. Isso se deve ao fato de que nesta matriz podem ser encontradas as possíveis substâncias ingeridas ainda na sua forma íntegra ou dissolvida no conteúdo estomacal, o que aumenta as chances de identificação do agente tóxico (PARANHOS; BEATRIZ, 2020).

Quando a intoxicação ocorre com a ingestão de comprimidos e/ou cápsulas, é possível encontrá-los no conteúdo estomacal ainda não dissolvidos, possível de overdose ou erro na dose terapêutica e ser indicativo de um óbito por intoxicação, também o odor presente na matriz pode apontar uma substância tóxica como pesticidas ou cianetos (LISBOA, 2016).

Na Figura 2, nota-se que de 2017 a 2020 o percentual de análises realizadas com 3 ou mais amostras se manteve alto com porcentual de 41,56%, 47,75%, 47,97% e 41,86%, respectivamente.

Normalmente uma baixa disponibilidade de amostras biológicas pode ser relacionada com a dificuldade na obtenção de mais amostras íntegras ou pela observação ainda durante a autópsia de algum tipo de interferente que comprometa a confiabilidade dos resultados. No entanto, esse padrão de retirada de apenas uma amostra no ano de 2021, foi ocasionado devido a adoção de um protocolo de segurança devido aos altos índices da COVID- 19, evitando maiores exposições durante a autópsia e manipulação dos fluidos dos indivíduos que eram suspeitos de estarem contaminados com a doença.

As análises toxicológicas podem ser feitas com apenas uma amostra. Caso seja necessário mais de uma amostra, deve ser levado em consideração a especificidade do caso, qual toxicante é procurado e sua biotransformação (ALVES, 2022; JUNIOR, 2012).

O perfil de analitos detectados evidenciou os agrotóxicos e as xantinas (cafeína e nicotina) como as classes de agentes tóxicos de maior prevalência, ambos apresentando um percentual de 19,57%, seguidos pela classe dos ansiolíticos com 12,11%, conforme a Tabela 4.

Normalmente uma baixa disponibilidade de amostras biológicas pode ser relacionada com a dificuldade na obtenção de mais amostras íntegras ou pela observação ainda durante a autópsia de algum tipo de interferente que comprometa a confiabilidade dos resultados. No entanto, esse padrão de retirada de apenas uma amostra no ano de 2021, foi ocasionado devido a adoção de um protocolo de segurança devido aos altos índices da COVID- 19, evitando maiores exposições durante a autópsia e manipulação dos fluidos dos indivíduos que eram suspeitos de estarem contaminados com a doença.

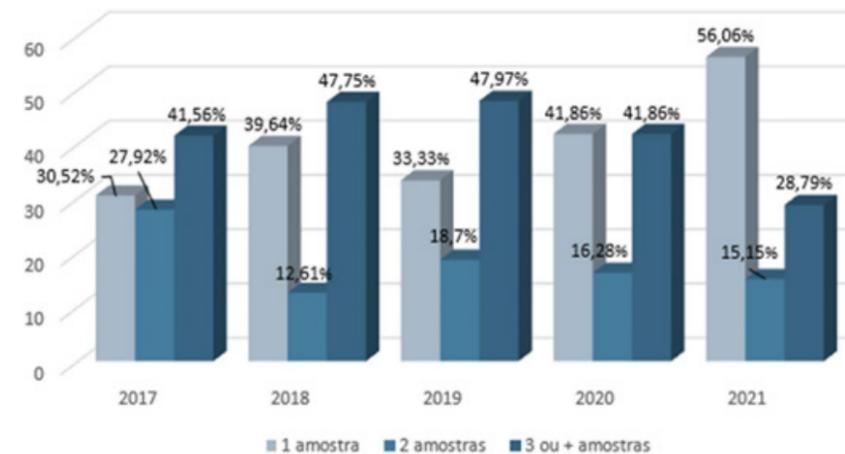
As análises toxicológicas podem ser feitas com apenas uma amostra. Caso seja necessário mais de uma amostra, deve ser levado em consideração a especificidade do caso, qual toxicante é procurado e sua biotransformação (ALVES, 2022; JUNIOR, 2012).

O perfil de analitos detectados evidenciou os agrotóxicos e as xantinas (cafeína e nicotina) como



as classes de agentes tóxicos de maior prevalência, ambos apresentando um percentual de 19,57%, seguidos pela classe dos ansiolíticos com 12,11%, conforme a Tabela 4.

Figura 2 - Percentual de amostras por padrão de única, duas, três ou mais por ano na macrorregião atendida pelo IPC-Campina Grande – PB entre os anos de 2017-2021.



Fonte: elaborado pelos autores, 2023.

Tabela 4 - Perfil dos analitos encontrados nas análises realizadas por ano na macrorregião atendida pelo IPC-Campina Grande – PB entre os anos de 2017-2021.

	Analitos encontrados divididos em classes						Total	%
	2017	2018	2019	2020	2021	Total		
	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	Nº	%	
Agrotóxicos (Inseticidas, pesticidas e praguicidas)	26	17	7	4	9	63	19,57	
Analgésicos	12	4	4	6	7	33	10,25	
Anestésico/Sedativo	4	3	14	3	7	31	9,62	
Anticonvulsivantes	2	-	4	8	4	18	5,59	
Antidepressivos	4	3	7	6	-	20	6,21	
Anti-histamínico	1	-	4	3	1	9	2,80	
Antipsicótico	1	2	7	1	1	12	3,72	
Ansiolíticos	4	12	9	8	6	39	12,11	
Drogas de abuso	12	3	2	6	2	25	7,76	
Outros*	3	-	2	2	2	9	2,80	
Xantinas	18	31	3	11	-	63	19,57	
Total	87	75	63	58	39	322	100	

*Outros: Metabólitos e/ou produtos derivados de fármacos, antiasmáticos, antirreumáticos, corticosteroides, expectorantes.

Fonte: elaborado pelos autores, 2023.



Perfil semelhante ao encontrado nesse estudo foi obtido por Alves (2022) em sua pesquisa sobre suicídio por intoxicação exógena com o impacto da covid-19, onde os agrotóxicos (30,77%) foram as substâncias mais utilizadas nos anos de 2018/2019, seguidos pelos anticonvulsivantes (14,10%).

Óbitos ocasionados por intoxicação exógena podem ocorrer de forma intencional ou acidental, com múltiplos agentes tóxicos ou especificamente um tipo de agente, conforme já citado, a utilização dos toxicantes depende de diversos fatores como o social, ambiental e pessoal dos indivíduos (BOCHNER, 2020).

Os agrotóxicos, também chamados de pesticidas, praguicidas ou inseticidas são um grupo de substâncias de fácil acesso, com um baixo custo, podendo ser vendido em mercados e mercearias, não existindo, então, um controle de sua compra/venda, o que facilita sua utilização. Outro fator importante a considerar nos casos de intoxicação por essa classe de substâncias é que elas possuem uma “efetividade” em relação às intoxicações por tentativas de suicídio (ALVES, 2022; CARVALHO *et al.*, 2021).

Um agrotóxico utilizado em alguns casos de morte intencional que se pode citar é o carbofuran, um agrotóxico (pesticida) empregado no controle de pragas em uma gama de culturas como os de arroz, algodão, café, amendoim e outros, com toxicidade relacionada a inibição reversível da enzima acetilcolinesterase (AChE), sendo uma enzima responsável pela degradação da acetilcolina, um neurotransmissor em sinapses colinérgicas (AGROLINK, 2022; ALVES, 2022; BICHO, 2022).

Segundo Souto e colaboradores (2012), em sua pesquisa sobre intoxicações medicamentosas em Araucária no Paraná no ano de 2012, diversos fatores podem estar ligados à intoxicação, como superdose intencional, sendo a depressão umas das causas de maior relevância, seguido também por problemas de relacionamento familiar em relação às vítimas.

Ao observar os ansiolíticos, o mais utilizado em casos de intoxicação intencional e não intencional é o midazolam. Trata-se de medicamento de ação curta, usado na anestesia e tratamento de convulsões e, mesmo se tratando de um medicamento com controle especial, muitos usuários conseguem prescrições desse psicotrópico, outro fator relevante é o uso irracional desses medicamentos (ALVES, 2022).

Conclusão

Ao analisar os laudos toxicológicos expedidos pelo Instituto de Polícia Científica de Campina Grande no período de 2017 a 2021, foi possível evidenciar uma maior incidência de exames toxicológicos post-mortem, onde a grande parte das análises não apresentou substância detectada nas amostras. Na maioria dos casos periciados foram utilizados 3 ou mais amostras biológicas, e de forma individual a matriz biológica mais utilizada foi o sangue. Também foi possível perceber que não houve alteração no perfil de gênero e faixa etária das vítimas, no período estudado.

Pode-se verificar ainda que durante os anos, os analitos mais detectados foram os agrotóxicos, xantinas e ansiolíticos, o que pode estar relacionado com uma grande facilidade no acesso a estas substâncias e baixo custo.

Dessa forma, pôde-se ter clareza quanto à importância da padronização das análises toxicológicas em todas as suas fases, desde o momento da autópsia, escolhendo e avaliando quais matrizes biológicas devem ser coletadas, como serão preservadas e enviadas para análise, até a fase de laboratório, quando os protocolos continuam escolhendo quais serão os processos de preparo de amostra e métodos analíticos a serem empregados. O laboratório de Toxicologia do IPC – Campina Grande se mostrou bastante preparado, seguindo as recomendações internacionais. Mas o investimento em outros equipamentos, como por exemplo, a cromatografia líquida de alta eficiência, aumentaria o poder de identificação de substâncias nas análises toxicológicas pelo laboratório de Toxicologia do IPC – Campina Grande.

Referências

ALENCAR, K.; SAMPAIO, C. G.; ALVES, F. A. F. **Toxicologia forense: estudo bibliográfico sobre as técnicas relacionadas à química analítica nas investigações criminais.** Revista Brasileira de Crimi-



lística, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 59–64, 2022. Disponível em: <https://revista.rbc.org.br/index.php/rbc/article/view/449>. Acesso em: 10 set. 2022.

ALVES, F. I. **Suicídio por intoxicação exógena: o impacto da COVID-19.** 2022. TCC (Graduação em Farmácia) – UNIFACISA - Centro Universitário, Campina Grande, 2022.

BOCHNER, R.; FREIRE, M. M. Análise dos óbitos decorrentes de intoxicação ocorridos no Brasil de 2010 a 2015 com base no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 761-772. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Rd9Rj5YhWFTKChFCxx9n-qqk/?lang=pt#ModalHowc>. Acesso em: 24 set. 2022.

BRITO, A. F. S. **Geologia forense: o conhecimento geológico a serviço da justiça.** TCC (Geologia) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Geociências, Rio de Janeiro, 2020.

BUCHS, I. A. **Diplomática e Documentoscopia: aproximações e interfaces entre a Arquivologia e a Criminalística.** 2019. 90 f., il. TCC (Bacharelado em Arquivologia) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciência da Informação, Salvador, 2019.

CASTELARI, G. M.; THIENGO, J. R.; SPADETTI, L. P.; BELOTE, M.; LIMA, R. B. Toxicologia forense: ciência multidisciplinar que abrange o estudo das causas de mortes por intoxicação e os materiais biológicos utilizados para esse fim, que direcionam a investigação médico-legal e a emissão do laudo toxicológico. **Rev. Ambiente acadêmico**, v.4, n.1, p. 22-37. 2018. Disponível em: <https://multivix.edu.br/wp-content/uploads/2018/09/revista-ambiente-academico-v04-n01-artigo02.pdf>. Acesso em 27 out. 2022.

CASTRO, C. A.; Delgallo, D. W.; Franzolin, B. O. S. Caracterização dos casos de suicídio da região de Bauru/SP. **Rev. Bras. Criminalística**, v.11, n.2, p. 73-81, 2022. Disponível em: <https://revista.rbc.org.br/index.php/rbc/article/view/450>. Acesso em: 15. Out.2022.

CHAVES, E. M. S. **Consumo de crack: uma questão socioambiental.** 2017. 173 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental) – Universidade do Sagrado Coração, Bauru, 2017.

CUNHA, A. M. G. **Manual de FARMÁCIA: Perícia criminal e análises químicas, físicas e toxicológicas.** 2 ed. Salvador. BA: Editora Sanar, 2020. v. 4, p. 43-61, 2020. Departamento de informática do SUS (DATASUS). Sistema de Informações sobre Mortalidade. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10pb.def>. Acesso em: 29 out. 2022.

GARRIDO, R.; GIOVANELLI, A. Criminalística: origens, evolução e descaminhos. **Caderno de Ciências Sociais Aplicadas**, n. 5/6, p. 43-60. 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/271530655_Criminalistic_origins_evolution_and_deviations. Acesso em: 15 set. 2022.

KWASINSKY, R. E. B. Elaboração de Boas Práticas em Segurança Sanitária (BPSS) referente a RDC N° 29/11 em instituições que prestam serviço de atenção a pessoas com transtornos decorrentes do uso, abuso ou dependência de substâncias psicoativas. 2017. 107 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância Sanitária) – Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.

LINDEN, R.; SARTORI, S.; KELLERMANN, E.; ARIGONY, A. Identificação de substâncias em análise toxicológica sistemática utilizando um sistema informatizado para cálculo de parâmetros cromatográficos e busca base de dados. **Química Nova**, v.30, n.2, p. 468-475, 2007. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/238146305_Identificacao_de_substancias_em_analise_toxico



logica_sistematica_utilizando_um_sistema_informatizado_para_calculo_de_parametros_cromatograficos_e_busca_em_bases_de_dados/link/55563ced08ae6fd2d82360e3/download. Acesso em: 15 set. 2022.

LISBOA, M. P. **Matrizes Biológicas de Interesse Forense**. 2016. 45 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de Coimbra, Coimbra. 2016.

LISITA, A. **A autonomia da perícia criminal oficial**. 54 f., il. TCC (Bacharelado em Direito) – Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

MACIEL NAHUR, M. T.; SANTOS CABETTE, E. L. **Criminal compliance e ética empresarial**. Porto Alegre: Nuria 2013. Disponível em: <https://www.bibliotecadeseguranca.com.br/wpcontent/uploads/2019/07/criminalistica-geral.pdf>. Acesso em: 18 set. 2022.

MINISTÉRIO DA JUSTIÇA E SEGURANÇA PÚBLICA, **Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD)**. Diagnóstico dos laboratórios de química e toxicologia forense das polícias científicas do Brasil. 86 p. Gustavo Camilo Baptista, Nívio Nascimento, Gabriel Andreuccetti, coordenadores. Brasília: Centro de Excelência para a Redução da Oferta de Drogas Ilícitas (CdE), 2022.

NEVES, J. R. S. **Análise toxicológica de opióides em contexto forense**. 2016. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Faculdade Ciências da Saúde, Porto, 2016.

Noções de Criminalística. Disponível em: <https://pdfcoffee.com/nocoes-de-criminalistica-pdf-free.html>. Acesso em: 15 out. 2022.

OGA, S.; CAMARGO, M.; BATISTUZZO, J. **Fundamentos de toxicologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2021. p.848.

OLIVEIRA, A. L. A. **Valiação toxicológica de parâmetros de especificidade e sensibilidade do “spot test” na análise de fármacos antidepressivos tricíclicos**. 2022. 25f. Monografia (Iniciação Científica em Farmácia) - Centro Universitário Sagrado Coração/UNISAGRADO, Bauru, 2022.

PARANHOS, B. A. B. P. **Análise instrumental**. CUNHA, A. M. G. **Manual de FARMÁCIA: Perícia criminal e análises químicas, físicas e toxicológicas** 2 ed. Salvador. BA: Editora Sanar, 2020, v.4, n.5, p.146-185.

PINTO, S. S. F.; LUCENA, S. M.; ANDRADE, M. C. A.; AVENA, M. K. Vítimas fatais por arma de fogo de mão em Salvador-Bahia: um olhar sobre perfil epidemiológico da última década. **Rev. Bras. Criminalística**. v.10, n.1, p.72-79, 2021. Disponível em: <https://revista.rbc.org.br/index.php/rbc/article/view/514>. Acesso em: 18 out. 2022.

PONTES, L. P. P.; FRANCES, P. A. C.; MAGALHÃES, L. K. A. Agentes tóxicos e o desenvolvimento de insetos: uma revisão bibliográfica e sua aplicabilidade em entomotoxicologia. **Revista Brasileira de Criminalística**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 30–37, 2022. Disponível em: <https://revista.rbc.org.br/index.php/rbc/article/view/502/319>. Acesso em: 10 set. 2022.

SOUSA, L. B. **Dados genéticos em investigação de crimes de homicídio na cidade de Fortaleza, Brasil**. 2019. Dissertação (Mestrado em Crime, Diferença e Desigualdade) - Universidade do Minho/Instituto de Ciências Sociais, Braga, Portugal, 2019.



SILVEIRA, C. G. **Utilização da espectroscopia Raman na identificação de drogas ilícitas em perícia criminal**. 2013. 106 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora, 2013.

SOUTO, C. E.; SANTOS, M. O. A.; OSELAME, G. B.; DUTRA, D. A. Intoxicações Medicamentosas Em Araucária – Pr. **Revista Uniandrade**. v.13 n.3. pp. 210-220. 2012. Disponível em: <https://revista.uniandrade.br/index.php/revistauniandrade/article/view/49>. Acesso em: 20 out. 2022.

SUDO, J. T. C. **Determinação de cocaína e seus adulterantes empregando Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS)**. 2020. 99 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020.



Atividade antidiabética das macroalgas pardas do gênero *Sargassum* - Uma revisão

Arthur Gabriel Corrêa de Farias*; Gabriela Corrêa de Farias**; Nelly Lays Monteiro Florêncio*; Rafaella Alves de Albuquerque*; Ricardo Olimpio de Moura*

*Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil.

**Centro Universitário Facisa (UNIFACISA), Campina Grande, PB, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: arthurgabrielcf2002@gmail.com

Palavras-chave

Diabetes mellitus
Tratamento
Alternativas naturais
Compostos bioativos

Keywords

Diabetes Mellitus
Treatment
Natural Alternatives
Bioactive Compounds

Resumo: A *diabetes mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica e crônica caracterizada pela elevação persistente dos níveis de glicose no sangue. A terapia farmacológica se baseia principalmente na administração de insulina e/ou agentes hipoglicemiantes orais, os quais apresentam efeitos adversos, tais como hipoglicemia e distúrbios gastrointestinais, e nem sempre são eficientes na prevenção e tratamento das complicações associadas a DM. A busca por alternativas naturais é uma estratégia promissora no tratamento das doenças crônicas. As macroalgas pardas do gênero *Sargassum* têm demonstrado uma variedade de metabólitos secundários com atividades biológicas diversas, como anti-inflamatória, antitumoral, antimicrobiana, neuroprotetora, hipolipidêmica e hipoglicemiante. Portanto, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca da atividade antidiabética de diferentes espécies de *Sargassum*. Estas algas, nas formas de extratos (especialmente aquoso e alcoólico) ou compostos/frações de compostos isolados, conseguiram atenuar os sintomas do diabetes através de diversos mecanismos, a exemplo da inibição *in vitro* das enzimas-chave na quebra de polissacarídeos, α -amilase e α -glicosidase, e a redução da resistência à insulina, proporcionando a melhora do quadro hiperglicêmico. Diante disso, as espécies do gênero *Sargassum* e seus compostos bioativos apresentam um grande potencial no tratamento adjuvante do diabetes e na prevenção das complicações micro e macrovasculares resultantes do estado hiperglicêmico sustentado.

Antidiabetic activity of brown macroalgae of the genus *Sargassum* - a review

Abstract: *Diabetes mellitus* is a chronic metabolic syndrome characterized by the insistent rising of blood sugar levels. Pharmacologic therapy includes insulin administration and oral hypoglycemic medications which have side effects such as hypoglycemia and gastrointestinal disorders and are not always effective in preventing and treating diabetes complications. The search for natural alternatives is a promising strategy in the treatment of chronic diseases. Brown macroalgae of the genus *Sargassum* has shown a range of secondary metabolites with several biological activities, such as anti-inflammatory, antitumoral, antimicrobial, neuroprotective, hypolipidemic and hypoglycemic activity. Therefore the aim of this work was to carry out a literature review of the antidiabetic activity of *Sargassum* spp. Either extracts or isolated compounds/fractions of compounds of these algae could reduce diabetes symptoms through various mechanisms, such as *in vitro* inhibition of the key enzymes in polysaccharides breakage, α -amylase and α -glucosidase, and the reduction of insulin resistance, providing the amelioration of the hyperglycemic condition. Thus *Sargassum* spp and their bioactive compounds have a great potential in the treatment of diabetes and prevention of the micro and macrovascular complications resulting from sustained hyperglycemic state.

Artigos de Revisão

Recebido em: 10/11/2023

Aprovação final em: 01/01/2024



Introdução

A *diabetes mellitus* (DM) é uma síndrome metabólica crônica caracterizada pelo aumento sustentado dos níveis de glicose no sangue, de desenvolvimento pandêmico e acelerado, indicando dramaticamente que atingirá cerca de 693 milhões de adultos até o ano de 2045 (FLOREZ; COLE, 2020). Segundo os últimos estudos estatísticos de Zhou *et al.* (2022), a DM acomete mais países desenvolvidos do que subdesenvolvidos, configurando uma ameaça à saúde global contemporânea. A Federação Internacional de Diabetes, de acordo com as pesquisas de Marton *et al.* (2021), indicou um aumento incidente de 151 milhões para 463 milhões em indivíduos adultos de faixa etária de 20 a 79 anos com DM.

A diabetes é classicamente dividida em dois tipos principais: a *diabetes mellitus* tipo 1 (DMT1) e a *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2). A DMT1 é uma doença de origem autoimune que ocorre normalmente na infância ou adolescência na qual o próprio organismo destrói as células beta-pancreáticas produtoras de insulina, causando a sua deficiência. A DMT2, por sua vez, caracteriza-se pela perda progressiva da secreção de insulina pelas células beta atrelada ao aumento da resistência à insulina, que está normalmente associada aos hábitos alimentares e estilo de vida (EBERLE; STICHLING, 2021).

Ainda segundo Zhou *et al.* (2022), a diabetes é uma patologia de natureza multifatorial e de tratamento desafiador, incluindo farmacoterapia crônica e modificações do estilo de vida. A manutenção do peso corporal normal em conjunto com a prática de atividade física regular e uma dieta saudável são componentes fundamentais na terapia, visando o controle do índice glicêmico e a prevenção das complicações associadas à doença. O acesso a um tratamento terapêutico eficaz, seguro e acessível é um pilar para a sobrevivência de pacientes diabéticos (EBERLE; STICHLING, 2021).

Nos últimos anos, tem-se estudado alternativas naturais para prevenção e tratamento das doenças crônicas. Evidências crescentes demonstram a utilização de algas marinhas como terapia coadjuvante da DMT2. As algas são uma importante fonte de nutrientes, tais como proteínas, carboidratos e vitaminas, por isso fazem parte da alimentação de muitos povos, especialmente na Ásia, onde se destacam não só na culinária, mas também na produção total de biomassa. Além disso, possuem numerosos compostos bioativos que têm sido explorados para as mais diversas aplicações terapêuticas (BIZZARO; VATLAND; PAMPANIN, 2021).

O gênero *Sargassum* (família *Sargassaceae*) faz parte do filo *Phaeophyta* de algas pardas e inclui cerca de 536 espécies. Estas algas ocorrem nos oceanos Atlântico, Pacífico e Índico e são conhecidas por formarem densas populações, como o "Grande Cinturão de Sargaços do Atlântico" (*Great Atlantic Sargassum Belt*, GASB). Nas áreas costeiras, essas densas populações de sargaços representam um problema ambiental e econômico. Apesar disso, este gênero tem sido explorado dado o número de aplicações biotecnológicas que possui para os setores farmacêutico, alimentício, medicinal e bioenergético (SANTOS *et al.*, 2022).

Muitas espécies de sargaço, como *S. pallidum*, *S. horneri*, *S. fullvellum*, *S. fusiforme*, *S. confusum*, *S. muticum*, *S. polycystum*, entre outras, têm sido utilizadas na medicina tradicional chinesa há mais de dois milênios, especialmente no tratamento de distúrbios da glândula tireóide (CATARINO *et al.*, 2023). Foi documentada uma grande variedade de metabólitos secundários nestas espécies, a exemplo de florotaninos, polissacarídeos, plastoquinonas, polifenóis, ácido sargaquinóico, sargacromenol, etc. Estas substâncias exibiram atividades biológicas diversas, como antiviral, antitumoral, neuroprotetora, anti-inflamatória, antioxidante, cardioprotetora e hipolipidêmica (RUSHDI *et al.*, 2020). Todavia, a atividade antidiabética desses compostos não foi amplamente estudada, mas as pesquisas disponíveis apontam que existe um papel promissor de *Sargassum* spp. no tratamento da DM.

Portanto, o presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura disponível acerca das atividades dos extratos de sargaços ou de seus compostos bioativos isolados nos mecanismos fisiopatológicos do diabetes, incluindo alteração do metabolismo dos lipídeos e suas principais complicações micro e macrovasculares, como as lesões a múltiplos tecidos/órgãos.



Metodologia

Foi realizada uma busca por artigos nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e Periódicos CAPES utilizando os seguintes descritores: "*Sargassum and Diabetes*" e "*Sargassum and Hyperglycemia*". Não houve restrição quanto ao ano de publicação dos artigos, uma vez que poucos materiais relacionando as algas do gênero *Sargassum* a diabetes estão disponíveis. Mediante a busca pelos descritores supracitados, foram filtrados apenas artigos de pesquisa, no idioma inglês ou português e que fossem de livre acesso. Foram encontrados 271 artigos, os quais foram submetidos a uma triagem no aplicativo RAYYAN com o objetivo de identificar e excluir as duplicatas, resultando em 159 artigos, que foram analisados pela leitura do título e resumo. Foram incluídos apenas artigos que abordassem a atividade antidiabética de algas somente do gênero *Sargassum*, portanto, artigos que abordaram associações com espécies de outros gêneros foram excluídos. Também foram excluídos estudos em que a espécie de *Sargassum* explorada não foi identificada ou especificada.

Resultados e Discussão

Resultados da busca e organização do corpus da pesquisa

Foram selecionados 19 artigos originais pelos critérios de inclusão e exclusão mencionados anteriormente. A atividade antidiabética de *Sargassum* spp. tem sido investigada através de ensaios *in vitro* e também ensaios *in vivo*. Foram utilizados extratos e/ou compostos bioativos isolados dessas algas e suas atividades farmacológicas elucidadas. Diferentes mecanismos foram ensaiados e, com a finalidade de organizar esta seção, estes foram organizados em tópicos e subdivididos por espécie. As atividades que mais se destacaram foram: atividade hipoglicemiante; modulação de enzimas envolvidas com o metabolismo dos carboidratos; regulação do metabolismo dos lipídios; e atividade antioxidante associada à melhora de complicações microvasculares e macrovasculares. A seguir serão apresentados e discutidos os resultados das pesquisas.

Atividade hipoglicemiante e melhora dos sintomas da diabetes

A glicose é o principal combustível das células, sendo amplamente utilizada como substrato inicial na produção de energia necessária para a realização das diversas funções celulares. O metabolismo da glicose abrange a glicólise, glicogenólise, glicogênese e gliconeogênese. Este último processo integra o metabolismo dos carboidratos com o metabolismo das proteínas e lipídios, uma vez que substratos não glicídicos, como glicerol e aminoácidos, são utilizados como precursores para a síntese de novas moléculas de glicose (OJO *et al.*, 2023).

Na DMT2 não controlada, a gliconeogênese hepática é o principal fator responsável pela elevação dos níveis de glicose no sangue, além da resistência à insulina. Existem no mercado medicamentos como a metformina, cujo mecanismo principal os estudos clínicos indicam ser a regulação do metabolismo dos carboidratos, especialmente a regulação da gliconeogênese (LAMOIA; SHULGAN, 2021).

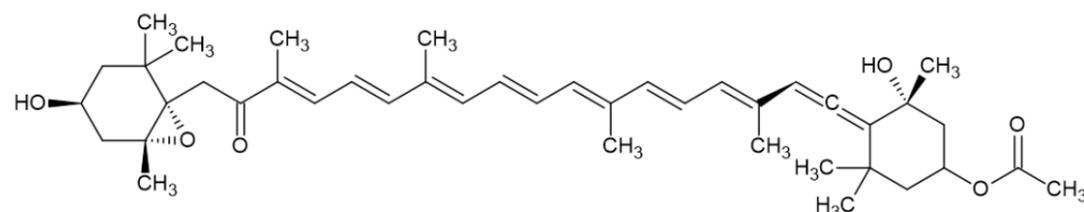
Além da hiperglicemia, outros sintomas da diabetes, especialmente do tipo 1, incluem poliúria, polidipsia e polifagia, perda de peso e fadiga. A observação desses sintomas é de grande importância para o diagnóstico da diabetes, bem como a medida da glicemia de jejum e pós-prandial. O diagnóstico é confirmado com parâmetros mais seguros, como o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA_{1c}). Também é essencial avaliar a presença de fatores de risco como obesidade, histórico familiar, doenças adjacentes como a hipertensão arterial, etc (RAMACHANDRAN, 2014).

Sargassum angustifolium

A fucoxantina (Figura 1) é uma xantofila do grupo dos carotenóides abundante nas algas pardas, sendo um dos pigmentos responsáveis pela coloração destes seres. A estrutura da fucoxantina atua como um cromóforo e tem um papel fundamental na fotoproteção das algas ao absorver radiação eletromagnética. É uma molécula altamente conjugada e rica em densidade eletrônica e isso explica sua potente atividade como agente antioxidante, sendo capaz de doar elétrons e, portanto, eliminar

espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Sendo assim, é um fitoconstituente com grande potencial para ser investigado no tratamento de doenças em que o estresse oxidativo é um mecanismo deletério marcante, como a diabetes, a obesidade, o câncer e as doenças inflamatórias (DIN *et al.*, 2022).

Figura 1 - Estrutura química da fucoxantina.



Fonte: Elaborado pelos autores no software ChemSketch (2023).

No estudo conduzido por Oliyaei *et al.* (2021), foi verificado o efeito da fucoxantina extraída de *S. angustifolium* em camundongos com DMT2 induzida por estreptozotocina-nicotinamida. A fucoxantina foi obtida por purificação através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) do extrato etanólico concentrado do pó de *S. angustifolium*. Em seguida, a substância foi encapsulada para se obter uma preparação de fucoxantina carregada por amido poroso. Os camundongos diabéticos prosseguiram com ganho de peso após 3 semanas de experimento, bem como apresentaram elevada glicemia de jejum. O tratamento com a preparação de fucoxantina foi capaz de reverter esse quadro, reduzindo significativamente os níveis de glicose sanguínea em 21,3% e o ganho de peso em 22,9%. Contudo, a redução da glicemia de jejum foi maior para a fucoxantina isolada (37,57%).

Os níveis de insulina no plasma também aumentaram significativamente após administração da fucoxantina isolada nos camundongos diabéticos, o aumento foi similar ao provocado pelo tratamento com metformina, uma das drogas hipoglicemiantes mais utilizadas atualmente para o tratamento da diabetes (OLIYAEI *et al.*, 2021). Diversos mecanismos foram propostos para explicar a atividade benéfica da fucoxantina no diabetes, dentre eles o aumento da expressão de GLUT-4, o transportador de glicose regulado por insulina (MAEDA *et al.*, 2009).

Sargassum coreanum

Em seu estudo, Park, Nam e Ham (2015) investigaram o efeito antidiabético do extrato metanólico liofilizado de *Sargassum coreanum* (SCE) em camundongos diabéticos e dislipidêmicos. Os camundongos foram suplementados com SCE ou com rosiglitazona por 6 semanas. A rosiglitazona é um antidiabético pertencente à classe das tiazolidinedionas, responsável por aumentar a sensibilidade à insulina e melhorar o controle glicêmico na DMT2 (XU; XING; LI, 2021). Verificou-se que após o tratamento com SCE, a glicemia de jejum diminuiu em 23,47%, a hemoglobina glicada em 34,0% e a insulina plasmática em 29,6%. Além disso, o índice homeostático de resistência à insulina (HOMA-IR) foi significativamente menor nos camundongos suplementados com SCE em relação ao grupo controle diabético (PARK; NAM; HAM, 2015).

Sargassum fusiforme

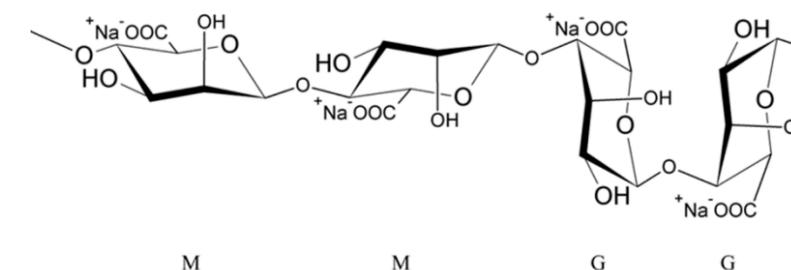
Li *et al.* (2021) investigaram os efeitos de um polissacarídeo derivado de *S. fusiforme* em coadministração com acarbose em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina (STZ). A extração se deu por sonicação das algas pulverizadas, seguida de centrifugação e ultrafiltração do sobrenadante, o qual foi submetido a mais uma extração com etanol absoluto, seguida novamente de centrifugação e filtração. O filtrado foi concentrado e liofilizado, obtendo-se o polissacarídeo. Em comparação aos ratos diabéticos e que receberam uma dieta rica em gordura e carboidrato (HFD),

os ratos tratados com acarbose e acarbose associada ao polissacarídeo (400 mg/kg) tiveram, ao final do experimento, uma redução da glicemia em jejum de 14,72% e 33,01%, respectivamente.

Ainda no estudo de Li *et al.* (2021), observou-se uma melhora nos sintomas da diabetes nos ratos tratados. Houve um ganho de peso de 24,48% para os animais tratados com acarbose + polissacarídeo, superior ao ganho de peso dos animais tratados apenas com a acarbose (12,12%). A associação também foi superior que a acarbose isolada na reversão do aumento da ingestão de água (polidipsia) e na diminuição dos níveis de glicose sanguínea no teste de tolerância oral e na concentração de insulina plasmática. A melhora da hiperinsulinemia associada a hiperglicemia foi ainda avaliada pelo cálculo do HOMA-IR, o qual foi significativamente menor nos animais tratados com a associação.

Um outro estudo, o de Liu *et al.* (2021), foi conduzido com alginato extraído com cloreto de cálcio (CaCl₂) de *S. fusiforme* em camundongos diabéticos. O alginato (Figura 2), um dos principais componentes da parede celular das algas pardas, é um polissacarídeo de caráter aniônico, linear e composto por resíduos de ácido D-manurônico e ácido L-gulurônico (VASCONCELOS *et al.*, 2015). Na dose de 100 mg/kg, o alginato de *S. fusiforme* foi capaz de mitigar a perda de peso, reduzir a ingestão de água e alimento e melhorar os níveis de glicose no sangue dos animais tratados (LIU *et al.*, 2021).

Figura 2 - Estrutura geral do alginato na forma de sal de sódio. M: ácido D-manurônico; G: ácido L-gulurônico.



Fonte: LETOCHA; MIASTKOWSKA; SIKORA, 2022.

No estudo de Wu *et al.* (2021), observou-se os efeitos do extrato etanólico de *S. fusiforme* em camundongos diabéticos induzidos por STZ e por dieta rica em gordura. O grupo de camundongos machos alimentados com a dose de 100 mg/kg VO (via oral) com *S. fusiforme* exibiram mudanças fisiológicas e comportamentais em relação ao grupo controle. Os resultados demonstram que a administração de *S. fusiforme* melhora, além dos sintomas relacionados a perda de peso, polifagia e polidipsia, comum em camundongos diabéticos, a tolerância à glicose e a hiperlipidemia. Os autores acreditam que a ampla atividade biológica proporcionada pelo *S. fusiforme* se dá principalmente devido ao alto teor de polissacarídeos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.

Sargassum longiotom

Em seu estudo, Selvaraj e Palanisamy (2014), investigaram a atividade hipoglicemiante do extrato etanólico de *S. longiotom* em ratos diabéticos induzidos por aloxana, uma beta citotoxina seletiva capaz de prejudicar a integridade das células secretoras de insulina no pâncreas. Notou-se uma elevação expressiva dos níveis de glicose no sangue no grupo diabético não tratado em comparação com o grupo controle normal. O extrato nas doses de 100 e 200 mg/kg foi capaz de reduzir significativamente a glicemia em 44,52% e 49,26%, respectivamente. A atividade hipoglicemiante do extrato pode estar relacionada provavelmente à sua ação pancreatotrófica, de maneira similar à glibenclamida e outros fármacos secretagogos de insulina.

Sargassum polycystum

Firdaus *et al.* (2021) examinaram os efeitos antidiabéticos do suco de *S. polycystum* e notaram a

melhora dos sintomas da DMT2 em ratos. Verificou-se que os níveis de glicose no sangue dos ratos tratados com o suco foram reduzidos (49,33% para uma dose de 1,5 mL de suco), mas não foram menores do que os níveis do grupo dos animais tratados com metformina (58,4%). O tratamento com suco de *S. polycystum* em ratos diabéticos diminuiu os níveis de açúcar no sangue através do aumento da sensibilidade à insulina. Essa atividade se deve provavelmente à presença de polifenóis, compostos bioativos que podem apresentar atividade anti-hiperglicêmica, como por exemplo, a inibição da absorção de glicose pelo intestino.

Sargassum wightii

Na pesquisa desenvolvida por Renitta *et al.* (2020), houve uma melhora na glicemia de jejum em camundongos com diabetes induzida por STZ, após tratamento oral com o extrato metanólico de *S. wightii* na dose de 250 mg/kg. Semelhante ao grupo tratado com glibenclamida (controle positivo), os animais tratados com a alga tiveram um ganho de peso decorridos os 15 dias de experimento, enquanto os animais não tratados sofreram uma perda significativa de peso em decorrência da diabetes.

Raji *et al.* (2023) examinaram as alterações do peso corporal e glicemia de jejum em ratos diabéticos e hipertensos induzidos por STZ e cloreto de sódio (NaCl). O tratamento com a dose de 10 mg/kg VO de fucoxantina purificada extraída do *S. wightii* manteve o peso dos ratos diabéticos e hipertensos nos padrões de normalidade. A administração de fucoxantina, ainda, reduziu significativamente a glicemia de jejum em 66,46% decorridos 28 dias de tratamento.

Sargassum horneri

Murakami *et al.* (2021) desenvolveram uma pesquisa para investigar o efeito antidiabético em camundongos com obesidade induzida por dieta rica em gordura. A suplementação dietética de *S. horneri* suprimiu a elevação do nível sérico de glicose e melhorou a resistência à insulina nos animais tratados em comparação aos que não obtiveram a administração do extrato. Ainda, segundo os autores, o efeito antidiabético do *S. horneri* está associado à presença da fucoxantina, abundante nas algas pardas.

Modulação da atividade de enzimas chaves no metabolismo dos carboidratos

As enzimas α -amilase e α -glicosidase são responsáveis pela quebra dos polissacarídeos dietéticos em fragmentos menores, como a glicose, que é então absorvida no intestino delgado. Essas enzimas exercem um papel crítico no estado hiperglicêmico pós-prandial, portanto, compostos com atividade inibidora destas enzimas configuram uma das estratégias no tratamento farmacológico da diabetes. Estão disponíveis no mercado inibidores de α -glicosidase, como a acarbose e o miglitol, contudo, estes fármacos produzem efeitos adversos que podem comprometer a adesão do paciente ao tratamento, como diarreia, dor abdominal, flatulência e outros distúrbios gastrointestinais (ALP *et al.*, 2023; HOSSAIN *et al.*, 2020).

Os subprodutos da digestão do amido pela α -amilase são substratos para as α -glicosidases intestinais, sacarase e maltase, responsáveis pela quebra destes dissacarídeos e oligossacarídeos em monômeros de glicose, que se tornam disponíveis para absorção pelos enterócitos (ROSE; CHAUDET; JONES, 2018).

Sargassum aquifolium

Firdaus e Prihanti (2014) examinaram a atividade inibidora das enzimas α -amilase e α -glicosidase de diferentes extratos de *Sargassum* spp, utilizando acarbose como controle positivo. O extrato bruto de acetato de etila de *S. aquifolium* (1:5) foi o que apresentou maior conteúdo de polifenóis totais (46,447 mg/g) e maior porcentagem de inibição enzimática *in vitro* de α -amilase (55,0%) e α -glicosidase (65,0%), demonstrando que os polifenóis podem estar envolvidos no mecanismo de inibição das enzimas.

Sargassum hemiphylum

Um outro estudo, conduzido com os extratos aquoso, etanólico e de acetona de *S. hemiphylum*, demonstrou uma maior quantidade de polifenóis e fucoxantina após extração com acetona 70%, $36,66 \pm 2,01$ e $15,12 \pm 0,09$ mg/g, respectivamente. Além disso, foi o extrato que apresentou melhor atividade inibidora de α -amilase (IC_{50} de $0,35 \pm 0,05$) e α -glicosidase (IC_{50} de $1,89 \pm 0,03$ e $0,09 \pm 0,01$ para sacarase e maltase, respectivamente). Novamente, foi demonstrada uma correlação positiva entre o efeito inibitório dos extratos e o seu conteúdo de polifenóis, bem como o seu conteúdo de fucoxantina (HWANG *et al.*, 2014).

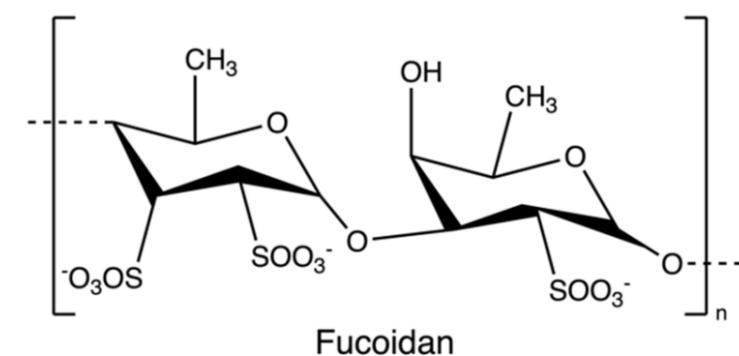
Sargassum serratifolium

No estudo conduzido por Ali *et al.* (2017), o extrato etanólico de *S. serratifolium* demonstrou, de maneira dependente da concentração, atividade inibidora *in vitro* de α -glicosidase com IC_{50} de $24,16 \mu\text{g/mL}$, enquanto o controle positivo acarbose foi de $108,74 \mu\text{g/mL}$. O extrato foi submetido a fracionamento com diferentes solventes, dentre os quais a fração obtida com n-hexano foi a que apresentou maior atividade inibitória (IC_{50} $3,16 \mu\text{g/mL}$). Da fração hexânica foram isoladas três plastoquinonas, o ácido sargaidroquinóico, o sargacromenol e o ácido sargaquinóico. Dos compostos isolados, o sargacromenol foi o que apresentou melhor atividade (IC_{50} $42,41 \mu\text{M}$), seguido do ácido sargaquinóico (IC_{50} $96,17 \mu\text{M}$).

Sargassum wightii

O fucoidan (Figura 3) é um polissacarídeo sulfatado encontrado nas macroalgas pardas. Este polissacarídeo apresenta diversas propriedades biológicas, como atividade antitumoral e anti-inflamatória, além de aplicações biotecnológicas, como na produção de biomateriais e sistemas de liberação (FITTON *et al.*, 2019). No estudo de Kumar *et al.* (2014), o fucoidan isolado e purificado de *S. wightii* exibiu atividade inibidora de α -glicosidase de 71,0% na concentração de 250 μg , e seu valor de IC_{50} foi de 132 μg , superior ao da acarbose, 1 mg. O fucoidan foi isolado do material seco e pulverizado após sucessivas extrações e separação dos componentes por centrifugação e filtração. O baixo peso molecular e o alto conteúdo de sulfato do fucoidan extraído e de outros em estudos anteriores parecem estar associados a uma maior atividade inibidora de α -glicosidase.

Figura 3 - Estrutura geral do fucoidan.



Fonte: LIN; JIAO; KERMANSHAHI-POUR, 2022.

Sargassum coreanum

Além da α -amilase e da α -glicosidase, outras enzimas envolvidas com o metabolismo dos carboidratos têm sido estudadas na patogênese da DM. A glicose-6-fosfatase é a enzima responsável pela quebra da glicose-6-fosfato em glicose e fosfato. Essa hidrólise constitui a última etapa da gliconeogênese, sendo responsável pela liberação de glicose livre no sangue a partir do fígado. A atividade da glicose-6-fosfatase é maior em indivíduos com DMT2, o que contribui com o estado de



hiperglicemia sustentada (DOWNEY; CAIRO, 2013).

A fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) também participa da gliconeogênese, catalisando a conversão de oxaloacetato (substrato não glicídico) em fosfoenolpiruvato. Assim como a glicose-6-fosfatase, estudos com animais sugerem que sua expressão é aumentada pela DMT2. A glicocinase (GK) catalisa a primeira e irreversível etapa da glicólise, a fosforilação da glicose em glicose-6-fosfato. No pâncreas, a entrada de glicose e a liberação de insulina pelas células beta são influenciadas pela atividade dessa enzima. Estudos demonstraram que variações genéticas na expressão de GK podem aumentar o risco de DMT2. Portanto, substâncias capazes de regular a expressão dessas enzimas poderiam trazer algum benefício no controle da diabetes (MOUSAVI-NIRI *et al.*, 2023).

No estudo conduzido por Park, Nam e Ham (2015), os animais suplementados com o extrato de *S. coreanum* apresentaram reduzida atividade da glicose-6-fosfatase hepática, diminuindo a gliconeogênese no fígado. Além disso, o efeito hipoglicemiante também foi mediado pela supressão da PEPCK, visto que sua atividade foi menor nos camundongos suplementados com SCE em comparação com o grupo controle diabético. Por fim, notaram que a atividade da GK hepática, responsável pelo controle da homeostase da glicose, foi substancialmente maior nos camundongos que haviam sido suplementados com o extrato de *S. coreanum* e rosiglitazona do que no grupo controle diabético.

Melhora do perfil lipídico

Atualmente, devido ao crescimento da população e aos maus hábitos alimentares, as doenças cardiovasculares (DCV) estão entre os principais problemas de saúde pública mundial. A alta resistência à insulina e a obesidade, normalmente presentes nos indivíduos acometidos pela DMT2, contribuem com o quadro de dislipidemia devido à desregulação do metabolismo das lipoproteínas circulantes. A dislipidemia secundária à diabetes é caracterizada pelo aumento do LDL (lipoproteína de baixa densidade), VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa) e de triglicerídeos (TG), associado também à redução do HDL (LIM; BLEICH, 2022; KANE *et al.*, 2021).

Os níveis elevados de lipoproteínas no sangue contribuem para a progressão do processo de acúmulo de lipídios nos vasos sanguíneos, conhecido como aterosclerose. O fenômeno aterogênico evoca mecanismos inflamatórios e imunes que contribuem com lesão vascular, aumentando o risco de desenvolvimento de DCV e outras manifestações clínicas, como o acidente vascular cerebral (AVC) e o infarto agudo do miocárdio (IAM), bem como podendo levar o indivíduo a óbito (ALLOUBANI; NIMER; SAMARA, 2021).

Sargassum fusiforme

No estudo de Jia *et al.* (2022), houve uma significativa redução dos níveis de lipídios no sangue de ratos diabéticos tratados com polissacarídeos derivados de *S. fusiforme*. Uma das frações dos polissacarídeos extraídos foi capaz de controlar a hiperglicemia pós-prandial nos animais tratados. A análise dos sintomas e dos perfis séricos indicou que esses polissacarídeos puderam atenuar o diabetes acompanhado de dislipidemia, tendo efeitos positivos sobre o peso corporal, a ingestão de alimento e os níveis de colesterol total (CT), TG, LDL e ácidos graxos livres (AGL) em ratos diabéticos.

O polissacarídeo extraído de *S. fusiforme* por Li *et al.* (2021) também demonstrou atividade semelhante sobre o metabolismo dos lipídeos de ratos diabéticos tipo 2. Houve redução significativa dos níveis de CT, TG e LDL e aumento dos níveis de HDL nos animais tratados.

Em outro estudo, Wu *et al.* (2021) explicam que a administração em camundongos com a dose do extrato etanólico de *S. fusiforme* de 100 mg/kg VO modula positivamente o perfil lipídico dos animais. Além disso, estudos histológicos realizados demonstraram redução da deposição de adipócitos epididimais. Os resultados mostraram, nos ratos tratados, uma redução dos níveis plasmáticos de TG e LDL e aumento de HDL, sugerindo que o *S. fusiforme* é capaz de atenuar a dislipidemia mista secundária à DMT2. Resultados muito semelhantes foram encontrados no estudo de Liu *et al.* (2021), com alginato (100 mg/kg) extraído de *S. fusiforme*, o qual também melhorou significativamente os níveis de LDL, TG e HDL, bem como inibiu a deposição de gordura nos epidídimos de



camundongos diabéticos.

Sargassum angustifolium

Oliyai *et al.* (2021) investigaram o efeito da fucoxantina extraída de *S. angustifolium* no metabolismo dos lipídeos de camundongos diabéticos. A fucoxantina foi obtida por purificação através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) do extrato etanólico concentrado do pó de *S. angustifolium*. A fucoxantina extraída foi encapsulada para se obter uma preparação de fucoxantina carregada por amido poroso. A preparação foi capaz de reduzir os níveis de CT, LDL e TG de maneira semelhante à metformina, embora a redução tenha sido mais pronunciada para a fucoxantina isolada. De acordo com Maeda *et al.* (2009), um dos mecanismos sugeridos para a fucoxantina é a inibição do acúmulo de lipídios nas células.

Sargassum coreanum

A suplementação de camundongos com DMT2 com extrato metanólico liofilizado de *S. coreanum* contribuiu para a redução dos níveis plasmáticos de AGL (58,82%), TG (25,08%), CT (39,38%) e LDL (66,35%) em comparação com camundongos do grupo controle diabético. Ademais, o tratamento com o extrato aumentou significativamente os níveis de HDL em 111,93%, superior ao aumento decorrente do tratamento com rosiglitazona (58,78%). Em conjunto, esses efeitos contribuíram para a melhora da resistência à insulina associada ao acúmulo de gordura nos animais diabéticos (PARK; NAM; HAM, 2015).

Sargassum hystrix

Gotama, Husni e Ustadi (2018) investigaram os efeitos do extrato etanólico de *S. hystrix* nas doses de 200, 300 e 400 mg/kg em ratos Wistar albinos diabéticos. Os resultados não demonstraram diferenças significativas entre os níveis de TG, CT, LDL e HDL dos animais tratados com o extrato etanólico de *S. hystrix* e dos animais do grupo controle diabético. Embora não tenha alterado o perfil lipídico, o extrato na dose de 300 mg/kg foi capaz de reduzir significativamente a glicemia pré e pós-prandial em 46,41% e 40,78%, respectivamente.

Sargassum longiotom

O extrato etanólico de *S. longiotom*, obtido por Selvaraj e Palanisamy (2014), nas doses de 100 e 200 mg/kg, estimulou a degradação lipídica e elevou a concentração de colesterol HDL em 12,92% e 24,92%, respectivamente. É válido pontuar que os ratos diabéticos não tratados apresentaram valores de TG, VLDL e LDL elevados, além de baixo HDL, quando comparados com o grupo controle normal. Com a administração do extrato houve redução significativa, de maneira dose-dependente, do CT, LDL, VLDL e TG. Para a dose de 200 mg/kg a redução foi de 39,82%, 53,45%, 19,42% e 19,64% para CT, LDL, VLDL e TG, respectivamente. O aumento da secreção de insulina induzido pelo extrato de *S. longiotom* estimula a biossíntese e incorporação ácidos graxos em triglicerídeos no fígado e no tecido adiposo, este é um dos mecanismos sugeridos para explicar seus efeitos positivos sobre o metabolismo dos lipídios nos ratos diabéticos tratados.

Sargassum tenerrimum

Lindsey *et al.* (2021) avaliaram a atividade antidiabética do extrato metanólico do *S. tenerrimum* na dose de 250 mg/kg em camundongos. A partir da administração, é evidente a capacidade hipocolesterolêmica do extrato, o qual reduziu significativamente os níveis de CT (36,39%), LDL (60,47%), VLDL (52,39%) e TG (31,03%) e aumentou o HDL. Os autores relatam que os efeitos antidiabéticos do extrato podem estar associados a presença de pigmentos comuns nas algas marinhas, como a fucoxantina.

Sargassum wightii

O extrato metanólico de *S. wightii* obtido por Renitta *et al.* (2020) demonstrou uma boa atividade hipolipidêmica em camundongos diabéticos. Os níveis séricos de CT, TG, LDL e VLDL diminuíram



consideravelmente após o tratamento com o extrato na dose de 250 mg/kg. Além disso, o tratamento foi capaz de elevar os níveis de HDL de maneira semelhante à glibenclamida. Em um outro estudo, Raji *et al.* (2023) relataram que o tratamento com a fucoxantina (10 mg/kg VO), purificada e extraída de *S. wightii*, melhorou o perfil metabólico em ratos diabéticos e hipertensos, reduzindo substancialmente os níveis de colesterol e triglicerídeos.

Sargassum horneri

Murakami *et al.* (2021) examinaram os efeitos da suplementação dietética do *S. horneri* no metabolismo lipídico em camundongos alimentados com dieta rica em gordura. Foram preparados dois extratos diferentes a partir do *S. horneri* e sua atividade inibitória da lipase pancreática foi testada *in vitro* após o sacrifício dos animais. Foi observado que tanto o extrato aquoso quanto o etanólico inibiram, de forma dose-dependente, a atividade da enzima lipase, com valores de IC₅₀ de 3,7 mg/mL e 2,3 mg/mL, respectivamente. Também foi realizada uma análise morfológica do tecido adiposo branco dos camundongos. O tratamento com *S. horneri* suprimiu o aumento de gordura no tecido epididimal, retroperitoneal e nos mesentéricos. Portanto, é evidente os efeitos promissores do *S. horneri* no controle do perfil lipídico e da dislipidemia associada à DMT2.

Atividade antioxidante e melhora das complicações micro e macrovasculares

O distúrbio da diabetes pode ocasionar complicações de condições multifatoriais complexas, com grande influência genética e ambiental. As doenças cardiovasculares (DCV) adentram as complicações macrovasculares da diabetes, enquanto a doença renal, a retinopatia e a neuropatia diabética enquadram-se nas complicações microvasculares. Estas implicações vasculares levam a uma diminuição geral da qualidade de vida dos indivíduos acometidos pela DMT2, podendo ainda aumentar o risco de cegueira, insuficiência renal e óbito (COLE; FLOREZ, 2021). As DCV são uma das principais causas de mortalidade e incapacidade em indivíduos acometidos pela diabetes. Estudos recentes demonstram que o risco de hospitalização para eventos cardiovasculares e procedimentos clínicos associados é cerca de 2 a 4 vezes maior em indivíduos diabéticos (HARDING *et al.*, 2018).

A nefropatia diabética é um distúrbio progressivo microvascular, no qual a hiperglicemia reduz a função renal e pode concomitantemente, provocar albuminúria. A retinopatia diabética (RD), por sua vez, é a complicação mais comum do diabetes e caracteriza-se pelos danos progressivos aos vasos sanguíneos da retina, causados pelo excesso de glicose no sangue. Estudos apontam que a RD é a principal causa de cegueira em adultos norte-americanos e ingleses. A neuropatia diabética é caracterizada pelos danos nos nervos, principalmente os periféricos mais longos. Esta condição acomete cerca de 30% dos indivíduos e reduz drasticamente a qualidade de vida desta população. Além do excesso de dor, o risco de desenvolvimento de ulcerações no pé é cerca de 20% maior em comparação aos indivíduos sem diabetes (COLE; FLOREZ, 2021).

Sargassum angustifolium

A fucoxantina extraída de *S. angustifolium* apresentou efeito similar à metformina na regeneração de tecido pancreático danificado em camundongos diabéticos. A estreptozotocina (STZ), utilizada na indução da diabetes, também consegue mimetizar os danos ao tecido pancreático, induzindo a diminuição no número e no tamanho das ilhotas pancreáticas. O mecanismo do dano pancreático no diabetes parece envolver a ação conjunta de citocinas inflamatórias e estresse oxidativo. Sendo assim, substâncias antioxidantes, como a fucoxantina, parecem prevenir/reverter os danos teciduais causados pela diabetes (OLYAEI *et al.*, 2021).

Sargassum echinocarpum

Na diabetes, uma das consequências da hiperglicemia é a discrepância entre a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os níveis de efetores do sistema antioxidante endógeno, culminando em estresse oxidativo. O aumento na produção das EROs pode estar associado a desequilíbrios metabólicos, a indução de enzimas produtoras de radicais livres e a danos causados



à função mitocondrial. O estresse oxidativo é um fator importante na progressão da diabetes e suas complicações, pois pode ocasionar danos às células beta e também promover a resistência à insulina (ZHANG *et al.*, 2020).

Dentre os efetores do sistema antioxidante endógeno, destacam-se as enzimas superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) e a glutatona (GSH). No interior das células, essas substâncias agem protegendo as proteínas e o DNA dos danos causados pelos radicais livres. Contudo, nas células beta pancreáticas, o sistema antioxidante é escasso e, portanto, a vulnerabilidade destas células é alta em condição de estresse oxidativo. Na diabetes, os danos causados às células são evidenciados pelo aumento nos níveis de biomarcadores clássicos de estresse oxidativo, como o malondialdeído (MDA) e marcadores apoptóticos (YARIBEYGI *et al.*, 2020).

Os antioxidantes reduzem o estresse oxidativo e a disfunção endotelial no diabetes, prevenindo a vasculopatia. O *Sargassum echinocarpum* contém compostos fenólicos que se comportam como moduladores enzimáticos e são capazes de eliminar EROs. O floroglucinol, por exemplo, um importante composto fenólico, contribui com a eliminação de radicais de oxigênio e na indução de enzimas antioxidantes (FIRDAUS, 2010).

Em seu estudo, Firdaus *et al.* (2010), avaliaram a quantidade e a atividade de enzimas antioxidantes e registraram sua redução em ratos diabéticos induzidos por STZ em comparação com o grupo controle normal. Após tratamento com o extrato de *S. equinocarpum* (450 mg/kg), houve o aumento da atividade de SOD, CAT e glutatona peroxidase (GSH-px) em 142,3%, 141,8% e 163,4%, respectivamente.

Sargassum hystrix

O extrato etanólico de *S. hystrix* obtido por Gotama, Husni e Ustadi (2018) foi capaz de prevenir os danos às células beta-pancreáticas nos animais após indução de diabetes com STZ. A análise histopatológica revelou que o número de células necróticas no pâncreas foi menor nos animais tratados com a dose de 400 mg/kg, cujo o efeito foi bastante similar ao da glibenclamida.

Sargassum longiotom

Selvaraj e Palanisamy (2014) verificaram que os níveis das enzimas marcadoras citosólicas AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e ALP (fosfatase alcalina) aumentaram nos ratos diabéticos não tratados. No entanto, quando o extrato de *S. longiotom* (200 mg/kg) foi administrado, os valores das enzimas foram reduzidos em 16,2% para AST, 25,19% para ALT e 35,82% para ALP. Nesse prisma, torna-se evidente que o extrato etanólico de *S. longiotom* foi capaz de reduzir e prevenir as lesões hepáticas associadas ao diabetes.

Sargassum wightii

Raji *et al.* (2023) investigaram as alterações dos níveis de marcadores funcionais hepáticos, renais e cardíacos em ratos diabéticos com hipertensão. A administração de 10 mg/kg VO de fucoxantina purificada extraída do *S. wightii* manteve o nível de enzimas hepáticas (AST, ALT, ALP, γ -glutamilttransferase e lactato desidrogenase), bilirrubina, albumina e proteína total, bem como os níveis de uréia, ácido úrico e creatinina na normalidade. Resultados semelhantes foram obtidos com o tratamento de camundongos diabéticos com extrato metanólico de *S. wightii*, os quais apresentaram redução significativa dos níveis de AST, ALT, uréia e creatinina sérica após 15 dias de tratamento (RENITTA *et al.*, 2020).

A fucoxantina purificada extraída de *S. wightii* por Raji *et al.* (2023) também demonstrou atividade antioxidante *in vivo*. Os ratos diabéticos e hipertensos apresentaram redução no nível de antioxidantes como vitamina C, GSH, SOD, GPx e CAT no tecido muscular cardíaco, tecido hepático, pancreático e dos rins. A administração de fucoxantina aumentou a expressão gênica desses efetores antioxidantes nos tecidos dos ratos tratados.

Sargassum fusiforme



Wu *et al.* (2021) investigaram as alterações histológicas hepáticas e cardíacas em camundongos diabéticos. O tratamento com 100 mg/kg VO do extrato etanólico de *S. fusiforme* revelou uma estrutura cardíaca normal nos ratos tratados, enquanto os ratos não tratados apresentaram estruturas miofibrilares desordenadas e atípicas, núcleos descentralizados e distribuições celulares irregulares. Quanto aos hepatócitos, os animais que obtiveram a administração de *S. fusiforme* revelaram ausência de vacúolos de gordura, núcleo e citoplasma bem definidos e proeminentes, bem como ovóides regularmente arranjados. Portanto, é evidente que a administração do *S. fusiforme* foi capaz de prevenir as lesões hepáticas decorrentes da DMT2 e reduzir eventos cardiovasculares indesejáveis.

No estudo de Li *et al.* (2021), o polissacarídeo extraído de *S. fusiforme* em coadministração com acarbose foi capaz de melhorar parâmetros renais e hepáticos em ratos diabéticos tipo 2. Houve aumento dos níveis de uréia e creatinina nos ratos após indução de diabetes com STZ, indicando lesão renal em consequência da hiperglicemia. Em comparação com os animais tratados apenas com acarbose, a coadministração com polissacarídeo foi capaz de reduzir os níveis de uréia e creatinina em 38,33% e 24,62%, respectivamente, demonstrando que a associação tem uma capacidade superior em reverter a disfunção renal associada a DMT2 em ratos. Além disso, também houve redução dos níveis de ALT e AST, de 21,56% e 9,78%, respectivamente, em relação aos animais tratados apenas com acarbose. Corroborando com os resultados bioquímicos, as análises histopatológicas demonstraram que o tratamento reverteu as injúrias no tecido renal e a atrofia das ilhotas pancreáticas.

O alginato extraído de *S. fusiforme* demonstrou reduzir, através de análises histopatológicas, a inflamação em tecido hepático, bem como injúrias causadas pela diabetes aos tecidos musculares esquelético e cardíaco de camundongos diabéticos. A lesão a esses tecidos está associada à hiperglicemia e ao estresse oxidativo, sendo que o tratamento com alginato diminuiu os níveis plasmáticos de MDA e aumentou significativamente a atividade das enzimas antioxidantes CAT e SOD no fígado e no plasma dos animais tratados (LIU *et al.*, 2021).

Os polissacarídeos extraídos de *S. fusiforme*, a exemplo do alginato, possuem diversas atividades farmacológicas que podem auxiliar no tratamento da diabetes e da dislipidemia associada. As frações de polissacarídeos extraídos por Jia *et al.* (2022) demonstraram melhorar os sintomas da diabetes e o perfil lipídico sérico em ratos diabéticos e com dislipidemia. Além disso, o tratamento melhorou a função hepática e renal dos animais, o que foi evidenciado pela diminuição de AST, ALT, creatinina e uréia e aumento dos níveis de SOD e GSH-Px.

Sargassum polycystum

Motshakeri *et al.* (2013) investigaram os efeitos protetores do extrato de *S. polycystum* no rim, fígado e pâncreas de ratos diabéticos. No estudo *in vivo*, enquanto os ratos não tratados demonstraram atrofia e lesões graves no núcleo e citoplasma, aqueles que foram administrados oralmente com 150 mg/kg e 300 mg/kg do extrato aquoso e etanólico do *S. polycystum* apresentaram redução na degeneração das ilhotas pancreáticas e diminuição das células necróticas. O efeito restaurador na morfologia hepática também foi observado, através da ausência da deposição de glicogênio e gordura, ausência de edema e lesões. Quanto ao tecido renal, os ratos tratados revelaram uma arquitetura normal do corpúsculo renal e dos túbulos renais, ausência de edema e degenerações hidrópicas. A atividade protetora sobre o fígado, os rins e o pâncreas está relacionada, possivelmente, à presença de pigmentos antioxidantes e polissacarídeos sulfatados. Sendo assim, é evidente a capacidade do *S. polycystum* de atenuar possíveis complicações micro e macrovasculares da DMT2.

Conclusão

As macroalgas do gênero *Sargassum* estão descritas na literatura como uma promissora fonte de metabólitos secundários com grande aplicabilidade no setor farmacêutico. Seus compostos bioativos foram associados a atividade anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, antitumoral, hipoglicemiante, entre outras. Neste trabalho, foram reunidos os dados da literatura disponível



sobre a atividade antidiabética do *Sargassum*. Foi possível observar a eficácia da administração das 13 espécies descritas nesta revisão frente a diferentes modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*. Os extratos e/ou compostos isolados dos sargaços (fucoxantina, fucoïdan e alginato) atuaram na redução dos sintomas da diabetes (polifagia, polidipsia, perda de peso, fadiga), na melhora da tolerância à glicose, da resistência à insulina, do perfil lipídico e das alterações histopatológicas nos animais tratados. Algumas espécies, como *S. wightii*, *S. fusiforme* e *S. polycystum* também apresentaram bons resultados em ensaios *in vitro*, como por exemplo, a inibição de enzimas do metabolismo dos carboidratos.

As atividades dos extratos foram associadas a presença de polissacarídeos e outras moléculas, como a fucoxantina, um potente antioxidante. Sendo assim, sua atuação em diferentes mecanismos fisiopatológicos reforça a capacidade do sargaço ser utilizado como terapia coadjuvante natural e acessível para o tratamento da diabetes e suas complicações. A compilação de pesquisas quanto à toxicidade do sargaço e a dose de uso segura para humanos ainda é escassa, sendo necessário, neste caso, mais estudos translacionais para comprovar sua usabilidade com segurança. Esses dados não só revelam o potencial do gênero *Sargassum* na terapêutica da diabetes, como também servem de fomento para a pesquisa de alternativas naturais que não apenas as plantas, para o tratamento de doenças crônicas recorrentes como a *diabetes mellitus*.

Referências

ALI, M. Y.; KIM, D. H.; SEONG, S. H.; KIM, H.; JUNG, H. A.; CHOI, J. S. α -Glucosidase and Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitory Activity of Plastoquinones from Marine Brown Alga *Sargassum seriatifolium*. **Marine Drugs**, vol. 15, n. 368, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/md15120368>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

ALLOUBANI, A.; NIMER, R.; SAMARA, R. Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. **Current Cardiology Reviews**, vol. 17, n. 6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1573403x16999201210200342>. Acesso em: 06 de jan. de 2024.

ALP, M.; MISTURINI, A.; SASTRE, G.; GÁLVEZ-LLOMPART, M. Drug screening of α -amylase inhibitors as candidates for treating diabetes. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, 4, jul. 2023. v. 27(15), p. 2249-2260.

BIZZARO, G.; VATLAND, A. K.; PAMPANIN, D. M. The One-Health approach in seaweed food production. **Environment International**, 22, out. 2021. v. 158, n. 106948, p. 1-13.

CATARINO, M. D.; SILVA-REIS, R.; CHOUH, A.; SILVA, S.; BRAGA, S. S.; SILVA, A. M. S.; CARDORO, S. M. Applications of Antioxidant Secondary Metabolites of *Sargassum* spp. **Marine Drugs**, 9, mar. 2023. v. 21(3), n. 172, p. 1-32.

COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature Reviews Nephrology**, 12 de maio de 2020, v. 16, p. 377-390. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

DIN, N. K. S.; ALAYUDIN, A. S. M.; SOFIAN-SENG, N.; RAHMAN, H. A.; RAZALI, N. S. M.; LIM, S. J.; MUSTAPHA, W. A. W. Brown Algae as Functional Food Source of Fucoxanthin: A Review. **Foods**, 27, jul. 2022. v. 11, n. 2235.

DOWNEY, A. M.; CAIRO, C. W. α -Bromophosphonate analogs of glucose-6-phosphate are inhibitors of glucose-6-phosphatase. **Carbohydrate Research**, vol. 381, p. 123-132, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2013.08.003>. Acesso em: 07 de jan. de 2024.



FIRDAUS, M.; ASTAWAN, M.; MUCHTADI, D.; WRESDIYATI, T.; WASPADJI, S.; KARYONO, S. S. Prevention of endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats by Sargassum echinocarpum extract. **Medical Journal of Indonesia**, vol. 19, n. 1, p. 32-35, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.13181/mji.v19i1.382>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

FIRDAUS, M.; NURDIANI, R.; ABADI, A. F.; REGINA, E. M. Sargassum polycystum juice alleviates the syndrome on the type 2 diabetic rats. **International Symposium on Marine Science and Fisheries**, vol. 860, n. 012065, 2021. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/860/1/012065/meta>. Acesso em: 30 de nov. de 2023.

FIRDAUS, M.; PRIHANTO, A. A. α -AMYLASE AND α -GLUCOSIDASE INHIBITION BY BROWN SEAWEED (Sargassum sp) EXTRACTS. **Research Journal of Life Science**, vol. 1, n. 1, 2014. Disponível em: <http://rjls.ub.ac.id/>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

FITTON, J. H.; STRINGER, D. N.; PARK, A. Y.; KARPINIEC, S. S. Therapies from Fucoïdan: New Developments. **Marine Drugs**, 9, out. 2019. v. 17, n. 571.

GOTAMA, T. L.; HUSNI, A.; USTADI. Antidiabetic Activity of Sargassum hystrix Extracts in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Preventive Nutrition and Food Science**, vol. 23, n. 3, p. 189-195, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3746/pnf.2018.23.3.189>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

HOSSAIN, U.; DAS, A. K.; GHOSH, S.; SIL, P. C. An overview of the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. **Food and Chemical Toxicology**, 9, set. 2020. v. 145, n. 111738, p. 1-15.

HWANG, P.; HUNG, Y.; TSAI, H.; CHIEN, S.; KONG, Z. The brown seaweed Sargassum hemiphyllum exhibits α -amylase and α -glucosidase inhibitory activity and enhances insulin release in vitro. **Cytotechnology**, vol. 67, p. 653-660, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-014-9745-9>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

HARDING, J. L.; PAVKOV, M. E.; MAGLIANO, D. J.; SHAW, J. E.; GREGG, E. W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. **Diabetologia**, vol. 62, p. 3-16, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

JIA, R.; WU, J.; LUO, D.; LIN, L.; CHEN, C.; XIAO, C.; ZHAO, M. The Beneficial Effects of Two Polysaccharide Fractions from Sargassum fusiforme against Diabetes Mellitus Accompanied by Dyslipidemia in Rats and Their Underlying Mechanisms. **Foods**, vol. 11, n. 1416, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/foods11101416>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

KANE, J. P.; PULLINGER, C. R.; GOLDFINE, I. D.; MALLOY, M. J. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. **Current Opinion in Pharmacology**, vol. 61, p. 21-27, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.08.013>. Acesso em: 06 de jan. de 2024.

KUMAR, T. V.; LAKSHMANASENTHIL, S.; GEETHARAMANI, D.; MARUDHUPANDI, T.; SUJA, G.; SUGANYA, P. Fucoïdan – A α -glucosidase inhibitor from Sargassum wightii with relevance to type 2 diabetes mellitus therapy. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 72, n. 2015, p. 1044-1047, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.10.013>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

LAMOIA, T. E.; SHULMAN, G. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. **Endocrine**



Reviews, vol. 42, n. 1, p. 77-96, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100247>. Acesso em: 13 de out. de 2023.

LEANDRO, A.; PEREIRA, L.; GONÇALVES, A. M. M. Diverse Applications of Marine Macroalgae. **Marine Drugs**, 24, dez. 2019. v. 18(1), n. 17, p. 1-15.

LETOCHA, A.; MIASTKOWSKA, M.; SIKORA, E. Preparation and Characteristics of Alginate Microparticles for Food, Pharmaceutical and Cosmetic Applications. **Polymers**, vol. 14, n. 3834, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym14183834>. Acesso em: 25 de ago. de 2023.

LIM, P.; BLEICH, D. Revisiting cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes and dyslipidemia. **International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention**, vol. 14, n. 200141, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2022.200141>. Acesso em: 06 de jan. de 2024.

LIN, J.; JIAO, G.; KERMANSHAHI-POUR, A. Algal Polysaccharides-Based Hydrogels: Extraction, Synthesis, Characterization, and Applications. **Marine Drugs**, vol. 20, n. 306, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/md20050306>. Acesso em: 01 de nov. de 2023.

LINDSEY, A. P. J.; ISAAC, R.; PRABHA, M. L.; RENITTA, R. E.; CATARINA, A.; SAMROT, A. V.; ABIRAMI, S.; PRAKASH, P.; DHIVA, P. P. Evaluation of Antidiabetic Activity of Sargassum tenerimum in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, 27, nov. de 2021, vol. 15, n. 4, p. 2462-2472, 2021.

LI, Z.; JIA, R.; WU, J.; LIN, L.; OU, Z.; LIAO, B.; ZHANG, L.; ZHANG, X.; SONG, G.; ZHAO, M. Sargassum fusiforme polysaccharide partly replace acarbose against type 2 diabetes in rats. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 170, p. 447-458, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.126>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

LIU, J.; WU, S.; CHENG, Y.; LIU, Q.; SU, L.; YANG, Y.; ZHANG, X.; WU, M.; CHOI, J.; TONG, H. Sargassum fusiforme Alginate Relieves Hyperglycemia and modulates Intestinal Microbiota and Metabolites in Type 2 Diabetic Mice. **Nutrients**, vol. 13, n. 2887, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13082887>. Acesso em: 15 de out. de 2023.

MAEDA, H.; HOSOKAWA, M.; SASHIMA, T.; MURAKAMI-FUNAYAMA, K.; MIYASHITA, K. Anti-obesity and anti-diabetic effects of fucoxanthin on diet-induced obesity conditions in a murine model. **Molecular Medicine Reports**, vol. 2 (6), p. 897-902, 2009. Disponível em: https://doi.org/10.3892/mmr_00000189. Acesso em: 08 de out. de 2023.

MOTSHAKERI, M.; EBRAHIMI, M.; GOH, Y. M.; OTHMAN, H. O.; HAIR-BEJO, M.; MOHAMED, S. Effects of Brown Seaweed (Sargassum polycystum) Extracts on Kidney, Liver, and Pancreas of Type 2 Diabetic Rat Model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, 11p, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/379407>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

MOUSAVI-NIRI, N.; KHAKPAI, F.; MOHEB-ALIAN, M.; GHANIMATI, E.; ABDOLLAH-POUR, F.; NASEROLESLAMI, M. Nano-Stevia reduces the liver injury caused by streptozotocin (STZ)- induced diabetes in rats by targeting PEPCK/GCK genes, INSR pathway and apoptosis. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, vol. 22, p. 1519-1529, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01278-2>. Acesso em: 07 de jan. de 2024.

MURAKAMI, S.; HIRAZAWA, C.; OHYA, T.; YOSHIKAWA, R.; MIZUTANI, T.; MA, N.; MORIYAMA, M.; ITO, T.; MATSUZAKI, C. The Edible Brown Seaweed Sargassum horneri (Turner) C. Agardh Ameliora-



tes High-Fat Diet-Induced Obesity, Diabetes, and Hepatic Steatosis in Mice. **Nutrients**, vol. 13, n. 551, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13020551>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

OJO, O. A.; IBRAHIM, H. S.; ROTIMI, D. E.; OGUNLAKIN, A. D.; OJO, A. B. Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. **Medicine in Novel Technology and Devices**, vol. 19, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2023.100247>. Acesso em: 13 de out. de 2023.

OLIYAEI, N.; MOOSAVI-NASAB, M.; TAMADDON, A. M.; TANIDEH, N. Antidiabetic effect of fucoxanthin extracted from *Sargassum angustifolium* on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic mice. **Food Science & Nutrition**, vol. 9, n. 7, p. 3521-2529, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/fsn3.2301>. Acesso em: 07 de out. de 2023.

PARK, M. H.; NAM, Y. H.; HAN, J. S. *Sargassum coreanum* extract alleviates hyperglycemia and improves insulin resistance in db/db diabetic mice. **Nutrition Research and Practice**, v. 9, n. 5, p. 472-479, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4162/nrp.2015.9.5.472>. Acesso em: 10 de out. de 2023.

RAJI, V.; LOGANATHAN, C.; RAMESH, T.; THAYUMANAVAN, P. Dual antidiabetic and antihypertensive activity of fucoxanthin isolated from *Sargassum wightii* Greville in in vivo rat model. **Food Science and Human Wellness**, vol. 12 (2013), p. 1693-1700, 2023. Disponível em: <http://doi.org/10.1016/j.fshw.2023.02.037>. Acesso em: 10 de out. de 2023.

RAMACHANDRAN, A. Know the signs and symptoms of diabetes. **Indian Journal of Medical Research**, vol. 140 (5), p. 579-581, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311308/>. Acesso em: 13 de out. de 2023.

RENITTA, R. E.; NARAYANAN, R.; PJ, J. C.; SAMROT, A. V. Antidiabetic Potential of Methanolic Extracts of *Sargassum wightii* in Streptozotocin Induced Diabetic Mice. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, vol. 28, n. 101763, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101763>. Acesso em: 07 de out. de 2023.

ROSE, D. R.; CHAUDET, M. M.; JONES, K. Structural Studies of the Intestinal α -Glucosidases, Maltase-glucoamylase and Sucrase-isomaltase. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, jun. 2018. v. 66, s. 3, p. S11-S13.

RUSHDI, M. I.; ABDEL-RAHMAN, I. A. M.; SABER, H.; ATTIA, E. Z.; ABDELRAHEEM, W. M.; MADKOUR, H. A.; HASSAN, H. M.; ELMAIDOMY, A. H.; ABDELMOHSEN, U. R. Pharmacological and natural products diversity of the brown algae genus *Sargassum*. **Royal Society of Chemistry Advances**, 1, jul. 2020. v. 10, n. 24951, p. 24951-24972.

SANTOS, T. C.; VALE, T. M.; CAVALCANTI, D. N.; MACHADO, L. P.; BARBARINO, E.; MARTINS, R. C. C.; OBANDO, J. M. C. Metabólitos Bioativos e Aplicações Biotecnológicas de Macroalgas do Gênero *Sargassum*: Uma Revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 15 (4), p. 741-758, 2022. Disponível em: <https://s3.sa-east-1.amazonaws.com/static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v15n4a12.pdf>. Acesso em: 08 de set. de 2023.

SANTOS, R. P. C. EFEITOS DA OBESIDADE EM CAMUNDONGOS SOBRE A EXPRESSÃO E EXTINÇÃO DE RESPOSTAS AVERSIVAS NO TESTE DE MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO. 2019. 67 f. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia) - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte, 2019.



SELVARAJ, S.; PALANISAMY, S. Investigations on the anti-diabetic potential of novel marine seaweed *Sargassum longiotom* against alloxan-induced diabetes mellitus: A pilot study. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 9, n. 2, p. 194-197, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3329/bjp.v9i2.17304>. Acesso em: 21 de set. de 2023.

VASCONCELOS, A. G.; ARAÚJO, K. V.; SANTANA, L. A. B. POLISSACARÍDEOS EXTRAÍDOS DE ALGAS MARINHAS E SUAS APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS: UMA REVISÃO. **Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde**, v. 5, n. 3, p. 27-51, 2015. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/reb/article/view/5898>. Acesso em: 13 out. 2023.

WU, S.; ZUO, J.; CHENG, Y.; ZHANG, Y.; ZHANG, Z.; WU, M.; YANG, Y.; TONG, H. Ethanol extract of *Sargassum fusiforme* alleviates HFD/STZ-induced hyperglycemia in association with modulation of gut microbiota and intestinal metabolites in type 2 diabetic mice. **Food Research International**, v. 147, n. 2021, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110550>. Acesso em: 28 de nov. de 2023.

XU, B.; XING, A.; LI, S. The forgotten type 2 diabetes mellitus medicine: rosiglitazone. **Diabetology International**, vol. 13, n. 1, p. 49-65, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00519-0>. Acesso em: 07 de jan. de 2024.

YARIBEYGI, H.; SATHYAPALAN, T.; ATKIN, S. L.; SAHEBKAR, A. Molecular Mechanism Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. **Hindawi**, vol. 2020, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>. Acesso em: 11 de out. de 2023.

ZHANG, P.; LI, T.; WU, X.; NICE, E. C.; HUANG, C.; ZHANG, Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. **Frontiers in Medicine**, vol. 14, n. 5, p. 583-600, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11684-019-0729-1>. Acesso em: 24 de set. de 2023.



Jaboticaba (*Plinia cauliflora*): Uma Revisão de Literatura Sobre Sua Composição Química e Atividades Biológicas

Priscila de Lima Paula*; Núbia Benini Andrade*; Lucas de Araújo Carvalho*; Gustavo Lucas da Silva Lima*; Rodrigo Luiz Fabril*

*Laboratório de Produtos Naturais bioativos, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil

*Autor para correspondência e-mail: rodrigo.fabri@ufjf.br

Palavras-chave

Plinia cauliflora
Propriedades farmacológicas
Metabólitos secundários

Keywords

Plinia Cauliflora
Pharmacological Properties
Secondary Metabolites

Resumo: O Brasil possui uma rica biodiversidade vegetal e, neste contexto, a *Plinia cauliflora* (jaboticaba) se destaca como uma espécie nativa com grande potencial farmacológico. A planta é encontrada em várias regiões do país e tem sido estudada por suas diversas atividades biológicas, como antioxidante, anti-inflamatória, vasodilatadora, antitumoral, antiparasitária, leishmanicida, antidiarreica, antiobesidade e fotoprotetora. Estas atividades estão associadas à presença de compostos fenólicos, como antocianinas, flavonoides, procianidinas, ácidos fenólicos e taninos, e estão presentes nas diferentes partes da planta. O uso popular da *P. cauliflora* inclui o tratamento de diversas doenças, como disenteria, diarreia, inflamações, gripe, bronquite e labirintite. Além disso, os frutos da jaboticaba são consumidos *in natura* e demonstram benefícios à saúde, incluindo efeitos antioxidantes e a redução dos níveis séricos de glicose e insulina em indivíduos saudáveis. No entanto, apesar do uso tradicional, a pesquisa científica sobre as propriedades farmacológicas das folhas e ramos da *P. cauliflora* é limitada, o que apresenta uma oportunidade de estudos adicionais e exploração de seu potencial medicinal. Esta revisão descreveu as principais propriedades químicas e biológicas encontradas na literatura sobre *P. cauliflora*, com foco nas partes vegetais, bem como folhas, ramos e frutos. A metodologia empregada nessa revisão foi a busca de informações nos bancos de dados: Google Acadêmico, Scielo, Science Direct, Scopus, Periódico CAPES e PubMed; usando palavras-chave em inglês e português, como "*Plinia cauliflora*", "Jaboticaba", "Jaboticabeira", "*Myrciaria cauliflora*" e sinônimos. Os artigos científicos priorizados para a coleta de dados foram àqueles publicados na última década, entre os anos de 2011 a 2023. A revisão destacou a importância de promover um melhor aproveitamento químico-farmacológico de todas as partes da *P. cauliflora*, incentivando pesquisas futuras sobre a descoberta de novos compostos e a relação destes fitoconstituintes com as atividades biológicas presentes na espécie.

Jaboticaba (*Plinia cauliflora*): A Literature Review About Its Chemical Composition and Biological Activities

Abstract: Brazil has a rich biodiversity and, in this context, *Plinia cauliflora* (jaboticaba) stands out as a native species with significant pharmacological potential. The plant is found in various regions of the country and has been studied for its diverse biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, vasodilator, antitumoral, antiparasitic, leishmanicidal, antidiarrheal, antiobesity and photoprotective properties. These activities are associated with the presence of phenolic compounds, such as anthocyanins, flavonoids, procyanidins, phenolic acids and tannins, present in the different parts of the plant. The popular use of *P. cauliflora* includes the treatment of various conditions, such as dysentery, diarrhea, inflammation, flu, bronchitis and labyrinthitis. In addition, jaboticaba fruits are consumed fresh and have demonstrated health benefits, including antioxidant effects and the reduction of serum glucose and insulin levels in healthy individuals. However, despite its traditional use, scientific research on the pharmacological properties of the leaves and branches of *P. cauliflora* are limited, which presents an opportunity for further study and exploration of its medicinal potential. This review article aims to describe the main pharmacological properties found in the literature about *P. cauliflora*, focusing on the plant parts: leaves, branches and fruits. The methodology used in the literature review included the following databases: Google Scholar, Scielo, Science Direct, Scopus, Periódico CAPES and PubMed; using keywords in both English and Portuguese language, such as "*Plinia cauliflora*", "Jaboticaba", "Jaboticabeira", "*Myrciaria cauliflora*", and synonyms. The prioritized scientific articles for data collection were those published in the last decade, between 2011 and 2023. The review underscores the importance of promoting better pharmacological utilization of all parts of *P. cauliflora*, encouraging future research on the chemical composition and biological activities of the plant.

Recebido em: 10/11/2023
Aprovação final em: 01/01/2024

Introdução

O Brasil é o país com a maior biodiversidade do mundo (BRASIL, 2021). Sua extensão territorial abriga diferentes ecossistemas compreendidos nas cinco regiões geográficas do país. A abundância de biomas possibilita uma flora variada, com espécies vegetais características de cada região. Por conseguinte, o país assume um papel importante na conservação e no uso sustentável da sua biodiversidade. No cenário da saúde, diversas espécies vegetais possuem um grande potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos, uma vez que produtos naturais são largamente utilizados como fontes de agentes terapêuticos contra enfermidades cotidianas, seja por meio da medicina tradicional como no uso popular (BRITO *et al.*, 2021).

Dentre as espécies nativas, encontra-se a *Plinia cauliflora* (DC.) Kausel, nomeada popularmente como jaboticaba ou jaboticabeira. A árvore frutífera do bioma da Mata Atlântica pertencente à família Myrtaceae, que compreende o total de 109 gêneros vegetais e tem no mínimo 4 espécies sinônimas, tais como *Eugenia cauliflora* (Mart.) DC.; *Myrcia jaboticaba* (Vell.) Baill.; *Myrciaria cauliflora* (Mart.) O.Berg; *Myrtus jaboticaba* Vell. (TPL, 2022), entre outros. Seus frutos tem tonalidade roxo escuro, formato arredondado, sabor agradável e crescem diretamente ao redor do tronco, o que conferiu à jaboticabeira a nomeação coloquial de "Árvore de uvas brasileiras" (WANG *et al.*, 2014).

Conforme relatos da literatura, *P. cauliflora* apresenta inúmeras atividades biológicas. Dentre elas, destacam-se as propriedades antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral (BRITO *et al.*, 2021; DUARTE *et al.*, 2021; PAULA *et al.*, 2021 e 2023), antiparasitária (ARAÚJO *et al.*, 2014), leishmanicida, antidiarreica (BRITO, 2019), antiobesidade (MOURA *et al.*, 2021) e fotoprotetora (CEFALI *et al.*, 2021). A grande diversidade de atividades biológicas da *P. cauliflora* está associada, em geral, à presença de compostos fenólicos na planta (SOUZA-MOREIRA *et al.*, 2013). As antocianinas, presentes nas cascas dos frutos, são representantes fenólicos que atuam como fortes agentes antioxidantes e anti-inflamatórios (GALVÃO *et al.*, 2021). Além disso, descreve-se que a jaboticabeira é rica em flavonoides, procianidinas, ácidos fenólicos e taninos, os quais demonstraram ações antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antialérgica e antitumoral (REYNERTSON *et al.*, 2008; PAULA *et al.*, 2021).

Devido ao amplo perfil fitoquímico da espécie, muitas partes da árvore são utilizadas para fins farmacêuticos e medicinais (SOUZA-MOREIRA *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2014). O uso popular dos ramos e das folhas para o tratamento de disenteria e diarreia é largamente empregado na região Nordeste do Brasil (AGRA *et al.*, 2008). Preparados nas formas de xarope, decocções e infusões, as folhas e ramos são usados no tratamento de inflamações, gripe, bronquite e labirintite (CRUZ; KAPLAN, 2004; AGRA *et al.*, 2008; PAIVA *et al.*, 2017). Além disso, os frutos na sua forma *in natura* promovem benefícios para a saúde relacionados ao forte efeito antioxidante e anti-inflamatória das cascas da jaboticaba e à promoção da diminuição dos níveis séricos de glicose e insulina em indivíduos saudáveis (PLAZA *et al.*, 2016). No entanto, apesar da utilização popular de partes da planta, poucos estudos científicos foram realizados acerca do potencial biológico das folhas e ramos de *P. cauliflora*.

Nesse contexto, o presente artigo trata-se de uma revisão de literatura das partes da planta de uso popular (frutos, folhas e ramos), tendo como objetivo promover a discussão sobre as propriedades farmacológicas da *P. cauliflora* e seu potencial como planta medicinal. O estudo foi desenvolvido por meio da análise da literatura científica existente acerca da planta e da seleção crítica dos dados encontrados sobre a espécie, dando enfoque nas referências mais atuais. Os objetos de estudo apresentados são os aspectos botânicos, uso popular, composição química, atividades biológicas e possíveis utilizações farmacológicas da jaboticaba.

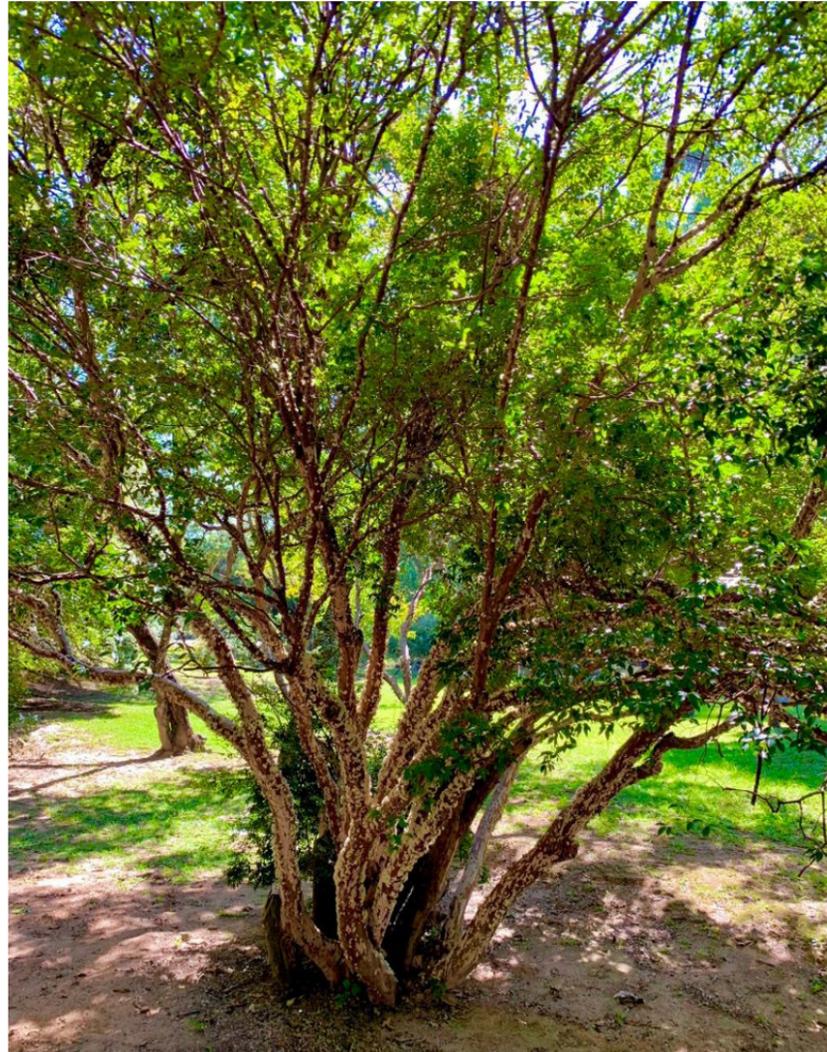
Aspectos botânicos

Plinia cauliflora (DC.) Kausel (Figura 1) é popularmente conhecida como jaboticaba, jaboticabeira, jaboticaba-ponhema, jaboticaba-açu, jaboticaba-paulista e jaboticaba Sabará, cujos sinônimos são: *Eugenia cauliflora* (Mart.) DC.; *Eugenia jaboticaba* (Vell.) Kiaersk.; *Myrcia jaboticaba* (Vell.) Baill.; *Myrciaria cauliflora* (Mart.) O.Berg; *Myrciaria jaboticaba* (Vell.) O.Berg; *Myrtus cauliflora* Mart.;



Myrtus jaboticaba Vell.; e *Plinia jaboticaba* (Vell.) Kausel (TPL, 2022). A espécie pertencente à família Myrtaceae, amplamente distribuída no Brasil, sendo nativa na Mata Atlântica com disseminação no Paraguai e Argentina (MAZZARINO *et al.*, 2017; MOURA *et al.*, 2018; GASPAROTTO *et al.*, 2019; PAULA *et al.*, 2021).

Figura 1 – Imagem da jabuticabeira.



Fonte: Acervo dos autores, 2022.

Sua árvore tem cerca de 10-15 metros de altura, com folhas únicas de até 7 cm de comprimento. As flores e frutos crescem em cachos ao longo do tronco e galhos. O fruto da jaboticaba é uma baga do tipo globular de até 3,5 cm de diâmetro, com casca lisa, firme e brilhante, com mudança de verde para roxo escuro ou preto durante o amadurecimento e recobre uma polpa branca, translúcida, gelatinosa, com sabor doce e ligeiramente ácido, que adere firmemente a umas quatro sementes. No Brasil, a colheita ocorre geralmente de agosto a novembro, durante a primavera, sendo que os frutos, apresentam vida útil curta, de três dias após a colheita (GASPAROTTO *et al.*, 2019; INADA *et al.*, 2021).

A jaboticaba apresenta grande potencial de mercado, desde o fruto seco e produtos artesanais, como sucos, geleias, vinagres, licores e vinhos. A espécie também é utilizada na indústria farmacêutica, por suas características nutracêuticas, devido à presença de compostos funcionais,



como óleos essenciais nas folhas e alto teor de antocianinas nas cascas dos frutos. Além disso, já foi descrita na espécie a presença de flavonoides, taninos, terpenos, álcoois e ácidos orgânicos, que, de forma geral, também contribuem para o seu uso na indústria (GASPAROTTO *et al.*, 2019; INADA *et al.*, 2021; PAULA *et al.*, 2021).

Alguns estudos relatam que *P. cauliflora* é uma boa fonte nutricional de ácido ascórbico (vitamina C), rica em minerais com ferro, manganês, cobre e potássio e também contém níveis significativos de aminoácidos, como triptofano e lisina (WU; LONG; KENNELLY, 2013; INADA *et al.*, 2021).

Uso popular

No Brasil, *P. cauliflora* pode ser encontrada nas regiões nordeste, sudeste, centro-oeste e sul, o que proporciona um amplo uso popular da planta em diferentes estados do país (GASPAROTTO *et al.*, 2019). Diversos estudos científicos demonstram que a jabuticabeira é muito utilizada tanto na alimentação como para fins medicinais, principalmente no tratamento de diarreia e desenterias intestinais (GASPAROTTO *et al.*, 2019; PAULA *et al.*, 2021) pela população brasileira de áreas urbanas e rurais (DO NASCIMENTO *et al.*, 2013; BORTOLOTTI *et al.*, 2015; LEAL *et al.*, 2018; GASPAROTTO *et al.*, 2019). Os benefícios da utilização tradicional de *P. cauliflora* estão associados aos compostos fenólicos, que contribuem para a capacidade antioxidante da planta (PLAZA *et al.*, 2016).

O uso popular de *P. cauliflora* mais difundido no Brasil é para o tratamento de diarreia, no qual frutos, ramos e folhas da planta são empregados (GASPAROTTO *et al.*, 2019). Entretanto, algumas aplicações específicas da planta variam conforme as estruturas vegetais. Os frutos são popularmente utilizados para o tratamento de enfermidades como hemoptises, problemas respiratórios, como a asma e tosse, e, na forma de gargarejo, contra inflamações crônicas das tonsilas (WANG *et al.*, 2014; GASPAROTTO *et al.*, 2019). As folhas e ramos são partes vegetais normalmente descartadas para o consumo alimentício e utilizadas principalmente em caráter medicinal. Por meio de infusões ou decocções, tais estruturas são popularmente empregadas na terapia de irritações na pele, diarreia, disenteria, bronquite, asma (SOUZA-MOREIRA *et al.*, 2013; GASPAROTTO *et al.*, 2019).

Em alguns estados do Brasil, as folhas e ramos de *P. cauliflora* são usados para o tratamento de enfermidades distintas. As comunidades ribeirinhas da Bahia utilizam a infusão de folhas e ramos no tratamento de hemorragias pélvicas, corrimento vaginal, feridas uterinas, e o xarope à base de folhas é usado para o tratamento de doenças respiratórias, como asma e bronquite (SOUZA-MOREIRA *et al.*, 2013; PAIVA *et al.*, 2017; GASPAROTTO *et al.*, 2019). Já a população rural do estado do Mato Grosso emprega os ramos e folhas no tratamento de casos de labirintite (GASPAROTTO *et al.*, 2019).

Metodologia

A revisão de literatura acerca de *Plinia cauliflora* foi realizada com base nos seguintes bancos de dados: Google Acadêmico, Scielo, Science Direct, Scopus, Periódico CAPES e PubMed; usando palavras-chave em inglês e português, como "*Plinia cauliflora*", "Jabuticaba", "Jabuticabeira", "*Myrciaria cauliflora*" e sinônimos. Os artigos científicos priorizados para a coleta de dados foram aqueles publicados na última década, entre os anos de 2011 a 2023. As informações encontradas foram selecionadas com base na relevância dos artigos e nas partes da planta reportadas nas pesquisas, com ênfase para as folhas, ramos e frutos. Dados complementares apresentados sobre a espécie vegetal foram coletados em dissertações e teses.

Resultados e discussão

Artigos encontrados

Foram recuperados 1831 artigos, onde 63 artigos abordaram as atividades biológicas de jabuticaba: antioxidante, fotoprotetora, anti-inflamatória, cicatrizante, antitumoral, antidiarreica, antidiabética, antiobesidade e antimicrobiana. Dentre estes, 16 demonstraram a composição fitoquímica de *P. cauliflora* e/ou de seus sinônimos, tais como a presença de: ácidos fenólicos, taninos, flavonoides, antocianinas e terpenos. Cerca de 12 artigos/trabalhos citaram o uso de extratos das folhas, 6



citaram extratos de ramos e 20 relataram estudos com extratos dos frutos inteiros ou partes dele.

Composição fitoquímica

Ácidos fenólicos

Segundo Galvão *et al.* (2021), o perfil de compostos fenólicos das folhas de *P. cauliflora* foi traçado por meio de Cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (UPLC-QTOF-MS) e foram identificados os ácidos fenólicos digálico e m-cumárico no extrato hidrometanólico das folhas de jabuticaba. O ácido digálico é apontado como um ácido fenólico não mutagênico, carcinogênico e hepatotóxico (GALVÃO *et al.*, 2021). Porém, conforme as regras de Lipinski, houve alertas de instabilidade e toxicidade em sua estrutura. O ácido m-cumárico apresentou mutagênese considerável quando isolado (RESENDE *et al.*, 2012) e esse efeito pode ser inibido pelo acompanhamento de compostos químicos com efeito quimioprotetor (GALVÃO *et al.*, 2021). Consoante a Paula *et al.* (2021), por meio da análise por Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (HPLC-QTOF-MS), foram identificados, nos extratos etanólico das folhas e ramos de jabuticaba, os ácidos quínico, elágico, gálico e seus derivados.

Em relação à quantificação dos constituintes fenólicos realizado no estudo de Pinc *et al.* (2023), observou-se que o extrato etanólico das cascas dos frutos de *P. cauliflora* apresentou um teor de fenólicos totais (CPT) e flavonóides totais (CFT) de $115,59 \pm 1,79 \mu\text{g GAE}$ (expressos em ácido gálico) e $6,95 \pm 0,04 \mu\text{g QE}$ (expressos em quercetina), respectivamente.

Antocianinas

A pesquisa realizada por Plaza *et al.* em 2016 identificou no extrato aquoso das cascas de frutos da jabuticaba, por meio do método de Cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos (HPLC-DAD-ECD) acoplado à Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-VIS), as antocianinas cianidina-3-glucosídeo (curomanina) e delphinidina-3-glucosídeo (mirtilina). O estudo relacionou as antocianinas encontradas ao efeito antioxidante desempenhado pelas cascas de jabuticaba (PLAZA *et al.*, 2016).

Entre as antocianinas identificadas no extrato hidroalcolólico das cascas dos frutos, por meio da técnica de HPLC-DAD-MS, pelos autores Romão *et al.* (2019) e Palozi *et al.* (2019) estão a O-hexosil-cianidina e O-hexosil-delfinidina. A cianidina-3-O-glucosídeo foi encontrada por Leite-Legatti *et al.* (2012) no mesmo extrato hidroalcolólico por HPLC-MS. Além disso, no extrato metanólico do fruto de *P. cauliflora* explorado por Reynertson *et al.* (2006) e Gasparotto *et al.* (2019) foram encontradas as substâncias cianidina-3-O-glucosídeo e delphinidina-3-O-glucosídeo, por LC-MS (REYNERTSON *et al.*, 2006, GASPAROTTO *et al.*, 2019).

Flavonoides

Os flavonoides possuem alto potencial para atividades anti-inflamatória e antioxidante (PAULA *et al.*, 2021) e tais compostos podem ser encontrados em diferentes partes de *P. cauliflora*, como demonstrado por Paula *et al.* (2021) e Galvão *et al.* (2021), que identificaram essa classe de metabólitos em alta concentração nas folhas dessa espécie.

Galvão *et al.* (2021) identificaram 11 compostos flavonoídico no extrato hidrometanólico das folhas de jabuticaba, divididos em seis subclasses de metabólitos, por meio do sistema de UPLC-QTOF-MS. Dentro da subclasse flavanol foram identificadas a quercetina, miricitrina, mirecitina-3'-glucosídeo e a miricetina. Da subclasse flavanol, catequina-5-O-galato e (+)-catequina. Da subclasse flavona e flavonona, luteolina-7-glucuronida e eriocitrina, hesperetina e hesperidina, respectivamente. E da subclasse dihidroflavonol identificaram a dihidroquercetina-3-O-raminosídeo.

Paula *et al.* (2021) quantificaram o teor de flavonoide nos extratos etanólico das folhas e ramos de jabuticaba e observaram que o teor flavonoídico nas folhas ($72,52 \pm 0,72 \mu\text{g/mg}$) era maior do que nos ramos ($32,47 \pm 3,38 \mu\text{g/mg}$). Além disso, identificaram, por meio do sistema de HPLC-QTOF-MS, as substâncias quercetina, quercitrina, miricetina, miricitrina e seus derivados, os quais foram relacionados com as atividades anti-inflamatória e antioxidante desempenhadas no mesmo estudo.



Através da técnica de Cromatografia líquida de ultra-alto desempenho acoplada à Espectrometria de Massas (UHPLC-MS/MS), Pinc *et al.* (2023) encontrou uma predominância de flavonoides no modo positivo para o extrato etanólico das cascas dos frutos de *P. cauliflora*, sendo a quercetina o composto majoritário.

Terpenos

Na revisão feita por Wu, Long e Kennelly (2013) foi destacado a identificação feita por Fortes *et al.* (2011) dos monoterpenos (α - e β -pineno, α -terpineol, linalol (*E*) β -ocimeno) e sesquiterpenos (amorfa-4,7(11)-diene, δ -cadineno, δ -amorfeno e α -cadineno) do extrato hidroalcolólico dos frutos da jabuticaba por Cromatografia gasosa acoplada à Espectrometria de massas (CG-MS), que contribuem significativamente para o sabor dos frutos da jabuticaba.

Gasparotto *et al.* (2019) ressaltaram alguns terpenos presentes nos óleos voláteis das folhas de *P. cauliflora*, como o espatulenol (27,2%; álcool sesquiterpeno tricíclico), óxido de cariofileno (21,6%; sesquiterpeno bicíclico) e epiglobulol (8,1%; sesquiterpeno aromadendrano). No que diz respeito aos compostos que dão a característica do aroma dos frutos, seus odorizantes mais fortes foram β -pineno (um isômero de pineno com uma ligação dupla exocíclica, que transmite um aroma de madeira de pinho), δ -cadineno (que pertence à classe de sesquiterpenos, com um odor lenhoso e o linalol (um álcool terpeno com um aroma floral).

Taninos

Reynertson *et al.* (2006) identificaram o ácido gálico e o ácido elágico, pela primeira vez em 2006, no extrato metanólico de *P. cauliflora* por HPLC. Wu *et al.* (2012) encontraram, pela primeira vez, no extrato metanólico do fruto de *Plinia* sete galotaninos, são eles a casuarina, casuarinina, telimagrandina I, telimagrandina II, pedunculagina, casuarictina e hexahidroxidifenol-galoil-glicose, juntamente com dois derivados do ácido elágico, dilactona do ácido valoneico e ácido elágico-pentosídeo. Além disso, também foram isolados e identificados no estudo de Wu *et al.* (2013) dois elagitaninos, a iso-oenoteína C e oenoteína C no extrato metanólico dos frutos da espécie.

Souza-Moreira *et al.* (2011) identificaram nos extratos etanólicos das folhas e frutos de jabuticaba, por HPLC, a presença dos ácidos gálico e elágico. Além disso, Souza-Moreira *et al.* (2013), isolaram o tanino hidrolisável casuarinina (elagitanino C-glicosídico), como o principal componente na fração de n-butanol das folhas de *P. cauliflora*.

Inada *et al.* (2021) salientam, em sua revisão, que muitos estudos têm destacado a presença de taninos hidrolisáveis na jabuticaba, como elagitaninos e galotaninos, sendo que, os mais abundantes eram os elagitaninos (vescalagina, castalagina e pedunculagina). Além disso, vale ressaltar que o elagitanino cauliflorina foi detectado pela primeira vez em *Myrciaria cauliflora* por Pereira *et al.* em 2017. Alguns desses estudos relataram que os taninos hidrolisáveis eram os compostos mais abundantes em todo o fruto, polpa, casca e sementes (INADA *et al.*, 2021).

Paula *et al.* (2021) identificaram por meio do sistema de HPLC-QTOF-MS vários derivados tânicos nos extratos etanólico das folhas e ramos de *P. cauliflora*, sendo em maior quantidade neste último, tais como os derivados dos ácidos elágico e gálico, a casuarictina, epigalocatequina, telimagrandina I, castalagina e dilactona do ácido valoneico, ressaltando que esses 3 últimos compostos foram identificados pela primeira vez nessas partes da planta.

Depsídeos e outros compostos fenólicos

Em 2006, Reynertson *et al.* relataram que um novo depsídeo, a jaboticabina, junto com outro depsídeo conhecido, o 2-O-(3,4-dihidroxibenzoil)-2,4,6-ácido tri-hidroxifenilacético, foi isolado e identificado no extrato metanólico dos frutos da jabuticabeira.

Outros compostos fenólicos comuns, como hidroxicinamatos, foram isolados e relatados nos frutos de jabuticaba (REYNERTSON, 2006; WU *et al.*, 2012; WU; LONG; KENNELLY, 2013). Os ácidos cinâmico, O-cumárico, protococatecuato e protococatecuato de metila também foram identificados no estudo de Reynertson *et al.* (2006). Já no estudo de Wu *et al.* (2012), foram determinadas no extrato metanólico da jabuticaba a presença de siringina-3-O-glicosídeo e siringina. Por fim, por meio de



UPLC-QTOF, Galvão *et al.* (2021) identificaram o composto fenólico esculina no extrato hidroalcoólico das folhas de jabuticaba.

Atividades biológicas

Antioxidante

O estresse oxidativo é um processo biológico caracterizado pela incapacidade do sistema biológico de neutralizar a excessiva produção de radicais livres. A superprodução de radicais livres no organismo, decorrente do desequilíbrio energético, é prejudicial à saúde (PLAZA *et al.*, 2016). Estudos apontam que o estresse oxidativo está relacionado com doenças significativamente danosas, como a *Diabetes Mellitus* tipo 2, a resistência à insulina (GHOSH; KONISHI, 2007; GUO *et al.*, 2012; MATSUZAWA-NAGATA *et al.*, 2008), doenças cardiovasculares (KEANEY *et al.*, 2003) e hipertensão arterial (ROBERTS *et al.*, 2001). O aumento da incidência dessas doenças no mundo destacou a importância de desenvolver novos agentes antioxidantes (PLAZA *et al.*, 2016).

Estudos apontam a atividade antioxidante da *Plinia cauliflora*, dentre os quais destaca-se as pesquisas de Plaza *et al.*, 2016, Cefali *et al.*, 2021 e Paula *et al.*, 2021, que analisaram a atividade antioxidante de diferentes estruturas vegetais da jabuticaba.

Plaza *et al.* (2016) e Cefali *et al.* (2021) pesquisaram a capacidade de reduzir o estresse oxidativo do extrato aquoso e etanólico das cascas dos frutos de *P. cauliflora*, respectivamente, por meio das técnicas de redução *in vitro* dos radicais 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) e ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS), e demonstraram o alto potencial antioxidante dos extratos. O estudo de Plaza *et al.* (2016) ainda analisou a composição química das cascas de *P. cauliflora* por HPLC e correlacionou a presença dos elagitaninos e galotaninos como sendo os principais metabólitos responsáveis pela atividade antioxidante.

Paula *et al.* (2021) apresentaram a ação antioxidante dos extratos etanólico das folhas e ramos da planta e ambos os extratos mostraram atividade antioxidante promissora para as diferentes vias de oxidação testadas. Os compostos fenólicos, tais como flavonoides, taninos e ácidos fenólicos, existentes nas estruturas vegetais, são os principais componentes responsáveis pela propriedade biológica. A pesquisa apontou que novos testes precisam ser realizados para que uma formulação farmacêutica com os extratos seja desenvolvida. Neste estudo, foi abordado a importância das atividades biológicas de estruturas vegetais comumente descartadas no processamento dos frutos da jabuticaba, contribuindo para o maior aproveitamento dessa planta.

Cefali *et al.* (2021) estudaram a capacidade antioxidante do extrato etanólico das cascas de frutos de jabuticaba. Testes *in vitro* com radicais DPPH e ABTS foram realizados para avaliar a atividade antioxidante de *P. cauliflora*. Os resultados obtidos foram promissores, com potencial antioxidante acima de 90% em ambos ensaios. Os autores reforçam a possibilidade de adicionar o extrato em formulações cosméticas para proteção contra o envelhecimento prematuro.

Fotoprotetora

Os raios ultravioletas (UV) emitidos pelo sol são os responsáveis por causar a maioria das alterações fotocutanêas, devido à formação de radicais livres, como consequência da interação entre a radiação UV e espécies reativas de oxigênio (EROs) (FERREIRA *et al.*, 2021). Uma das formas de prevenir e tratar os danos da radiação UV à pele é a utilização de substâncias antioxidantes, principalmente de fontes naturais, uma vez que, comprovada sua eficácia, podem potencializar a fotoproteção da formulação (FERREIRA *et al.*, 2021; SIMPÓSIO DE FOTOPROTEÇÃO EM FOCO, 2021).

Os flavonoides são substâncias polifenólicas encontradas em frutas e vegetais com potencial antioxidante, capazes de fornecer proteção à pele contra danos causados por estresse oxidativo e exposição à radiação UV (BRAVO, 1998; GIACOMONI, 2008; MASAKI, 2010). *P. cauliflora* apresenta em sua casca alto teor de flavonoides (DANNER *et al.*, 2011), o que pode lhe conferir tais propriedades mencionadas.

O estudo de Cefali *et al.* (2021) avaliou o efeito fotoprotetor do extrato etanólico das cascas



de *P. cauliflora*, bem como a incorporação do mesmo em uma emulsão fitocosmética óleo/água. Para isso, calculou-se o fator de proteção solar (FPS) *in vitro* (290-320 nm) do extrato puro, extrato diluído (0,16% extrato puro: solvente v/v) e de sua formulação diluída em isopropanol (1:10 emulsão: isopropanol v/v) por meio da espectrofotometria no ultravioleta-visível. Os extratos bruto e diluído e a formulação fitocosmética apresentaram um FPS de 24,86; 5,03 e 19,00, respectivamente. Tais resultados podem ser atribuídos à presença de flavonoides, o que torna a formulação promissora, principalmente em associação a filtros solares físicos (CEFALI *et al.*, 2021).

Anti-inflamatória

A resposta inflamatória é um processo fisiológico que ocorre após lesão tecidual ou exposição do organismo a um patógeno, ou substância nociva. Os dois principais componentes da inflamação são as respostas imune inata e imune adaptativa (RANG; DALE, 2016). Esse processo é caracterizado pela produção e liberação de mediadores químicos, como as citocinas, quimiocinas, eicosanóides e fatores de transcrição nuclear kappa B (NF-κB) (RANG; DALE, 2016; XIAO, 2021). Tais mediadores são os responsáveis pelos sintomas clínicos característicos da inflamação: lesão, dor, vermelhidão, inchaço local e febre (PAULA *et al.*, 2021). Apesar da inflamação ser um processo fisiológico, a exacerbação do processo inflamatório pode provocar danos ao organismo e, por isso, é necessário utilizar agentes farmacológicos anti-inflamatórios para combater o processo inflamatório (AZAB *et al.*, 2016).

Segundo relatos na literatura, a *P. cauliflora* possui potencial para o desenvolvimento futuro de um novo agente anti-inflamatório (AZAB *et al.*, 2016; PAULA *et al.*, 2021 e 2023). Os extratos etanólico das folhas e ramos da jabuticaba desempenharam importante atividade anti-inflamatória nos ensaios *in vitro* e *in vivo* realizados por Paula *et al.* (2021). No ensaio *in vitro*, baseado na determinação indireta de óxido nítrico (NO) em sobrenadante de macrófagos J774A.1, observou-se inibição de cerca de 95% na concentração de 125 µg/mL para ambos os extratos. Já no teste *in vivo*, que analisou a redução do edema de orelha estimulado com óleo de cróton em camundongos Swiss, os extratos etanólico das folhas e ramos apresentaram redução de cerca de 80% após 6 horas de tratamento, reforçando a capacidade anti-inflamatória da espécie. Quando encapsulados com ciclodextrina, os mesmos extratos demonstraram um aumento na absorção dos componentes ativos em comparação aos extratos puros, pois em 4 horas de tratamento do edema de orelha, ambas amostras (nas mesmas condições) mostraram inibição do edema superior a 93%, enquanto que os extratos puros necessitaram de mais tempo em contato com a pele para produzir uma resposta equivalente aos extratos encapsulados (PAULA *et al.*, 2023).

Tais estruturas vegetais (folhas e ramos) possuem poucos estudos acerca de seu potencial farmacológico e são normalmente descartadas no processamento dos frutos da jabuticaba. Isso demonstra a necessidade do maior reaproveitamento etnofarmacológico da espécie (PAULA *et al.*, 2021).

Cicatrizante

A cicatrização de feridas e a regeneração tecidual compreendem um complexo processo biológico baseado em uma cascata coordenada de células e eventos moleculares que promovem a reconstituição do tecido lesado (MARTELLI *et al.*, 2018). A inflamação é a etapa caracterizada pela presença de neutrófilos e monócitos no tecido danificado secretando enzimas proteolíticas, fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias (GANGWAR, 2015; MARTELLI *et al.*, 2018). Problemas na cicatrização podem decorrer de respostas imunes e inflamatórias descontroladas, infecções microbianas e produção excessiva de espécies oxigenadas reativas (GANGWAR, 2015).

As cascas de *P. cauliflora* possuem uma composição rica em antocianinas, que são responsáveis pela atividade antioxidante dessa planta (PITZ *et al.*, 2016). Assim, essas estruturas vegetais podem reduzir o estresse oxidativo e auxiliar na melhora das etapas da cicatrização de feridas.

Pitz *et al.* (2016) avaliaram a cicatrização de feridas do extrato hidroalcoólico das cascas de jabuticaba em testes *in vitro*. O ensaio de proliferação celular foi realizado com fibroblastos de



camundongos. O extrato estimulou a proliferação celular em 100 µg/mL depois de 24 horas e em 25, 50 e 100 µg/mL após 48 horas. Na concentração de 200 µg/mL o extrato vegetal demonstrou ser citotóxico, reduzindo a viabilidade celular. Além disso, o teste de *Scratch Assay* também foi realizado para avaliação da cicatrização por meio da migração de células sob estímulo da amostra. As concentrações de 0,5 e 100 µg/mL aumentaram a taxa de migração celular após 12 h. Portanto, foi concluído que *P. cauliflora* apresenta potencial no processo de cicatrização de feridas (PITZ *et al.*, 2016).

Castangia *et al.* (2021) demonstraram o potencial cicatrizante do extrato aquoso liofilizado das cascas de jabuticaba incorporadas a nanovesículas fosfolipídicas para os queratinócitos da pele humana. Os autores apontam que *P. cauliflora* pode ser uma fonte sustentável de elagitaninos e antocianinas na incorporação de formulações cosméticas para cuidados com a pele. O extrato foi incorporado em vesículas poliméricas com grande similaridade às membranas celulares fosfolipídicas, com intuito de aumentar a estabilidade dos compostos, além de veicular e potencializar a atividade cicatrizante. Foram realizados ensaios *in vitro* de biocompatibilidade e efeito protetor de estresse oxidativo, onde comprovaram que o extrato vegetal incorporado em vesículas apresenta maior viabilidade para as células da pele, aproximadamente 100% em comparação a dispersão aquosa, com cerca de 88%. Portanto, o estudo concluiu que o extrato das cascas de jabuticaba possui grande potencial terapêutico para a cicatrização de feridas da pele, principalmente quando incorporado a sistemas nanométricos, como as vesículas de hialuronano-transfersomas, representando um sistema promissor para o tratamento de doenças de pele (CASTANGIA *et al.*, 2021).

Antitumoral

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento celular desordenado, o que gera a formação de tumores (DASHORA *et al.*, 2011). As células cancerosas são caracterizadas pela perda de funcionalidade, incapacidade de diferenciação, capacidade de invasão tecidual e de produzir metástase (RANG *et al.*, 2016). Atualmente, o câncer é um dos grandes problemas de saúde pública, devido a sua magnitude epidemiológica e complexidade do tratamento farmacológico (DUARTE *et al.*, 2021), no qual os fármacos antitumorais tradicionais são altamente citotóxicos, causando muitos efeitos adversos nos pacientes (RANG *et al.*, 2016). Devido a isso, é imprescindível que novos agentes antitumorais sejam encontrados visando terapias mais eficazes e menos danosas para o tratamento do câncer.

Wang *et al.* (2014) testou o efeito antiproliferativo de diferentes extratos aquosos e etanólicos de sementes, tronco e cascas dos frutos da *P. cauliflora* contra células cancerígenas orais humanas. Os resultados apontaram que após 24 h do tratamento com os diferentes extratos vegetais, o extrato aquoso das sementes de jabuticaba foi o que demonstrou maior potencial antiproliferativo, com concentração inibitória média (CI₅₀) de aproximadamente 15 µg/mL. Outro efeito biológico apresentado pelo mesmo extrato foi o estímulo de apoptose celular nas células cancerígenas, aumentando 15,2% nas células tratadas com 10 µg/mL e 57,1% na concentração de 50 µg/mL. Portanto, os autores concluíram que as sementes da jabuticaba apresentam grande potencial antitumoral e podem ser a chave para a melhora do tratamento do câncer.

Duarte *et al.* (2021) estudaram o efeito antitumoral *in vivo* do extrato acetônico das cascas dos frutos de *P. cauliflora* em um tumor sólido de Ehrlich. O tumor de Ehrlich é um adenocarcinoma mamário com grandes áreas de necrose de fácil manuseio empírico (SELEME, 2005; DUARTE *et al.*, 2021). Os animais tratados com o extrato de jabuticaba tiveram redução de massa tumoral de 54,5%, em comparação com a massa tumoral do grupo de controle negativo que era de 2,31 ± 0,35 g e o grupo de animais tratados com 5-fluorouracil (agente antitumoral tradicional) teve redução de 65,4%. O extrato vegetal diferentemente do 5-fluorouracil não alterou nenhum parâmetro bioquímico e hematológico dos camundongos, o que indica baixa toxicidade (DUARTE *et al.*, 2021). Os autores concluíram que a *P. cauliflora* tem grande potencial antitumoral, podendo ser incorporada em formulações para o tratamento de câncer, além de apresentar vantagem sob o tratamento tradicional, uma vez que foi observada a ausência de efeitos tóxicos, físicos, comportamentais, bioquímicos ou



hematológicos.

Em estudo de Lin e Huang (2023), foram observados efeitos citotóxicos e antiproliferativos do extrato hidroalcolico de frutos de *P. cauliflora* nas células de melanoma B16F10. As monocamadas de células B16F10 em placas de 96 poços foram expostas ao extrato em diferentes concentrações por poço. Após a incubação, o extrato em concentrações de 400, 800, 1000 e 1500 µg/mL causou morte celular em células B16F10 a taxas de 2, 17, 72 e 98 %, respectivamente. A incubação de células B16F10 com o extrato, na concentração de 1500 µg/mL, resultou em morte celular quase completa. Segundo os autores, estas descobertas indicam que o extrato de *P. cauliflora* exibe atividade anti-SSB (*Single-Stranded DNA-Binding Protein*) e possui potencial anticancerígeno, tornando-o um candidato promissor para futuras aplicações médicas.

Antidiarreica

A diarreia é uma desordem gastrointestinal definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a formação, por dia, de três ou mais episódios de fezes amolecidas/ líquida, ou a eliminação de fezes mais frequente que a habitual. Logo, está relacionada com volume, frequência, características de dejetões, bem como a influência dos hábitos alimentares (PIRES *et al.*, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Para o processo de remissão dos quadros diarreicos, terapias imediatas como a reidratação oral, alimentação balanceada e probióticos são utilizadas, além do uso de medicamentos para redução da motilidade (SHARMA; SHARMA, 2007; BRITO, 2019). Entretanto, medicamentos como a loperamida e o difenoxilato têm provocado reações colaterais de constipação e distensão abdominal (RANG; DALE; RITTER, 2001).

Desse modo, os produtos naturais com ação terapêutica eficaz têm surgido como uma alternativa de baixo custo para controlar a desordem intestinal (BRITO, 2019). A casca da espécie *P. cauliflora* é usada popularmente no tratamento da diarreia, devido à presença de taninos que possuem propriedades adstringentes (SOUZA-MOREIRA *et al.*, 2011; QIN *et al.*, 2011; INADA *et al.*, 2021).

Brito (2019) investigou a ação antidiarreica da casca do fruto de *P. cauliflora* (extrato metanólico acidificado) por meio do método de indução da diarreia por óleo de rícino. O tratamento com o extrato, nas concentrações de 200 e 400 mg/kg, reduziu significativamente o número de fezes molhadas em 82 e 96,6 %, respectivamente. Em relação aos fluidos intestinais, as concentrações de 200 e 400 mg/kg foram capazes de reduzir o acúmulo de fluido em cerca de 50 e 63,2 %, respectivamente. Na motilidade intestinal, ambas doses reduziram significativamente a distância percorrida pelo carvão ativado, bem como promoveu uma porcentagem significativamente menor de trânsito intestinal (17,5 e 9,5 %, respectivamente), quando comparado ao controle negativo (79,3%). Dessa forma, pode-se concluir que a presença de flavonoides, fenilpropanoides e terpenos presentes neste extrato, podem estar associados aos efeitos antidiarreicos observados nesse estudo (BRITO, 2019).

Consoante a revisão de literatura feita por Wu, Long e Kennelly (2013), os extratos etanólico das folhas de jabuticaba apresentaram atividade antidiarreica contra às espécies *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, e *Shigella spp.*, mas não mostrou efeito sobre a motilidade intestinal (SOUZA-MOREIRA *et al.*, 2011). Já na revisão de literatura feita por Gasparotto *et al.* (2019), relatou-se nos estudos de Souza-Moreira *et al.* (2011) que os camundongos suíços tratados por via oral com extrato etanólico das folhas de *P. cauliflora* (1000 mg/kg) não apresentaram alterações na motilidade gastrointestinal. Desta forma, o efeito antidiarreico não age necessariamente na motilidade intestinal.

Antidiabética e antiobesidade

A diabetes é uma condição metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia, resultante da insuficiência na produção ou utilização de insulina, um hormônio crítico na regulação da glicose sanguínea. A obesidade mantém uma relação estreita com a diabetes, pois o excesso de adiposidade corporal, especialmente na região abdominal, amplifica a resistência à insulina, resultando em desequilíbrios no controle glicêmico (SANCHO; PASTORE, 2012).

Conforme a alguns estudos, as antocianinas podem prevenir o *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) e



obesidade (SANCHO; PASTORE, 2012). Recentemente, a jabuticaba mostrou ter benefícios sobre o tratamento da obesidade e resistência à insulina em experimentos com animais, devido à alta concentração de antocianinas nas cascas do fruto (WU; LONG; KENNELLY, 2013). Moura *et al.* (2018) observaram que animais alimentados com extrato metanólico do fruto da jabuticaba com baixa e alta concentração de taninos exibiram efeitos antidiabéticos, sendo que este último, reduziu os níveis de insulina, aumentou o índice homeostático de resistência à insulina (HOMA-IR) e apresentou uma inibição promissora da α -glucosidade *in vitro* (INADA *et al.*, 2021).

Moura *et al.* (2021) avaliaram o efeito do extrato fenólico dos frutos maduros de jabuticaba diante da obesidade, e, como resultado, o extrato foi capaz de reduzir significativamente o estresse oxidativo e a hiperlipidemia, prevenindo o ganho excessivo de peso corporal em camundongos alimentados com dieta obesogênica.

Lenquiste *et al.* (2012) relataram que o consumo de 1, 2 e 4 % da casca liofilizada de jabuticaba pode reduzir a insulina sérica (47, 57 e 52 %, respectivamente) e HOMA-IR (40, 54 e 48 %, respectivamente) em ratos obesos. Além disso, o consumo de 2% mostrou aumentar os níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL) em 41,65% e melhora a resistência à insulina.

Gasparotto *et al.* (2019) evidenciou em sua revisão que o extrato de farinha da casca da jabuticaba (7, 10 e 15 %) adicionado a uma dieta moderadamente rica em gorduras teve efeitos hipolipemiantes, especialmente no que diz respeito a redução dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos em ratos tratados com a dieta por quatro semanas.

Segundo revisão de Inada *et al.* (2021), dois ensaios clínicos relataram que o consumo agudo da casca de jabuticaba em pó e seu suco por indivíduos saudáveis reduziram a glicose sérica (BALISTEIRO *et al.*, 2017) e o nível de insulina após uma refeição (PLAZA *et al.*, 2016). Esses efeitos foram associados ao aumento da fosforilação do receptor de insulina (pIRS-1) (LAMAS *et al.*, 2018), aumento da sensibilidade à insulina restaurando a transdução de sinal prejudicada por meio da via IR/IRS1/Akt/FoxO no fígado e tecido adiposo de camundongos (DRAGANO *et al.*, 2013), aumento do tecido hepático, adiposo e músculo Akt (MOURA *et al.*, 2021), e inibição *in vitro* de α -glucosidase (CALLONI *et al.*, 2020; FIDELIS *et al.*, 2020; MOURA *et al.*, 2018) e α -amilase (FIDELIS *et al.*, 2020). Tais atividades foram relacionadas aos compostos fenólicos, possivelmente hidrolisáveis e taninos condensados.

Antimicrobiana

Agentes antimicrobianos têm sido usados desde o século XV para o tratamento de doenças infecciosas. Entretanto, o seu uso indiscriminado pela população vem causando sérios problemas de saúde pública em todo o mundo, pois os microrganismos têm a capacidade de desenvolver resistência a esses agentes terapêuticos (CHIŞ *et al.*, 2022; CHAVASCO *et al.*, 2014). Assim, os produtos naturais têm se tornado um interesse crescente como uma fonte promissora de novas substâncias antimicrobianas (AMANING, *et al.*, 2022).

Segundo a revisão de Wu, Long e Kennelly (2013), o extrato etanólico das folhas de jabuticaba apresentaram uma forte atividade bactericida *in vitro* diante do biofilme bacteriano oral, bem como atividade contra *Staphylococcus aureus*. Quanto à atividade antifúngica, o extrato das folhas apresentou alta atividade contra as espécies *Candida tropicalis* e *Candida albicans*. Outra observação foi a atividade antimicrobiana do extrato etanólico de jabuticaba diante da bactéria gram-positiva, *Klebsiella pneumoniae*.

Em sua revisão, Gasparotto *et al.* (2019) evidenciaram que os extratos aquoso, etanólico, metanólico e clorofórmico das folhas de *P. cauliflora* apresentaram alta atividade contra espécies de *Candida* spp. Os autores também destacaram a susceptibilidade das cepas de *Candida krusei* diante do extrato etanólico e a fração n-butanólica.

Inada *et al.* (2021) relataram em sua revisão de literatura que extratos hidroalcolólico, hidrometanólico e hidroacetônico das cascas e sementes de jabuticaba apresentaram ampla atividade antimicrobiana *in vitro* contra vários fungos e bactérias gram-positivas e negativas, como *Salmonella Typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *S. aureus*, *Escherichia coli*,



dentre outros. Tais achados possivelmente estão relacionados à presença de flavonoides e taninos hidrolisáveis, reconhecidos na literatura por sua atividade antimicrobiana.

Oliveira *et al.* (2011) avaliaram a atividade antimicrobiana de duas formulações farmacêuticas (creme tópico e enxaguante bucal) com 0,25% do extrato etanólico das folhas de *P. cauliflora* (70%). Os efeitos antissépticos do creme tópico e enxaguante bucal que continham o extrato foram avaliados contra *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Lactobacillus acidophilus* e *C. albicans*. Como resultado, os extratos foram ativos contra todos os microrganismos testados, com a exceção de *L. acidophilus*.

Conforme o estudo realizado por Chavasco *et al.* (2014), *C. albicans* foi susceptível ao extrato das folhas de *P. cauliflora*, e tal atividade pode estar relacionada à presença de flavonoides, alcaloides, saponinas e taninos.

Na pesquisa de Lin e Huang (2023), o extrato hidroalcolólico de frutos de *P. cauliflora* exibiram atividade antimicrobiana através do ensaio de difusão em ágar. As capacidades antibacterianas do extrato foram quantificadas pela zona de inibição. Este extrato exibiu atividades antibacterianas promissoras contra os patógenos humanos *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *S. aureus* e produziu as zonas de inibição de 19 ± 1 , 19 ± 2 , 18 ± 2 e 22 ± 2 mm, respectivamente.

O trabalho desenvolvido por Pinc *et al.* (2023) avaliou as atividades antibacteriana e antifúngica do extrato etanólico da casca dos frutos de *P. cauliflora* através do método de Concentração Inibitória Mínima (CIM). Os resultados obtidos foram satisfatórios para a inibição de bactérias *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*. Entretanto, para a atividade antifúngica, o extrato avaliado não apresentou resultados significativos para a inibição do fungo *C. albicans*.

Conclusão

Este trabalho de revisão apresentou estudos científicos acerca do uso popular da *Plinia cauliflora*, bem como da composição fitoquímica de suas estruturas vegetais e as principais atividades biológicas encontradas na literatura sobre esta espécie vegetal. O principal uso popular identificado no Brasil foi para o tratamento da diarreia, porém outras doenças popularmente tratadas com a jabuticaba são inflamações, desenterias intestinais, asma, bronquite e tosse. A composição fitoquímica de *P. cauliflora* é definida como rica em compostos fenólicos, a exemplo das antocianinas, flavonóides e taninos, além de compostos terpênicos, que estão diretamente relacionados com as propriedades terapêuticas das diferentes partes da árvore. As atividades biológicas desempenhadas pela jabuticaba com maior quantidade de estudos encontrados na literatura são as atividades anti-inflamatória e antioxidante. Pesquisas recentes também demonstram o grande potencial antimicrobiano, cicatrizante e antitumoral de *P. cauliflora*, em testes *in vitro* e *in vivo*. As perspectivas futuras obtidas na presente revisão são de que a jabuticaba tem alto potencial para ser utilizada como fonte natural alternativa no desenvolvimento de uma grande diversidade de formulações farmacêuticas, devido aos efeitos farmacológicos promissores que a planta apresenta. É esperado que haja o maior aproveitamento das partes vegetais descartadas durante o processamento do fruto da jabuticaba, tais como os ramos, folhas, cascas e sementes, visto que vários estudos demonstraram que essas estruturas vegetais possuem atividades biológicas e rica composição fitoquímica. Ademais, serão necessários novos estudos, para que seja comprovada a eficácia e segurança da utilização da jabuticaba em futuras formulações farmacêuticas.

Referências

- AMANING, C.D.; MINKAH, P.A.B.; OSEI, I.D.J.; AMANKWAH, K.B.; SOMUAH, S.O. Antimicrobial Compounds from Microorganisms. **Antibiotics**, v. 11, n. 3, p. 285, 2022.
- APEL, M.A.; SOBRAL, M.; ZUANAZZI, J.A.; HENRIQUES, A.T. Essential oil composition of four *Plinia* species (Myrtaceae). **Flavour Fragrance Journal**, v. 21, n. 3, p. 565–567, 2006.



ARAÚJO, C.R.; ESTEVES, E.A.; DESSIMONI-PINTO, N.A.; BATISTA, A.G. *Myrciaria cauliflora* peel flour had a hypolipidemic effect in rats fed a moderately high-fat diet. **Journal of Medicinal Food**, v. 17, n. 2, p. 262–267, 2014.

AZAB, *et al.* Anti-Inflammatory activity of natural products. **Molecules**, v. 21, 2016.

AGRA, M. DE F., SILVA, K.N., BASÍLIO, I.J.L.D., FREITAS, P.F. DE, BARBOSA-FILHO, J.M. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 18, 472–508, 2008.

LEITE-LEGATTI, A.V., BATISTA, Â.G., DRAGANO, N.R.V., MARQUES, A.C., MALTA, L.G., RICCIO, M.F., EBERLIN, M.N., MACHADO, A.R.T., DE CARVALHO-SILVA, L.B., RUIZ, A.L.T.G., DE CARVALHO, J.E., PASTORE, G.M., MARÓSTICA, M.R. Jaboticaba peel: Antioxidant compounds, antiproliferative and antimutagenic activities. **Food Research International**, v. 49, 2012.

BALISTEIRO, D.M.; ARAUJO, R.L.; GIACAGLIA, L.R.; GENOVESE, M.I. Effect of clarified Brazilian native fruit juices on postprandial glycemia in healthy subjects. **Food Research International**, v. 100, n. 2, p. 196–203, 2017

BRAND-WILLIAMS, W.; Cuvelier, M.E.; Berset, C. **Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity**. *LWT - Food Sci. Technol.*, v. 28, 1995.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Biodiversidade**. Brasília, 2021.

BRAVO, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. **Nutrition Reviews**, v. 56, n. 11, p. 317–333, 1998.

BRITO, T.G.S. Aplicações biotecnológicas de *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel. **Tese (Doutorado em Ciências Biológicas)** - Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, p. 141. 2019.

BRITO, T.G.S. SILVA, A.P.S.D.; CUNHA, R.X.D.; FONSECA, C.S.M.D.; *et al.* Anti-inflammatory, hypoglycemic, hypolipidemic, and analgesic activities of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel (Brazilian grape) epicarp. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 268, p. 113611, 2021.

CALLONI, C.; MARTÍNEZ, L.S.; GIL, D.F.; DA SILVA, D.M.; ROSALES, P.F.; AGOSTINI, F.; MOURA E SILVA, S.; PARMEGIANI, J.M.; SALVADOR, M. Jaboticaba (*Plinia trunciflora* (O. Berg) Kausel) improved the lipid profile and immune system and reduced oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of Food Biochemistry**, v. 44, p. e13383, 2020.

CASTANGIA, I., MANCA, M. L., ALLAW, M., HELLSTRÖM, J., GRANATO, D., MANCONI, M. Jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) Peel as a Sustainable Source of Anthocyanins and Ellagitannins Delivered by Phospholipid Vesicles for Alleviating Oxidative Stress in Human Keratinocytes. **Molecules**, v. 26, p. 6697, 2021.

CEFALI, L.C.; FRANCO, J.G.; NICOLINI, G.F.; SANTOS, E.M.; *et al.* Jaboticaba, a Brazilian jewel, source of antioxidant and wound healing promoter. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 20, n. 100401, p. 1-7, 2021.

CHAVASCO, J.M., PRADO E FELIPHE, B.H.M.; CERDEIRA, C.D.; LEANDRO, F.D.; *et al.* Evaluation of antimicrobial and cytotoxic activities of plant extracts from Southern Minas Gerais Cerrado. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 1, p. 13-20, 2014.



CHIŞ, A.A.; RUS, L.L.; MORGOVAN, C.; ARSENIU, A.M.; FRUM, A.; VONICA-ŢINCU, A.L.; GLIGOR, F.G.; MUREŞAN, M.L.; DOBREA, C.M. Microbial Resistance to Antibiotics and Effective Antibiotherapy. **Biomedicines**, v. 10, n. 5, p. 1121, 2022.

DANNER, M.A., *et al.* Proposta de protocolo para extração de DNA de jaboticabeira. **Ciência Florestal**, v. 21, n. 2, p. 363–367, 2011.

DASHORA, N., *et al.* *In vitro* cytotoxic activity of dendrophthoe falcate on human breast adenocarcinoma cells-MCF-7. **International Journal of Cancer Research**, v. 7, n. 1, p. 47-54, 2011.

DELGADO-ALTAMIRANO, A.R., *et al.* *In vitro* antileishmanial activity of Mexican medicinal plants. **Heliyon**, v. 3, n. 9, p. e00394, 2017.

DO NASCIMENTO, V.T.; DE LUCENA, R.F.P.; MACIEL, M.I.S.; *et al.* Knowledge and use of wild food plants in areas of dry seasonal forests in Brazil. **Ecol. Food Nutr.**, v. 52, p. 317–343, 2013.

DRAGANO, N.R.V., *et al.* Freeze-dried jaboticaba peel powder improves insulin sensitivity in high-fat-fed mice. **British Journal of Nutrition**, v. 110, n. 3, p. 447–455, 2013.

DUARTE, M.S.L.O.; SOUZA, P.G.V.D.; BRITO, T.G.S.; CAMPOS, J.K.L.; SANTOS, B.S.; MAGALHÃES, F.B. Antitumoral Activity of Extracts Obtained from Epicarp of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel on Solid Ehrlich Tumor. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 6090-6102, 2021.

FERREIRA, K.C.; *et al.* Avaliação das atividades antioxidante e fotoprotetora *in vitro* de partições do extrato metanólico de *Mitracarpus frigidus* (Rubiaceae). **HU Revista**, v. 47, p. 1-10, 2021.

FIDELIS, M., *et al.* Response surface optimization of phenolic compounds from jaboticaba (*Myrciaria cauliflora* [Mart.] O. Berg) seeds: Antioxidant, antimicrobial, antihyperglycemic, antihypertensive and cytotoxic assessments. **Food and Chemical Toxicology**, v. 142, p. 111439, 2020.

FORTES, G. A. C., NAVES, S. S., GODOI, F. F. F., DUARTE, A. R., FERRI, P. H., & SANTOS, S. C. (2011). Assessment of a maturity index in jaboticaba fruit by the evaluation of phenolic compounds, essential oil components, sugar content and total acidity. **American Journal of Food Technology**, v. 6, p. 974–984.

GALVÃO, B.V.D., *et al.* *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel (Jaboticaba) leaf extract: *In vitro* anti-Trypanosoma cruzi activity, toxicity assessment and phenolic-targeted UPLC-MSE metabolomic analysis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 277, n. 114217, p. 1-12, 2021.

GANGWAR, M., *et al.* "Mallotus philippinensis Muell. Arg fruit glandular hairs extract promotes wound healing on different wound model in rats," **BMC Complementary and Alternative Medicine**, vol. 15, n. 123, 2015.

GIACOMONI, P.U. Understanding reactive oxygen species. **Cosmetics & Toiletries**, v. 122, n. 5, p. 36-40, 2008.

GHOSH, D.; KONISHI, T. Anthocyanins and anthocyanin-rich extracts: Role in diabetes and eye function. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, 16, 200–208. 2007.

GUO, H.H.; XIA, M.; ZOU, T.; LING, W.; LIU, G. L.; ZHONG, R. M.; ZHANG, W. Cyanidin 3-glucoside attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed and db/db



mice via the transcription factor FoxO1. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 23, p. 349–360, 2012.

INADA, K.O.P.; OLIVEIRA, A.A.; REVORÊDO, T.B.; MARTINS, A.B.N.; LACERDA, E.C.Q.; FREIRE, A.S.; MONTEIRO, M.C. Screening of the chemical composition and occurring antioxidants in jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) and jussara (*Euterpe edulis*) fruits and their fractions. **Journal of Functional Foods**, v. 17, p. 422–433, 2015.

INADA, K.O.P., *et al.* Effect of high hydrostatic pressure and drying methods on phenolic compounds profile of jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) peel and seed. **Food Chem.**, v. 309, 2020.

INADA, K.O.P., *et al.* Jaboticaba berry: A comprehensive review on its polyphenol composition, health effects, metabolism, and the development of food products. **Food Research International**, v. 147, p. 110518, 2021.

JUNIOR GASPAROTTO, A.; SOUZA, P.; LÍVERO, F. A. R. *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel: A comprehensive ethnopharmacological review of a genuinely Brazilian species. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 245, p. 112169, 2019.

KEANEY, J.F., *et al.* Obesity and systemic oxidative stress – Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, p. 434–439, 2003. LAMAS, C.A., *et al.* A jaboticaba extract prevents prostatic damage associated with aging and high-fat diet intake. **Food & Function**, v. 11, n. 2, p. 1547–1559, 2020.

LEAL, M.L.; ALVES, R.P.; HANAZAKI, N. Knowledge, use, and disuse of unconventional food plants. **J. Ethnobiol. Ethnomed.**, v. 14, p. 1–9, 2018.

LENQUISTE, S.A., *et al.* Freeze-dried jaboticaba peel added to high-fat diet increases HDL-cholesterol and improves insulin resistance in obese rats. **Food Research International**, v. 49, n. 1, p. 153–160, 2012.

LIN, E.-S.; HUANG, C.-Y. The Inhibition Activities of the Fruit Extract of *Plinia cauliflora* against Melanoma Cells and the Single-Stranded DNA-Binding Protein (SSB) from *Klebsiella pneumoniae*. **Appl. Sci.**, v. 13, p. 11061, 2023.

MANSUR, J.S. *et al.* Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 61, n. 3, p. 121–124, 1986.

MARTELLI A, *et al.* Perspectivas na utilização de fitoterápicos na cicatrização tecidual: revisão sistemática. **Arch Health Invest**, v. 7, n. 8, p. 344-350, 2018.

MASAKI, H. Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. **Journal of Dermatological Science**, v. 58, n. 2, p. 85–90, 2010.

MATSUZAWA-NAGATA, N., *et al.* Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet induced insulin resistance and obesity. **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 57, p. 1071–1077, 2008.

MAZZARINO, L., *et al.* Jaboticaba (*Plinia peruviana*) extract nanoemulsions: development, stability, an *in vitro* antioxidant activity. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 4, p. 643-651, 2018.

MEDEIROS, M.G.F., *et al.* Activity and cytotoxicity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Parasi-**



tology International, v. 60, n. 3, p. 237–241, 2011.

MELO, M.S.O.M., MANCINI FILHO, J. Antioxidantes naturais do fruto do dendezeiro (*Elaeis guineensis*, Jacq). **Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo** v. 25, p. 147–157, 1989.

MOURA, M.H.C., *et al.* Phenolic-rich jaboticaba (*Plinia jaboticaba* (Vell.) Berg) extracts prevent right-fat-sucrose diet induced obesity in C57BL/6 mice. **Food Research International**, v. 107, p. 48-60, 2018.

MOURA, M.H.C., *et al.* Long-term supplementation with phenolic compounds from jaboticaba (*Plinia jaboticaba* (Vell.) Berg) reduces adiposopathy and improves glucose, lipid, and energy metabolism. **Food Research International**, v. 143, p.110302, 2021.

OLIVEIRA, A.T.V., *et al.* Constipação e diarreia em pacientes internados em unidades de terapia intensiva. **Jornal de Ciências da Saúde**, v. 1, n. 2, p. 63-72, 2018.

OLIVEIRA, L.A., *et al.* Design of antiseptic formulations containing extract of *Plinia cauliflora*. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 47, n. 3, 2011.

OSAWA, C.C.; FELÍCIO, P.E.DE; GONÇALVES, L.A.G. Teste de TBA aplicado a carnes e derivados: métodos tradicionais, modificados e alternativos. **Química Nova**, v. 28, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000400019>.

PAIVA, K.O., *et al.* Medicinal plants used in genitourinary system disorders by riverine women, Caravelas, Bahia. **Fitos. Supl** 1–126, p. 92–98, 2017.

PALOZI, R.A.C., *et al.* Pharmacological safety of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel in rabbits. **Toxicology Reports**, v. 6, p. 616–624, 2019.

PAULA, P.L.; LEMOS, A.S.O.; CAMPOS, L.M.; *et al.* Pharmacological investigation of antioxidant and anti-inflammatory activities of leaves and branches extracts from *Plinia cauliflora* (Jaboticaba). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 280, p. 114463, 2021.

PAULA, P.L.; LEMOS, A.S.O.; QUEIROZ, L.S.; *et al.* Supramolecular complexes between *Plinia cauliflora* (DC.) Kausel extracts and β -cyclodextrin: Physicochemical characterization and antioxidant and anti-inflammatory properties, **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 84, p. 104533, 2023.

PEREIRA, L.D., *et al.* Polyphenol and ellagitannin constituents of jaboticaba (*Myrciaria cauliflora*) and chemical variability at different stages of fruit development. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 6, p. 1209-1219, 2017.

PINC, M.M.; DALMAGRO, M.; PEREIRA, E.C.A.; *et al.* Extraction Methods, Chemical Characterization, and *In Vitro* Biological Activities of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel Peels. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 8, p. 1173, 2023.

PIRES, R., *et al.* Uma causa pouco habitual de diarreia. **Galicia Clínica**, v. 76, n. 1, p. 25-28, 2015.

PITZ, H.S., *et al.* *In Vitro* Evaluation of the Antioxidant Activity and Wound Healing Properties of Jaboticaba (*Plinia peruviana*) Fruit Peel Hydroalcoholic Extract. **Hindawi - Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016.



PLAZA, M., *et al.* Characterization of antioxidant polyphenols from *Myrciaria jaboticaba* peel and their effects on glucose metabolism and antioxidant status: a pilot clinical study. **Food Chemistry**, v. 211, p. 185-197, 2016.

QIN, Y., *et al.* The diarrhoeogenic and antidiarrhoeal bidirectional effects of rhubarb and its potential mechanism. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 3, 1096–1102, 2011.

RANG, H.P.; DALE, M.M. Editora Elsevier, 8ª edição, 2016. **Farmacologia Clínica**. Fuchs, F.D.; Wannmacher, L.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A., 2001.

REYNERTSON, K.A., *et al.* Bioactive depsides and anthocyanins from jaboticaba (*Myrciaria cauliflora*). **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 8, p. 1228–1230, 2006.

ROBERT, A., *et al.* Enteropooling assay: A test for diarrhea produced by prostaglandins. **Prostaglandins**, v. 11, n. 5, p. 809–828, 1976.

ROBERTS, C.K.; VAZIRI, N.D.; LIANG, K.H.; BARNARD, R.J. Reversibility of chronic experimental syndrome X by diet modification. **Hypertension**, v. 37, p. 1323–1328, 2001.

ROMÃO, P.V.M., *et al.* Cardioprotective effects of *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel in a rabbit model of doxorubicin-induced heart failure. **J. Ethnopharmacology**, v. 242, 2019.

SANCHO, R.A.S.; PASTORE, G.M. Evaluation of the effects of anthocyanins in type 2 diabetes. **Food Research International**, v. 46, n. 1, p. 378–386, 2012.

SHARMA., H.L.; SHARMA., K.K. **Principles of Pharmacology**. 1ed. Paras Medical Publisher, p. 412–414, 2007.

SIMPÓSIO DE FOTOPROTEÇÃO EM FOCO, 1, 2021, Rio de Janeiro. Anais eletrônicos (eBook). Rio de Janeiro: UFRJ, 2021.

SOUZA-MOREIRA, T. *et al.* Chemical and antidiarrheal studies of *Plinia cauliflora*. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 12, p. 1590–1596, 2011.

SOUZA-MOREIRA, T.; SEVERI, J.; LEE, K.; PREECHASUTH, K.; SANTOS, E.; GOW, N.; MUNRO, C.; VILEGAS, W.; PIETRO, R. Anti-candida targets and cytotoxicity of casuarinin isolated from *Plinia cauliflora* leaves in a bioactivity-guided study. **Molecules**, v. 18, 2013.

TPL, 2022. The Plant List. Disponível em: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-161353>. Acesso em 06 julh. 2022.

WANG, W.H., *et al.* Evaluation of the antioxidant activity and antiproliferative effect of the jaboticaba (*Myrciaria cauliflora*) seed extracts in oral carcinoma cells. **BioMed Res. Int.**, 2014.

WHO. **Global Status Report on Noncommunicable Diseases**. Geneva, 2014.

WHO. Methods and data sources for country-level causes of death 2000–2015. **Global Health Estimates Technical Paper**, 2017.



WU, S.-B., *et al.* Metabolite profiling of jaboticaba (*Myrciaria cauliflora*) and other dark-colored fruit juices. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 60, n. 30, p. 7513–7525, 2012.

WU, S.-B.; LONG, C.; KENNELLY, E.J. Phytochemistry and health benefits of jaboticaba, an emerging fruit crop from Brazil. **Food Research International**, v. 54, p.148-159, 2013.

XIAO, N.; ZHAO, Y.; HE, W.; YAO, Y.; WU, N.; XU, M.; DU, H.; TU, Y. Egg yolk oils exert anti-inflammatory effect via regulating Nrf2/NF-κB pathway. **J. Ethnopharmacol.**, v. 274, p. 114070, 2021.



Inibição da tirosinase e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais: uma revisão integrativa da literatura

Pedro Henrique Santos de Freitas*; Luciana Poty Manso dos Santos*; Janaina de Carvalho Verissimo*; Sthefany Nolasco de Sena*; Stéfanie Caneschi Coelho de Souza*; Elita Scio*

*Laboratório de Produtos Naturais Bioativos, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora - MG, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: elita.scio@ufff.edu.br

Palavras-chave

Melanina
Hiperpigmentação
Inibidores
Polifenóis
Extrato vegetal

Keywords

Melanin
Hyperpigmentation
Inhibitors
Polyphenols
plant extract

Resumo: Ácidos fenólicos e flavonoides C-glicosilados têm obtido papel de destaque como inibidores da tirosinase oriundos de fontes naturais. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, a fim de identificar a relação existente entre a inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais. Foi realizada uma busca sistemática de artigos em inglês em distintas bases de dados, entre agosto de 2018 e janeiro de 2023, por meio dos seguintes descritores: *(tyrosinase) and (inhibitor) and (chlorogenic acid or orientin or isoorientin or rutin or epicatechin) and (plant extracts)*. Os critérios de inclusão foram: i) estudos com extratos vegetais inibidores da tirosinase; ii) estudos que avaliaram a inibição da tirosinase por extratos contendo as substâncias citadas anteriormente; iii) estudos que avaliaram a inibição da tirosinase *in vitro*. Como critérios de exclusão foram considerados: i) estudos que não identificaram a presença das substâncias bioativas; ii) estudos de revisão. Um total de 42 artigos foram selecionados, dentre os quais constatou-se que as partes aéreas (n = 26), bem como o extrato metanólico (n = 36), foram o material e o extrato vegetal mais utilizados. As substâncias mais relatadas foram o ácido clorogênico (n = 40) e a rutina (n = 20). A capacidade inibitória da tirosinase foi atribuída a uma maior dosagem de compostos fenólicos e flavonoides, assim como a presença sinérgica das substâncias relatadas no presente estudo. Conclui-se que os resultados encontrados são importantes para a compreensão de extratos inibidores da tirosinase.

Tyrosinase inhibition and presence of bioactive substances in plant extracts: an integrative literature review

Abstract: Phenolic acids and C-glycosylated flavonoids have been shown to play a prominent role as tyrosinase inhibitors from natural sources. The present study aimed to perform an integrative review of the literature in order to identify the relationship between tyrosinase inhibition *in vitro* and the presence of bioactive substances in plant extracts. A systematic search of articles in English was conducted in different databases, between August 2018 and January 2023, using the following descriptors: *(tyrosinase) and (inhibitor) and (chlorogenic acid or orientin or isoorientin or rutin or epicatechin) and (plant extracts)*. The inclusion criteria were: i) studies with tyrosinase-inhibiting plant extracts; ii) studies that evaluated the inhibition of tyrosinase by extracts containing the substances mentioned above; iii) studies evaluating tyrosinase inhibition *in vitro*. The following exclusion criteria were considered: i) studies that did not identify the presence of bioactive substances; ii) review studies. A total of 42 articles were selected, among which it was found that the aerial parts (n = 26), as well as the methanolic extract (n = 36), were the most used material and plant extract. The most frequently reported substances were chlorogenic acid (n = 40) and rutin (n = 20). The inhibitory capacity of tyrosinase was attributed to a higher dosage of phenolic compounds and flavonoids, as well as the synergistic presence of the substances reported in the present study. It is concluded that the results found are important for the understanding of tyrosinase inhibitor extracts.

Recebido em: 10/11/2023
Aprovação final em: 01/01/2024

Introdução

A tirosinase (EC 1.14.18.1), também denominada de polifenoloxidase, é uma glicoproteína localizada na membrana dos melanossomas, sendo encontrada em mamíferos, bactérias, plantas e fungos (AGARWAL *et al.*, 2019). Sua estrutura catalítica é composta por dois íons de cobre (Cu²⁺), ligados coordenadamente a um conjunto distinto de três resíduos de histidina (His), que são responsáveis pela ativação da enzima (CHANG, 2009). Essa proteína atua na catalização de reações de hidroxilação de monofenóis em *o*-difenois (atividade de monofenolase) e a subsequente oxidação dos *o*-difenois em *o*-quinonas (atividade de difenolase), dando origem aos pigmentos de melanina, como a eumelanina e a feomelanina (GILLBRO; OLSSON, 2011).

O excesso de melanina é responsável pela hiperpigmentação cutânea e pelo escurecimento enzimático em alimentos, sendo a inibição da tirosinase um importante mecanismo de controle enzimático (ŞÖHRETOĞLU *et al.*, 2018). Dentre as substâncias clinicamente mais utilizadas como inibidores da enzima, encontram-se a hidroquinona, o ácido kójico e a arbutina. Entretanto, apesar desses compostos inibirem de forma efetiva a enzima, todos, em menor ou maior grau, podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis, como a dermatite de contato, eritema e despigmentação cutânea permanente (SOLIMINE *et al.*, 2016).

Atualmente, extensas investigações têm sido realizadas para a busca de inibidores da tirosinase oriundos de fontes naturais, como os extratos vegetais, devido à presença abundante de substâncias bioativas em sua composição (CHANG, 2009; ZAIDI *et al.*, 2019). Dentre as classes de metabólitos secundários descritos na literatura, os compostos fenólicos constituem-se como um dos principais grupos fitoquímicos com atividade antitirosinase comprovada, sendo considerados inibidores alternativos da enzima (ORHAN; KHAN, 2014; XUE *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2014).

Dentre os compostos polifenólicos encontrados em plantas medicinais, alguns ácidos fenólicos e flavonoides C-glicosilados, como os derivados das flavonas, flavan-3-óis e flavonóis, exibiram uma inibição significativa da tirosinase *in vitro* na presença de um substrato monofenólico e/ou difenólico, como a L-tirosina e a L-dopa, respectivamente (GAO *et al.*, 2007; SHANG *et al.*, 2018).

Em linhas gerais, o mecanismo de inibição desses compostos se deve à sua estrutura poli-hidro-xifenólica, favorecendo a quelação de metais e, conseqüentemente, interagindo com os íons Cu²⁺ no sítio ativo da enzima (ALVES *et al.*, 2019; ŞÖHRETOĞLU *et al.*, 2018). Dentre as vantagens apresentadas por essas substâncias, encontram-se uma menor toxicidade e uma melhor biodisponibilidade, sendo muito úteis em aplicações cosméticas, farmacêuticas e/ou alimentícias (ZOLGHADRI *et al.*, 2019).

Neste contexto, em virtude da carência de informações nesta área, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura, com a finalidade de identificar trabalhos que examinaram a relação entre a inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de determinadas substâncias bioativas em extratos vegetais, como o ácido clorogênico, orientina, isoorientina, rutina e epicatequina.

Material e Métodos

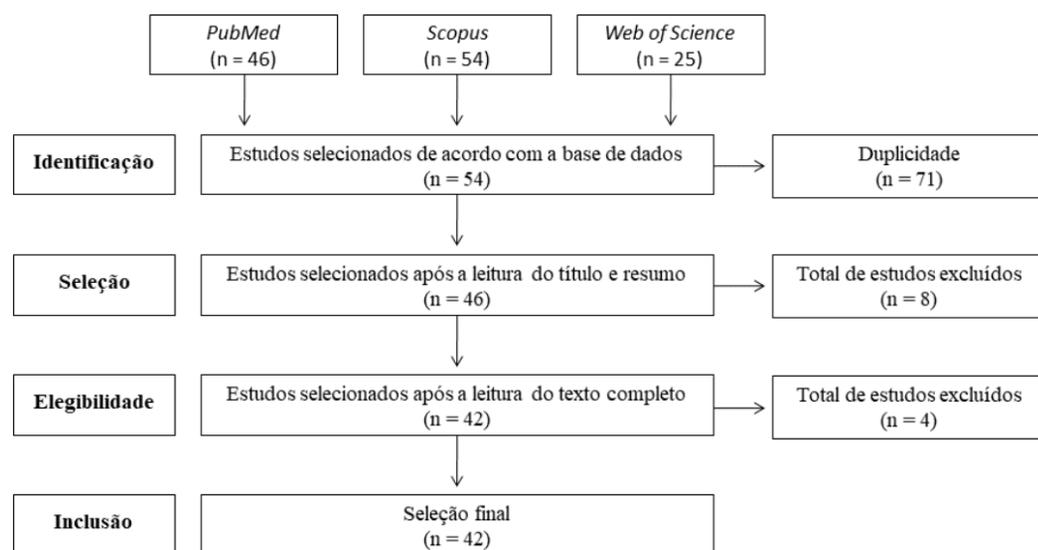
Estratégias de pesquisa

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura elaborada por meio da pesquisa de artigos científicos obtidos a partir de fontes secundárias (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; WHITTEMORE; KNAFL, 2005). Foi realizada uma busca sistemática em bancos de dados eletrônicos, incluindo *Medline* (do inglês - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), *Scopus* e *Web of Science*, com a finalidade de identificar estudos que examinaram a relação entre a inibição da tirosinase e a presença de determinadas substâncias bioativas em extratos vegetais, como o ácido clorogênico, orientina, isoorientina, rutina e epicatequina. Na estratégia de busca nas bases de dados, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: *(tyrosinase) and (inhibitor) and (chlorogenic acid or orientin or isoorientin or rutin or epicatechin) and (plant extracts)*. Os termos de busca limitaram-se a títulos e resumos. A busca restringiu-se aos estudos publicados em inglês entre 10 de agosto de 2018 e 19 de janeiro de 2023.

Seleção dos estudos

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos científicos elegíveis foram: i) estudos com extratos vegetais inibidores da tirosinase; ii) estudos que avaliaram a inibição da tirosinase por extratos vegetais contendo ácido clorogênico e/ou orientina e/ou isoorientina e/ou rutina e/ou epicatequina; iii) estudos que avaliaram a inibição da tirosinase *in vitro*. Os seguintes critérios de exclusão foram considerados: i) estudos que não identificaram a presença de ácido clorogênico e/ou orientina e/ou isoorientina e/ou rutina e/ou epicatequina nos extratos vegetais; ii) estudos de revisão. Após a leitura criteriosa do texto completo dos artigos científicos, aqueles que não apresentaram qualquer relação entre a inibição da tirosinase e a presença dessas substâncias em extratos vegetais foram excluídos (Figura 1).

Figura 1 - Seleção dos artigos com base nos critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Extração dos dados

Utilizando-se um formulário de extração de dados padronizado elaborado para este estudo, os seguintes resultados foram extraídos dos artigos científicos analisados: autores e ano de publicação; material vegetal; extrato(s) utilizado(s); substância(s) identificada(s) no extrato vegetal; e concentração inibitória da tirosinase.

Análise dos resultados

Dada a heterogeneidade dos estudos selecionados, principalmente devido às distintas metodologias utilizadas, os resultados foram analisados e sintetizados de forma descritiva, com o objetivo de possibilitar uma exposição e classificação dos dados, como forma de agrupar e organizar as informações encontradas sobre o tema central explorado nesta revisão.

Resultados e Discussão

Nas bases de dados pesquisadas, foram encontrados 125 estudos, dos quais 71 foram excluídos devido à duplicidade (Figura 1). Das 54 publicações, foram selecionados 46 artigos após a análise do título e do resumo. Após a leitura do texto completo, procedeu-se a exclusão de mais 4 publicações que não demonstraram a presença das substâncias bioativas de interesse nos extratos vegetais, como o ácido clorogênico, orientina, isoorientina, rutina e/ou epicatequina. Dessa forma, a presente revisão integrativa foi realizada fundamentada na análise de 42 publicações, conforme apresentado nos dados da Tabela 1.

Tabela 1 - Inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais.

Referência	Material vegetal	Extrato(s) utilizado(s)	Substância(s) identificada(s) no extrato vegetal	Concentração inibitória da tirosinase
Mollica et al. (2022)	Folhas e a casca do caule de <i>Alstonia boonei</i>	Extrato aquoso, em acetato de etila e metanólico	O ácido clorogênico (3-ACQ e 4-ACQ) e rutina	Inibição ativa da enzima pelo extrato em acetato de etila e metanólico (94 - 139 mg EAK/g)
Ilgün et al. (2022)	Flores, folhas e raízes secas de <i>Arctium minus</i>	Extrato metanólico e partições em diclorometano, acetato de etila e <i>n</i> -butanol	Ácido clorogênico e rutina	Inibição mais eficaz da enzima pela partição em acetato de etila a 500 µg/mL [IC ₅₀] = 93 µg/mL]
Bian et al. (2022)	Sementes secas de <i>Vernonia anthelmintica</i> (L.) Willd. (VA)	Extrato metanólico	Ácido clorogênico	Ativação da enzima pelo ácido clorogênico [EC ₅₀] = 0,42 mg/mL]
Juee (2022)	Folhas de <i>Salvia officinalis</i> L.	Extrato clorofórmico e metanólico	Ácido clorogênico e rutina	O extrato metanólico (83,06 %) apresentou maior inibição da enzima em comparação ao extrato clorofórmico (59,64 %)
Zengin et al. (2022)	Partes aéreas de <i>Malabaila lasiocarpa</i>	Extrato hexânico, em acetato de etila, em diclorometano, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico (5-ACQ), isoorientina e rutina	O extrato em diclorometano apresentou a maior atividade de inibição da enzima (73,92 mg EAK/g) e o aquoso a menor atividade (32,93 mg EAK/g)
Sadeer et al. (2022)	Folhas, raízes, galhos e frutos de <i>Bruguiera gymnorhiza</i> (L.) Lam.	Extrato aquoso	Isômeros do ácido clorogênico (3-ACQ, 4-ACQ e 5-ACQ), epicatequina e rutina	O extrato produzido a partir da maceração dos frutos foi o mais potente inibidor da enzima (147,01 mg EAK/g), seguido da decocção dos frutos (101,93 mg EAK/g)
Mahomoodally et al. (2022)	Partes aéreas de <i>Alkanna trichophylla</i> e <i>Convolvulus galaticus</i>	Extrato aquoso e metanólico	Isômeros do ácido clorogênico (3-ACQ e 5-ACQ) e rutina	Inibição significativa da enzima pelo extrato metanólico de <i>A. trichophylla</i> (26,34 mg EAK/g) e por <i>C. galaticus</i> (31,25 mg EAK/g)
Tarifam et al. (2021)	Raízes e partes aéreas de <i>Symphytum officinale</i> L. e <i>Anchusa ochroleuca</i> M. Bieb.	Extrato em diclorometano, etanólico e aquoso	Isômeros do ácido clorogênico (3-ACQ e 5-ACQ)	Ambas as espécies exibiram uma boa inibição da enzima (19,11 - 43,89 mg EAK/g)
Menbari et al. (2021)	Fruto da maçã da variedade <i>Granny Smith</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico e rutina	Efeito inibitório do extrato metanólico [CI ₅₀] = 1,21 mg/mL]
Ertas et al. (2021)	Partes aéreas, raízes e sementes de espécies do gênero <i>Gundelia</i>	Extrato hexânico e etanólico	Ácido clorogênico, epicatequina e rutina	O extrato etanólico de <i>G. colemerikensis</i> a 200 µg/mL, apresentou a maior atividade inibitória contra a tirosinase (39,50 %)



Tabela 1 - Inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais (cont.).

Chelly et al. (2021)	Flores, folhas e caules de <i>Rhanterium suaveolens</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico	O extrato metanólico das flores exibiu os efeitos inibitórios mais fortes sobre a enzima [CI ₍₅₀₎ = 61,56 µg/mL]
Kurt-Celep et al. (2021)	Partes aéreas de espécies do gênero <i>Astragalus</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico (5-ACQ), epicatequina e rutina	Inibição da enzima (54 - 67 mg EAK/g)
Sarikurkcü et al. (2021)	Partes aéreas (caule, folhas e flores) secas de <i>Campanula macrostachya</i>	Extratos em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico apresentou maior atividade de inibição da enzima [CI ₍₅₀₎ = 1,51 mg/mL]
Lobine et al. (2021)	Partes aéreas secas de <i>Toddalia asiatica</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico e rutina	O extrato metanólico (67,9 mg EAK/g) e em acetato de etila (51,2 mg EAK/g) exibiram as maiores atividades de inibição da enzima
Sinan et al. (2021)	Partes aéreas secas de <i>Cajanus cajan</i>	Extrato em acetato de etila, hexânico, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico exibiu maior atividade de inibição da enzima (55,9 mg EAK/g)
Boga et al. (2021)	Partes aéreas e raízes de <i>Hypericum empetrifolium</i>	Extrato etanólico e óleo essencial	Ácido clorogênico e rutina	Em 200 µg/mL, os extratos etanólicos foram capazes de inibir a enzima em 49,91 % (raízes) e 40,86 % (partes aéreas)
Sarikurkcü (2020)	Flores secas de <i>Anthemis chia</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico exibiu maior atividade de inibição da enzima (290,22 mg EAK/g)
Trendafilova et al. (2020a)	Flores e folhas secas de seis espécies de <i>Inula</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico (5-ACQ)	Os extratos de <i>I. bifrons</i> [CI ₍₅₀₎ = 0,123 µg/mL] e <i>I. germanica</i> [CI ₍₅₀₎ = 0,159 µg/mL] apresentaram uma maior capacidade de inibição da enzima
Etienne et al. (2020)	Partes aéreas secas de <i>Mitracarpus hirtes</i>	Extrato em diclorometano, acetato de etila, metanólico e aquoso	Rutina	O extrato metanólico exibiu maior atividade de inibição da enzima (93,39 mg EAK/g)
Ali et al. (2020)	Folhas e caules de <i>Monothecca buxifolia</i>	Extrato metanólico e clorofórmico	Epicatequina e rutina	Os extratos metanólicos das folhas e caule exibiram maior atividade de inibição da enzima, com valores de 132,90 e 140,16 mg EAK/g, respectivamente
Sarikurkcü et al. (2020a)	Partes aéreas de <i>Micromeria myrtifolia</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico exibiu maior atividade de inibição da enzima (256,54 mg EAK/g)



Tabela 1 - Inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais (cont.).

Sarikurkcü et al. (2020b)	Partes aéreas de <i>Onosma ambigens</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico apresentou maior atividade de inibição da enzima [CI ₍₅₀₎ = 2,81 mg/mL]
Sarikurkcü et al. (2020c)	Partes aéreas de <i>Onosma pulchra</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico apresentou maior atividade de inibição da enzima [CI ₍₅₀₎ = 2,47 mg/mL]
Sarikurkcü et al. (2020d)	Partes aéreas de <i>Onosma sieheana</i> e <i>Onosma stenoloba</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico	Os extratos foram capazes de inibir a enzima com valores de CI ₍₅₀₎ de 2,12 e 1,89 mg/mL para <i>O. sieheana</i> e <i>O. stenoloba</i> , respectivamente
Sarikurkcü et al. (2020e)	Partes aéreas de <i>Valeriana dioscoridis</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	O extrato metanólico apresentou maior atividade de inibição da enzima [CI ₍₅₀₎ = 2,53 mg/mL]
Trendafilova et al. (2020b)	Partes aéreas de <i>Jurinea tzarferdinandii</i> Davidov	Extrato clorofórmico e metanólico	Ácido clorogênico e rutina	Inibição da enzima pelo extrato metanólico [CI ₍₅₀₎ = 208 µg/mL]
Sinan et al. (2019)	Folhas secas de <i>Bersama abyssinica</i> e <i>Scoparia dulcis</i>	Extrato aquoso, metanólico e em acetato de etila.	Ácido clorogênico	Os extratos metanólicos de ambas as espécies foram potentes inibidores da tirosinase, com valores entre 148,94 e 144,73 mg EAK/g
Ersoy et al. (2019)	Partes aéreas de espécies do gênero <i>Hypericum</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico e rutina	Extrato metanólico de <i>H. calycinum</i> apresentou maior inibição (54,30 %) do que o extrato metanólico de <i>H. perforatum</i> (48,22 %) e de <i>H. confertum</i> (40,92 %)
Fernández-Poyatos et al. (2019)	Folhas de <i>Berberis thunbergii</i>	Extrato metanólico e aquoso	Ácido clorogênico e rutina	Extrato metanólico apresentou maior inibição da enzima (33 mg EAK/g) em comparação ao extrato aquoso (29,8 mg EAK/g)
Kirkan (2019)	Partes aéreas de <i>Stachys cretica</i> subsp. <i>vacillans</i>	Extrato metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	Extrato metanólico [314,04 mg EAK/g e CI ₍₅₀₎ = 1,14 mg/mL] teve maior inibição do que o extrato aquoso [149,69 mg EAK/g e CI ₍₅₀₎ = 2,40 mg/mL].
Oh et al. (2019)	Frutos secos de <i>Cudrania tricuspidata</i>	Extrato etanólico	Ácido clorogênico	Extrato etanólico a 80 % apresentou a maior inibição da enzima (68,3 %)
Zengin et al. (2019)	Partes aéreas de quatro espécies do gênero <i>Bunium</i>	Extrato metanólico	Isômeros do ácido clorogênico (3-ACQ, 4-ACQ e 5-ACQ), rutina, orientina e isoorientina	O extrato metanólico da espécie <i>B. brachyactis</i> (138,96 mg EAK/g) apresentou a maior atividade inibitória da enzima

**Tabela 1** - Inibição da tirosinase *in vitro* e a presença de substâncias bioativas em extratos vegetais (cont.).

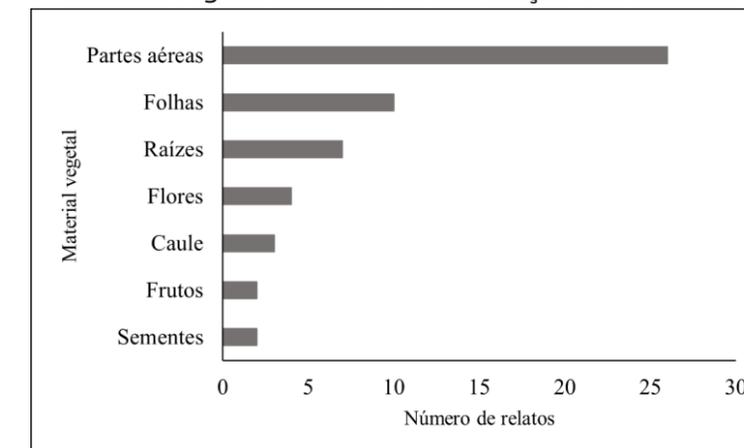
Tomczyk et al. (2019)	Partes aéreas de <i>Ziziphora taurica</i> subsp. <i>taurica</i> (Lamiaceae)	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	Extrato em acetato de etila apresentou maior atividade de inibição da enzima [262,76 mg EAK/g e $CI_{(50)} = 1,37$ mg/mL]
Benabderahim et al. (2019)	Partes aéreas de <i>Datura innoxia</i> Mill. (Solanaceae) e <i>Dipsacus laciniatus</i> L. (Dipsacaceae)	Extrato metanólico	Ácido clorogênico e epicatequina	Extrato metanólico de <i>D. innoxia</i> apresentou maior atividade de inibição da enzima [$CI_{(50)} = 1,02$ mg/mL] do que <i>D. laciniatus</i> [$CI_{(50)} = 1,21$ mg/mL]
Ojo et al. (2019)	Folhas frescas de <i>Spondias mombim</i> L.	Extrato metanólico e fração em acetato de etila	Ácido clorogênico	Fração em acetato de etila apresentou uma boa inibição da enzima [$CI_{(50)} = 26,56$ µg/mL]
Uysal et al. (2018)	Partes aéreas de <i>Heracleum sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico e rutina	Somente o extrato aquoso inibiu significativamente a enzima (17,05 mg EAK/g)
Zengin et al. (2018a)	Partes aéreas de <i>Salvia modesta</i> e <i>Thymus argaeus</i>	Extrato em diclorometano, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	Extrato metanólico de <i>S. modesta</i> (125,50 mg EAK/g) e <i>T. argaeus</i> (121,52 mg EAK/g) apresentaram a maior inibição da enzima
Zengin et al. (2018b)	Partes aéreas e raízes de <i>Scrophularia lucida</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico	Extrato metanólico das partes aéreas (134,18 mg EAK/g) e da raiz (138,29 mg EAK/g) foram os que apresentaram a maior inibição da enzima
Kırkan et al. (2018)	Partes aéreas de <i>Onosma tauricum</i> var. <i>tauricum</i>	Extrato em acetato de etila, metanólico e aquoso	Ácido clorogênico e rutina	Extrato aquoso [$CI_{(50)} = 2,22$ mg/mL] apresentou a melhor atividade inibitória da enzima
Pereira et al. (2018)	Raízes e partes aéreas de <i>Artemisia campestris</i> L. subsp. <i>Arcang marítimo</i>	Extrato aquoso e hidroetanólico	Ácido clorogênico e rutina	Todos os extratos foram ativos na inibição da enzima, principalmente a infusão das partes aéreas [$CI_{(50)} = 4,13$ mg/mL]
Mollica et al. (2018)	Partes aéreas de <i>Cavolo nero</i> e <i>Broccolo fiolaro</i>	Extrato metanólico	Ácido clorogênico e epicatequina	Ambas as espécies, <i>B. fiolaro</i> (11,90 mg EAK/g) e <i>C. nero</i> (11,93 mg EAK/g) apresentaram inibição da enzima
Zengin et al. (2018c)	Partes aéreas de <i>Ferula halophila</i>	Extrato em acetona, clorofórmio e metanólico	Ácido clorogênico	Extrato metanólico (137,63 mg EAK/g) e extrato em acetona (133,43 mg EAK/g) apresentaram potente ação inibitória contra a enzima

Legenda: $CI_{(50)}$ - Concentração inibitória média; EAK - Equivalentes em ácido kójico.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Material vegetal

Conforme demonstrado na Figura 2, o material vegetal mais utilizado na elaboração dos extratos vegetais foram as partes aéreas (n = 26), seguido das folhas (n = 10), raízes (n = 7), flores (n = 4), caule (n = 3), frutos (n = 2) e sementes (n = 2). ▶

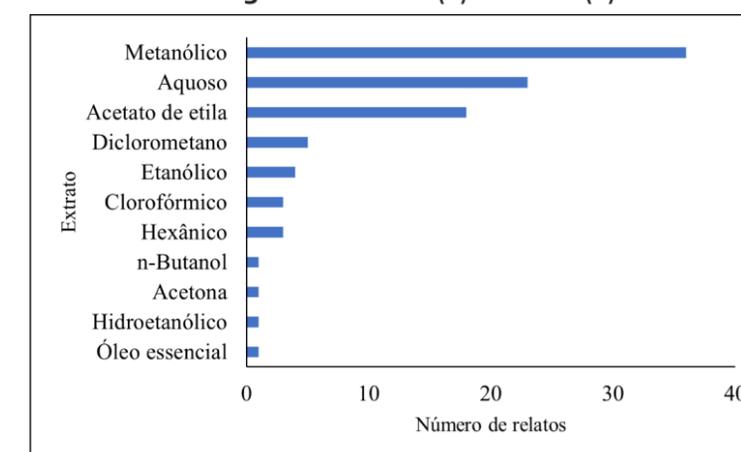
**Figura 2** - Material vegetal utilizado na elaboração dos extratos vegetais.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Esse fato pode ser justificado pela maior predominância de constituintes bioativos, como os metabólitos secundários, nas partes aéreas dessas espécies, que englobam o caule, as folhas e as flores. Ademais, normalmente, as partes aéreas apresentam uma alta abundância e facilidade de coleta, sendo uma prática mais sustentável do que a coleta de outras partes da planta, como as raízes, por exemplo (AUMEERUDDY; MAHOMOODALLY, 2021).

Extrato(s) utilizado(s)

Distintos solventes foram utilizados na extração do material vegetal, conforme demonstrado na Tabela 1, sendo produzidos os seguintes extratos vegetais: metanólico (n = 36), aquoso (n = 23), acetato de etila (n = 18), diclorometano (n = 5), etanólico (n = 4), clorofórmico (n = 3), hexânico (n = 3), n-butanol (n = 1), acetona (n = 1), hidroetanólico (n = 1) e óleo essencial (n = 1) (Figura 3).

Figura 3 - Extrato(s) utilizado(s).

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

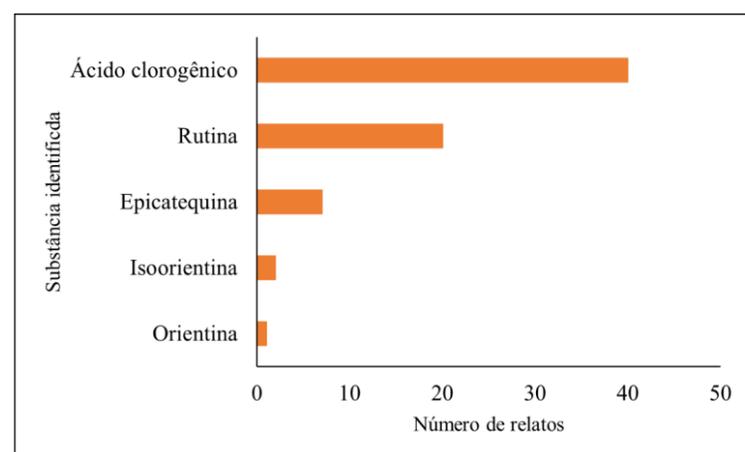
O solvente utilizado no processo extrativo depende do que se pretende extrair da planta (MIGLIATO *et al.*, 2011). Para compostos polares ou moderadamente polares, como é o caso dos fenóis e flavonoides, utiliza-se solventes polares, como o etanol, metanol, n-butanol, água e combinações entre esses solventes (MARTINS; LOPES; ANDRADE, 2013). Dessa forma, de acordo com a Tabela 1 e a Figura 3, o extrato metanólico e aquoso foram os mais relatados, provavelmente devido a uma maior

concentração desses metabólitos secundários, como os isômeros do ácido clorogênico e os flavonoides C-glicosilados, comprovadamente utilizados como inibidores da tirosinase (EL-NASHAR *et al.*, 2021; FAN *et al.*, 2019).

Substância(s) identificada(s) no extrato vegetal

Como objetivo do presente estudo, a identificação de determinadas substâncias bioativas em extratos vegetais foi analisada, com a finalidade de identificar a relação entre elas e a inibição da tirosinase *in vitro*. De acordo com a Tabela 1, as substâncias mais relatadas nos estudos foram o ácido clorogênico (n = 40) e a rutina (n = 20), seguidas da epicatequina (n = 7), isoorientina (n = 2) e orientina (n = 1) (Figura 4).

Figura 4 - Substâncias identificadas nos extratos vegetais.



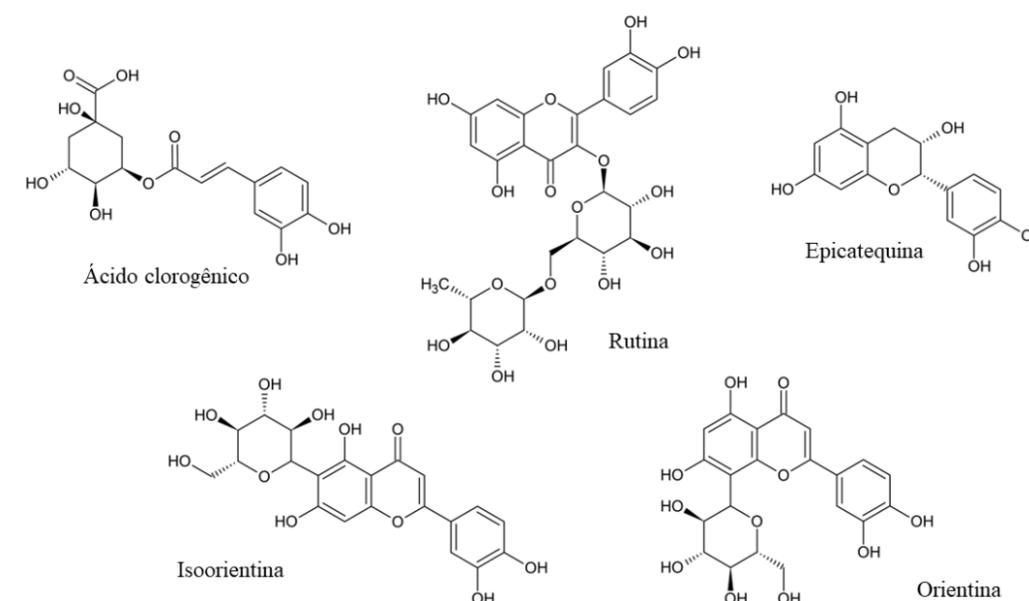
Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Ácido clorogênico

O ácido clorogênico (Figura 5) foi o composto mais relatado em todos os estudos analisados, provavelmente devido à sua abundância em várias espécies vegetais, sendo um termo genérico para designar substâncias derivadas do ácido cafeico. Segundo Maria e Moreira (2004), esse ácido fenólico pertence a uma família de ésteres formados pela esterificação de um ou mais derivados do ácido *trans*-cinâmico, representado pelos seguintes isômeros: ácido 3-*O*-cafeoilquínico (3-ACQ), ácido 4-*O*-cafeoilquínico (4-ACQ) e ácido 5-*O*-cafeoilquínico (5-ACQ).

Por ser um composto biologicamente ativo, são descritas na literatura diversas propriedades farmacológicas, dentre as quais destacam-se uma elevada atividade antioxidante e uma moderada inibição da tirosinase (LI *et al.*, 2014; OH *et al.*, 2019). Segundo Thibane *et al.* (2022), o ácido clorogênico e seus isômeros são capazes de promover uma inibição competitiva da tirosinase pela ligação aos resíduos de aminoácidos no seu sítio ativo. O composto é capaz ainda de suprimir a melanogênese em células da linhagem B16F10 de melanoma de murino, incubadas com 8-metoxi-psoraleno (8-MOP), assim como os derivados do ácido clorogênico, em células estimuladas pelo hormônio estimulante de alfa-melanócitos (α -MSH) (JO *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2014; YUDANTARA *et al.*, 2022).

Figura 5 - Estrutura química das substâncias identificadas nos extratos vegetais.

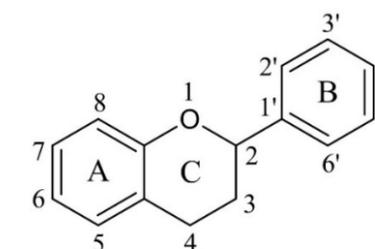


Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Rutina

A rutina, também denominada de quercetina-3-*O*-rutinosídeo, pertence à classe dos flavonoides (Figura 6), sendo classificada como um flavonol. Apresenta uma glicosilação no carbono 3 do anel pirano por um dissacarídeo, formado pela glicose e ramnose (GALL *et al.*, 2003). Grande parte dos efeitos biológicos da rutina se deve à sua elevada atividade antioxidante, ao favorecer o sequestro e neutralização de radicais livres (ÖZTÜRK *et al.*, 2023). Além disso, também está associada a essa substância, uma ação anti-inflamatória, no que concerne o tratamento de doenças vasculares inflamatórias graves (YOO *et al.*, 2013).

Figura 6 - Núcleo fundamental dos flavonoides.



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Segundo Si *et al.* (2012), ensaios de cinética enzimática comprovaram ainda o seu potencial despigmentante, ao inibir de forma competitiva a tirosinase. Sugere-se que essa ação possa estar atrelada a presença de grupos hidroxila na estrutura da rutina (Figura 5), bloqueando a oxidação da L-Dopa por ligação à enzima. Ademais, estudos *in silico*, como o *docking* e a dinâmica molecular, têm demonstrado que a rutina interage com os resíduos de His e com os íons Cu^{2+} localizados no sítio ativo da tirosinase, apresentando uma forte afinidade de ligação com a enzima.



Epicatequina

A epicatequina, terceira substância mais relatada nos estudos, é um monômero classificada como um flavan-3-ol. De forma geral, os flavan-3-óis diferenciam-se dos demais flavonoides pela ausência da ligação dupla entre os carbonos 2 e 3 do anel "C" e também pela inexistência de uma carbonila no carbono 4 do núcleo flavânico (Figura 5). Além disso, a hidroxilação no carbono 3 do anel "C", proporciona dois centros quirais e, conseqüentemente, viabiliza a formação de quatro possíveis diastereoisômeros, sendo a (+)-catequina e a (-)-epicatequina, os mais abundantes (HASKELL-RAM-SAY; SCHMITT; ACTIS-GORETTA, 2018). Com comprovada atividade antioxidante, a epicatequina, também pode fornecer proteção contra doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos (JUG; NAUMOSKA; VOVIK, 2021).

Em relação ao potencial antitirosinase, Yin *et al.* (2022) realizou um estudo para verificar os mecanismos de inibição de quatro polifenóis vegetais. Dentre os compostos analisados, a epicatequina apresentou capacidade inibitória da enzima dependente da concentração. Resultados de cinética enzimática revelaram o potencial da substância em inibir a enzima de forma reversível e de forma competitiva. Por fim, por meio de análises cromatográficas e espectroscópicas, foi constatada uma maior capacidade do composto em diminuir os produtos de oxidação da tirosinase.

Orientina e isoorientina

Segundo Thangaraj e Vaiyapuri (2017), os isômeros orientina e isoorientina são flavonoides C-glicosilados, pertencentes à subclasse das flavonas, com diferenciação associada a posição do resíduo β -D-glucosil no anel "A", sendo que na orientina a substituição corresponde ao carbono 8 (luteolina-8-C-glicosídeo) e na isoorientina ao carbono 6 (luteolina-6-C-glicosídeo), conforme demonstrado na Figura 5. A sua aglicona é denominada de luteolina. Tais substâncias possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias bem descritas na literatura (ANILKUMAR *et al.*, 2017; LAM *et al.*, 2016).

Cabe ressaltar que não foram encontrados relatos na literatura sobre a inibição da enzima pelos isômeros. Esses dados corroboram com o presente estudo, visto que a isoorientina e a orientina foram os compostos menos relatados em todos os trabalhos analisados. Entretanto, estudos com a luteolina revelaram uma capacidade intermediária na inibição da tirosinase (FAN *et al.*, 2019).

Concentração inibitória da tirosinase

Conforme demonstrado na Tabela 1, a inibição da tirosinase por extratos vegetais foi investigada em todos os estudos analisados, com enfoque na sua relação com a presença de determinadas substâncias bioativas, como o ácido clorogênico, orientina, isoorientina, rutina e epicatequina.

Sendo assim, verificou-se que no trabalho de Mollica *et al.* (2022), os extratos em acetato de etila e metanólico foram considerados inibidores ativos da enzima, ao passo que os extratos em acetato de etila apresentaram menor ação inibitória em comparação com os extratos metanólicos. Em ambos os extratos foram identificados isômeros do ácido clorogênico (3-ACQ e 4-ACQ) e rutina, entretanto, os extratos em acetato de etila apresentaram um menor percentual de extração dos compostos fenólicos, sugerindo que o metanol foi mais eficiente na extração de substâncias inibidoras da tirosinase.

Etienne *et al.* (2020) investigou as partes aéreas secas de *M. hirtes* e descobriu que o extrato metanólico exibiu uma maior atividade de inibição da enzima. Segundo os autores, vários estudos demonstram que extratos metanólicos possuem uma atividade antitirosinase mais potente em comparação aos demais extratos (SADEER *et al.*, 2020). Sendo assim, os autores concluíram que o metanol é capaz de extrair compostos inibidores da tirosinase, como a rutina (0,076 mg/g).

Resultado semelhante foi encontrado por Juee (2022), ao analisar o extrato metanólico das folhas de *S. officinalis* que apresentou maior inibição da enzima em comparação ao extrato clorofórmico. Em ambos os extratos foi identificado o ácido clorogênico, entretanto, o extrato metanólico apresentou uma quantidade superior do analito (301 μ g/g), em comparação ao extrato clorofórmico (0,67 μ g/g). Segundo os autores, os compostos fenólicos são capazes de inibir a atividade da tiro-



sinase por meio da competição com o substrato da enzima no seu sítio ativo, visto que possuem propriedades estruturais análogas ao aminoácido L-Tirosina.

De acordo com a Tabela 1, Ilgün *et al.* (2022) demonstrou que a partição em acetato de etila das folhas de *A. minus* foi a mais eficaz na inibição da tirosinase a 500 μ g/mL, em comparação com os demais extratos da referida espécie. Paralelamente, essa mesma fração foi a que apresentou as maiores quantidades de ácido clorogênico (8,85 %) e rutina (8,35 %), assim como a de compostos fenólicos totais e flavonoides, evidenciando o efeito positivo da presença desses compostos na inibição da enzima.

Em contrapartida, Zengin *et al.* (2022) demonstrou que o extrato em diclorometano das partes aéreas de *M. lasiocarpa* apresentou a maior atividade de inibição da tirosinase, enquanto o aquoso a menor atividade. Um dos isômeros do ácido clorogênico, o 5-ACQ, foi identificado apenas no extrato em diclorometano, enquanto a isoorientina apenas no extrato aquoso. Já a rutina, foi identificada em ambos os extratos. Os autores concluíram que, embora o extrato em diclorometano não tenha apresentado as maiores concentrações de compostos fenólicos e flavonoides, a presença de determinadas substâncias, como o ácido clorogênico, poderiam contribuir para uma inibição mais eficaz da enzima do que aquela apresentada pelo extrato aquoso.

Sadeer *et al.* (2022) ao avaliar as folhas, raízes, galhos e frutos de *B. gymnorhiza*, atestou que o extrato produzido a partir da maceração dos frutos foi o mais potente inibidor da enzima, seguido da decocção (Tabela 1). Em ambos os extratos foram identificados isômeros do ácido clorogênico, epicatequina e rutina, com exceção do isômero 3-ACQ, detectado apenas na decocção.

No trabalho de Mahomoodally *et al.* (2022) com as partes aéreas de *A. trichophylla* e *C. galaticus*, foi constatada uma inibição significativa da enzima por seus respectivos extratos metanólicos. Os autores correlacionaram o efeito antitirosinase nos extratos vegetais com a presença de altas concentrações de rutina, visto que a substância interage com os íons Cu^{2+} e com os resíduos de aminoácidos no sítio ativo da enzima, promovendo o bloqueio na síntese de melanina (UYSAL *et al.*, 2018). Além disso, também foram identificados nos extratos metanólicos de ambas as espécies, os isômeros do ácido clorogênico, como o 3-ACQ e o 5-ACQ.

Assim como no estudo de Menbari *et al.* (2021) que demonstrou que o extrato metanólico da maçã *Granny Smith* (100 mg/mL) foi capaz de inibir em 55 % a atividade da tirosinase. Os autores identificaram a presença de ácido clorogênico (1,42 μ g/mg) e rutina (0,27 μ g/mg) no material vegetal, correlacionando o efeito inibidor da enzima à presença desses compostos fenólicos no extrato metanólico.

A existência desses compostos também foi relatada por Chelly *et al.* (2021) que avaliou as flores, folhas e caules de *R. suaveolens* e comprovou que o extrato metanólico das flores exibiu os efeitos inibitórios mais fortes sobre a enzima (Tabela 1). Os autores concluíram que derivados dos ácidos hidroxicinâmicos, como o ácido clorogênico, e flavonoides, como aqueles pertencentes ao grupo dos flavonóis, são substâncias antimelanogênicas naturais capazes de inibir a tirosinase.

No trabalho de Kurt-Celep *et al.* (2021), investigou-se as partes aéreas de espécies do gênero *Astragalus* e ficou comprovado que todos os extratos foram capazes de inibir a enzima. A atividade antitirosinase dos extratos de *A. hirsutus* pode estar relacionada a mais de um composto, como o ácido clorogênico, a exemplo do isômero 5-ACQ, e demais derivados do ácido cafeico. Cabe ressaltar que a epicatequina foi detectada apenas nos extratos da espécie *A. campylosema*, enquanto a rutina foi detectada em ambas as espécies, assim como o ácido clorogênico.

Sarikurkcu *et al.* (2021) analisou as partes aéreas secas de *C. macrostachya* e identificou que o extrato metanólico apresentou a maior atividade de inibição da enzima. Os autores concluíram que os flavonoides estavam altamente correlacionados com a atividade inibidora da tirosinase pelos extratos. Além disso, outros compostos como o ácido clorogênico também contribuíam para a inibição da enzima. Cabe ressaltar que o extrato metanólico apresentou a maior quantidade de ácido clorogênico (6559,59 μ g/mg), seguido do extrato em acetato de etila (211,48 μ g/mg) e aquoso (83,04 μ g/mg).

Resultado semelhante foi encontrado por Lobine *et al.* (2021) que avaliou as partes aéreas secas



de *T. asiatica* e verificou que dentre todos os extratos testados, o metanólico e o extrato em acetato de etila exibiram a maior atividade de inibição da enzima. O ácido clorogênico foi detectado em ambos os extratos, com valores de 1,83 mg/g no extrato metanólico e 0,13 mg/g no extrato em acetato de etila. Já a rutina foi detectada apenas no extrato metanólico (0,07 mg/g).

Sinan *et al.* (2021) avaliou as partes aéreas secas de *C. cajan* em diferentes extratos vegetais, concluindo que o extrato metanólico exibiu maior atividade de inibição da tirosinase. Os autores evidenciaram que esse resultado está atribuído a presença de um alto conteúdo de compostos fenólicos no extrato metanólico, assim como outros estudos atribuíram o potencial inibitório dos extratos vegetais ao seu perfil fenólico (ZOLGHADRI *et al.*, 2019).

Conforme demonstrado na Tabela 1, Sarikurkcü (2020) investigou as flores secas de *A. chia* e constatou que o extrato metanólico exibiu a maior atividade de inibição da enzima. O extrato metanólico apresentou o maior conteúdo de compostos fenólicos e flavonoides totais, bem como em relação ao teor de ácido clorogênico (13317,73 µg/g), em comparação com o extrato aquoso (11365,81 µg/g) e em acetato de etila (241,98 µg/g). Os autores concluíram que esse efeito poderia ter relação com a presença do referido composto, visto que em um trabalho com outras espécies do gênero, também foi atribuída a inibição da tirosinase ao ácido clorogênico (ERSOY *et al.*, 2019).

Ali *et al.* (2020) analisou as folhas e caules de *M. buxifolia*, constatando que os extratos metanólicos exibiram a maior atividade de inibição da enzima. A epicatequina foi detectada em todos os extratos, com um teor de 0,59 µg/mg para o extrato metanólico das folhas e de 1,29 µg/mg para o extrato metanólico dos caules. A rutina também foi identificada em todos os extratos, com valores de 0,74 µg/mg para o extrato metanólico das folhas e de 0,45 µg/mg para o extrato metanólico dos caules.

Resultado similar foi encontrado por Sarikurkcü *et al.* (2020a) ao investigar as partes aéreas de *M. myrtifolia*. Os autores concluíram que o extrato metanólico exibiu a maior atividade de inibição da enzima. Esse resultado está de acordo com outros trabalhos que demonstraram que o extrato metanólico apresentou uma atividade inibitória da tirosinase mais alta do que o extrato aquoso e em acetato de etila (ALAM *et al.*, 2012; FAN *et al.*, 2017). Além disso, os autores constataram que esse efeito poderia estar atrelado ao conteúdo total de compostos fenólicos e flavonoides, além da presença de derivados do ácido cafeico, como o ácido clorogênico.

Ersoy *et al.* (2019) avaliou as partes aéreas de três espécies do gênero *Hypericum*. Os autores constataram que o extrato metanólico de *H. calycinum* apresentou maior inibição da tirosinase do que o extrato metanólico de *H. perforatum* e de *H. confertum*. Análises cromatográficas demonstraram que o teor de ácido clorogênico foi muito maior em *H. calycinum* (2595,15 µg/g) do que em *H. perforatum* (871,69 µg/g) e de *H. confertum* (905,09 µg/g). Da mesma forma, a rutina apresentou maiores valores no extrato metanólico de *H. calycinum* (212,61 µg/g), ao ser comparado com o extrato de *H. perforatum* (48,70 µg/g) e de *H. confertum* (45,81 µg/g).

No trabalho de Fernández-Poyatos *et al.* (2019), constatou-se que o extrato metanólico das folhas de *B. thunbergii* apresentou maior inibição da enzima em comparação ao extrato aquoso. Os autores atribuíram o efeito observado à presença de compostos fenólicos, especialmente o ácido clorogênico, além dos flavonoides, como a quercetina e a rutina. No extrato metanólico foram quantificados 101,3 mg/g de ácido clorogênico, ao passo que no extrato aquoso esse valor foi de 90,1 mg/g. Em relação à rutina, o extrato metanólico apresentou um valor de 6,0 mg/g, enquanto o extrato aquoso de 4,2 mg/g.

Oh *et al.* (2019) ao avaliar os frutos secos de *C. tricuspidata* demonstrou que o extrato etanólico a 80 % apresentou a maior inibição da enzima. Segundo os autores, esse efeito está atrelado ao ácido clorogênico, sendo este considerado um biomarcador e principal componente do fruto de *C. tricuspidata*. No presente estudo, o extrato etanólico a 80 % apresentou o maior teor de ácido clorogênico. Assim como Tomczyk *et al.* (2019) que avaliou as partes aéreas de *Z. taurica* e demonstrou que o extrato em acetato de etila apresentou maior atividade de inibição da enzima, devido a uma maior quantidade de compostos fenólicos e flavonoides totais.

Kirkan *et al.* (2018) analisou as partes aéreas de *O. tauricum* e constatou que o extrato aquoso



apresentou a melhor atividade inibitória da enzima. Os autores demonstraram uma correlação estatística entre a dosagem de compostos fenólicos e flavonoides totais, além da presença de ácidos fenólicos e os seus derivados com a inibição da tirosinase. Esse dado também foi comprovado por Zengin *et al.* (2018c) que analisou as partes aéreas de *F. halophila*, verificando que o extrato metanólico e em acetona apresentaram uma potente ação inibitória contra a enzima. Em ambos os extratos, o ácido clorogênico foi identificado.

Conclusão

Conclui-se que o extrato metanólico das partes aéreas configura-se como o ponto de partida para a obtenção de compostos inibidores da tirosinase. Dentre as substâncias mais relatadas como inibidoras da enzima, encontram-se o ácido clorogênico, representante dos ácidos fenólicos, seguido da rutina, pertencente à classe dos flavonoides C-glicosilados.

Em todos os trabalhos avaliados, a capacidade de inibição da tirosinase foi atribuída a um efeito sinérgico provocado por mais de um composto, ao invés da ação isolada de apenas uma substância. De forma geral, quanto maior a quantidade dos compostos bioativos no extrato vegetal, bem como uma maior dosagem de compostos fenólicos e flavonoides totais, maior será a inibição da enzima.

Dessa forma, a partir dos resultados encontrados, amplia-se os horizontes sobre a presença de determinadas substâncias bioativas e a compreensão da capacidade de inibição da tirosinase por extratos vegetais. Cabe ressaltar que nenhum dos compostos foi analisado de forma individual, no que concerne a inibição da enzima, sendo necessários novos estudos para corroborar os resultados relatados na presente revisão. Como perspectiva futura, considera-se a realização de uma nova revisão integrativa da literatura, compreendendo o papel de cada uma das substâncias de forma individual, no que concerne a inibição da tirosinase.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e ao Laboratório de Produtos Naturais Bioativos (LPNB) do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFJF.

Referências

ALAM, N.; YOON, K. N.; LEE, J. S.; CHO, H. J.; LEE, T. S. Consequence of the antioxidant activities and tyrosinase inhibitory effects of various extracts from the fruiting bodies of *Pleurotus ferulae*. **Saudi Journal Of Biological Sciences**, v. 19, n. 1, p. 111-118, jan. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2011.11.004>. Acesso em: 12 de setembro de 2023.

AGARWAL, P.; SINGH, M.; SINGH, J.; SINGH, R.P. Microbial tyrosinases: a novel enzyme, structural features, and applications. **Applied Microbiology And Bioengineering**, p. 3-19, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815407-6.00001-0>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

ALVES, G. A. D.; SOUZA, R. O.; ROGEZ, H. L. G.; MASAKI, H.; FONSECA, M. J. V. *Cecropia obtusa* extract and chlorogenic acid exhibit anti aging effect in human fibroblasts and keratinocytes cells exposed to UV radiation. **Plos One**, v. 14, n. 5, e0216501, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0216501>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

ALI, J. S.; SALEEM, H.; MANNAN, A.; ZENGIN, G.; MAHOMOODALLY, M. F.; LOCATELLI, M.; ABIDIN, S. A. Z.; AHMED, N.; ZIA, M. Metabolic fingerprinting, antioxidant characterization, and enzyme-inhibitory response of *Monothecha buxifolia* (Falc.) A. DC. extracts. **Bmc Complementary Medicine And Therapies**, v. 20, n. 1, p. 313, 16 out. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-020-03093-1>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.



ANILKUMAR, K.; REDDY, G. V.; AZAD, R.; YARLA, N. S.; DHARMAPURI, G.; SRIVASTAVA, A.; KAMAL, M. A.; PALLU, R. Evaluation of Anti-Inflammatory Properties of Isoorientin Isolated from Tubers of *Pueraria tuberosa*. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, v.2017, p.1-10, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/5498054>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

AUMEERUDDY, Muhammad Zakariyyah; MAHOMOODALLY, Mohamad Fawzi. Traditional herbal medicines used in obesity management: a systematic review of ethnomedicinal surveys. **Journal Of Herbal Medicine**, v. 28, 100435, ago. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hermed.2021.100435>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

BENABDERRAHIM, M.A.; SARIKURKCU, C.; ELFALLEH, W.; OZER, M. S. *Datura innoxia* and *Dipsacus laciniatus*: Biological activity and phenolic composition. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 19, 101163, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101163>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

BIAN, G. L.; WANG, D. M.; CHENG, X. J.; LI, D. Q. Rapid screening of natural-origin tyrosinase regulators from *Vernonia anthelmintica* (L.) Willd. by offline two-dimensional liquid chromatography coupled with mass spectrometry. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 219, 114978, set. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114978>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

BOGA, M.; ERSOY, E.; OZKAN, E. E.; CINAR, E.; KARA, E. M.; CANTURK, Y. Y.; ZENGIN, G. Volatile and phenolic profiling of a traditional medicinal plant, *Hypericum empetrifolium* with *in vitro* biological activities. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 272, 113933, maio 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2021.113933>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

CHANG, T. An updated review of tyrosinase inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 10, n. 6, p. 2440-2475, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms10062440>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

CHELLY, S.; CHELLY, M.; OCCHIUTO, C.; CIMINO, F.; CRISTANI, M.; SAIJA, A.; MOLONIA, M. S.; RUBERTO, G.; D'ANGELO, V.; GERMANÒ, M. P. Evaluation of Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-tyrosinase Potential of Extracts from Different Aerial Parts of *Rhanterium suaveolens* from Tunisia. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 8, e2100316, 22 jun. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202100316>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

EL-NASHAR, H. A. S.; EL-DIN, M. I. G.; HRITCU, L.; ELDAHSHAN, O. A. Insights on the Inhibitory Power of Flavonoids on Tyrosinase Activity: a survey from 2016 to 2021. **Molecules**, v. 26, n. 24, p. 7546, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26247546>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

ERSOY, E.; OZKAN, E. E.; BOGA, M.; YILMAZ, M. A.; MAT, A. Anti-aging potential and anti-tyrosinase activity of three *Hypericum* species with focus on phytochemical composition by LC-MS/MS. **Industrial Crops and Products**, v. 141, 111735, 1 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111735>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

ERTAS, A.; FIRAT, M.; YENER, I.; AKDENIZ, M.; YIGITKAN, S.; BAKIR, D.; ÇAKIR, C.; YILMAZ, M. A.; OZTURK, M.; KOLAK, U. Phytochemical Fingerprints and Bioactivities of Ripe Disseminules (Fruit-Seeds) of Seventeen *Gundelia* (Kenger-Kereng Dikeni) Species from Anatolia with Chemometric Approach. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 8, e2100207, 22 jun. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202100207>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

ETIENNE, O. K.; DALL'ACQUA, S.; SINAN, K. I.; FERRARESE, I.; SUT, S.; SADEER, N. B.; MAHOMOO-



DALLY, M. F.; AIK, G.; ZENGIN, G. Chemical characterization, antioxidant and enzyme inhibitory effects of *Mitracarpus hirtus* extracts. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 194, p. 113799, fev. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113799>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

FAN, M.; DING, H.; ZHANG, G.; HU, X.; GONG, D. Relationships of dietary flavonoid structure with its tyrosinase inhibitory activity and affinity. **Lwt**, v. 107, p. 25-34, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2019.02.076>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

FERNANDÉZ-POYATOS, M. D. P.; RUIZ-MEDINA, A.; ZENGIN, G.; LLORENT-MARTÍNEZ, E. J. Phenolic Characterization, Antioxidant Activity, and Enzyme Inhibitory Properties of *Berberis thunbergii* DC. Leaves: A Valuable Source of Phenolic Acids. **Molecules**, v. 24, n. 22, 4171, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24224171>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

GALL, G. L.; DUPONT, M. S.; MELLON, F. A.; DAVIS, A. L.; COLLINS, G. J.; VERHOEYEN, M. E.; COLQUHOUN, I. J. Characterization and Content of Flavonoid Glycosides in Genetically Modified Tomato (*Lycopersicon esculentum*) Fruits. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 51, n. 9, p. 2438-2446, 1 abr. 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/jf025995e>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

GAO, H.; NISHIDA, J.; SAITO, S.; KAWABATA, J. Inhibitory effects of 5,6,7-trihydroxyflavones on tyrosinase. **Molecules**, v. 12, n. 1, p. 86-97, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/12010086>. Acesso em: 26 de julho de 2023.

GILLBRO, J. M.; OLSSON, M. J. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents - existing and new approaches. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 33, n. 3, p. 210-221, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2010.00616.x>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

HASKELL-RAMSAY, C.; SCHMITT, J.; ACTIS-GORETTA, L. The Impact of Epicatechin on Human Cognition: the role of cerebral blood flow. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 986, 27 jul. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10080986>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

İLGÜN, S.; KARATOPRAK, G. Ş.; POLAT, D. Ç.; ŞAFAK, E. K.; YİLDİZ, G.; AKKOL, E. K.; SOBARZO-SÁNCHEZ, E. Phytochemical Composition and Biological Activities of *Arctium minus* (Hill) Bernh.: a potential candidate as antioxidant, enzyme inhibitor, and cytotoxic agent. **Antioxidants**, v. 11, n. 10, p. 1852, 20 set. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11101852>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

JO, H.; ZHOU, Y.; VIJI, M.; CHOI, M.; LIM, J. Y.; SIM, J.; RHEE, J.; KIM, Y.; SEO, S.-Y.; KIM, W.-J. Synthesis, biological evaluation, and metabolic stability of chlorogenic acid derivatives possessing thiazole as potent inhibitors of α -MSH-stimulated melanogenesis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 21, p. 4854-4857, nov. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.044>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

JUEE, L. Y.M. Phytochemical characterization and mushroom tyrosinase inhibition of different extracts from *Salvia officinalis* L. leaves. **Journal Of Pharmacy & Pharmacognosy Research**, v. 10, n. 4, p. 605-615, 1 jul. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.56499/jppres22.1343.10.4.605>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

JUG, U.; NAUMOSKA, K.; VOVIK, I. (-)-Epicatechin - An Important Contributor to the Antioxidant Activity of Japanese Knotweed Rhizome Bark Extract as Determined by Antioxidant Activity-Guided



Fractionation. **Antioxidants**, v. 10, n. 1, p. 133, 18 jan. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox10010133>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

KIRKAN, B.; SARIKURKCU, C.; OZER, M. S.; CENGİZ, M.; ATILGAN, N.; CEYLAN, O.; TEPE, B. Phenolic profile, antioxidant and enzyme inhibitory potential of *Onosma tauricum* var. *tauricum*. **Industrial Crops and Products**, v. 125, p. 549-555, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.09.043>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

KIRKAN, B. Antioxidant potential, enzyme inhibition activity, and phenolic profile of extracts from *Stachys cretica* subsp. *vacillans*. **Industrial Crops and Products**, v. 140, 111639, 15 nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111639>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

KURT-CELEP, İ.; ZENGİN, G.; SINAN, K. I.; AK, G.; ELBASAN, F.; YİLDİZTUGAY, E.; MAGGI, F.; CAPRIOLI, G.; ANGELONI, S.; SHARMEEN, J. B. Comprehensive evaluation of two *Astragalus* species (*A. campylosema* and *A. hirsutus*) based on biological, toxicological properties and chemical profiling. **Food And Chemical Toxicology**, v. 154, p. 112330, ago. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2021.112330>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

LAM, K. Y.; LING, A. P. K.; KOH, R. Y.; WONG, Y. P.; SAY, Y. H. A Review on Medicinal Properties of Orientin. **Advances In Pharmacological Sciences**, v. 2016, p. 1-9, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4104595>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

LEE, H. J.; SIM, M. O.; WOO, K. W.; JEONG, D. E.; JUNG, H. K.; AN, B.; CHO, H. W. Antioxidant and Anti-melanogenic Activities of Compounds Isolated from the Aerial Parts of *Achillea alpina* L. **Chemistry & Biodiversity**, v. 16, n. 7, e1900033, 2019. Disponível em: <https://doi-org.ez25.periodicos.capes.gov.br/10.1002/cbdv.201900033>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

LI, H.-R.; HABASI, M.; XIE, L.-Z.; AISA, H. Effect of Chlorogenic Acid on Melanogenesis of B16 Melanoma Cells. **Molecules**, v. 19, n. 9, p. 12940-12948, 25 ago. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules190912940>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

LOBINE, D.; PAIRYANEN, B.; ZENGİN, G.; YİLMAZ, M. A.; OUELBANI, R.; BENSARI, S.; AK, G.; ABDALLAH, H. H.; IMRAN, M.; MAHOMOODALLY, M. F. Chemical Composition and Pharmacological Evaluation and of *Toddalia asiatica* (Rutaceae) Extracts and Essential Oil by *in Vitro* and *in Silico* Approaches. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 4, e2000999, 19 mar. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202000999>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

MAHOMOODALLY, M. F.; ZENGİN, G.; SINAN, K. I.; AK, G.; SADEER, N. B.; ANGELONI, S.; MUSTAFA, A. M.; CAPRIOLI, G.; MAGGI, F.; ÇAKILCIOĞLU, U. Two Medicinal Plants (*Alkanna trichophila* and *Convolvulus galaticus*) from Turkey: chemical characterization and biological perspectives. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 10, e2100356, 7 set. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202100356>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

MARIA, C. A. B.; MOREIRA, R. F. A. Métodos para análise de ácido clorogênico. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 586-592, ago. 2004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422004000400013>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. Solubilidade das substâncias orgânicas. **Química Nova**, v. 36, n. 8, p. 1248-1255, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422013000800026>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.



MENBARI, A.; BAHRAMNEJAD, B.; ABUZARIPOOR, M.; SHAHMANSOURI, E.; ZAREI, M. A. Establishment of callus and cell suspension cultures of Granny Smith apple fruit and antityrosinase activity of their extracts. **Scientia Horticulturae**, v. 286, 110222, ago. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scienta.2021.110222>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

MIGLIATO, K. F.; CORRÊA, M. A.; SALGADO, H. R. N.; TOGNOLLI, J. O.; SACRAMENTO, L. V. S.; MELLO, J. C. P.; GIANNINI, M. J. S. M.; ALMEIDA, A. M. F.; PIZZOLITTO, A. C. Planejamento experimental na otimização da extração dos frutos de *Syzygium cumini* (L.) skeels. **Química Nova**, v. 34, n. 4, p. 695-699, 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422011000400024>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

MOLLIKA, A.; AZZURRA, S.; ZENGİN, G.; LOCATELLI, M.; MACEDONIO, G.; ORLANDO, G.; FERRENTE, C.; MENGHINI, L.; RECINELLA, L.; LEONE, S.; CHIAVAROLI, A.; LEPORINI, L.; NISIO, C.; BRUNETTI, L.; TAYRAB, E.; ALI, I.; MUSA, T. H.; MUSA, H. H.; AHMED, A. A. Polyphenolic Composition, Enzyme Inhibitory Effects *Ex-vivo* and *In-vivo* Studies on Two Brassicaceae of North-central Italy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 107, p.129-38, 2018. Disponível em: <https://doi-org.ez25.periodicos.capes.gov.br/10.1038/s41598-018-23038-6>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

MOLLIKA, A.; ZENGİN, G.; SINAN, K. I.; MARLETTA, M.; PIERETTI, S.; STEFANUCCI, A.; ETIENNE, O. K.; JEKŮ, J.; CZIÁKY, Z.; BAHADORI, M. B. A study on chemical characterization and biological abilities of *Alstonia boonei* extracts obtained by different techniques. **Antioxidants**, v. 11, n. 11, 2171, 1 nov. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11112171>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

OH, H. N.; PARK, D. H.; PARK, J. Y.; SONG, S. Y.; LEE, S. H.; YOON, G.; MOON, H. S.; OH, D. S.; RHEE, S. H.; IM, E. O.; YOON, I. S.; SHIM, J.-H.; CHO, S. S. Tyrosinase Inhibition Antioxidant Effect and Cytotoxicity Studies of the Extracts of *Cudrania tricuspidata* Fruit Standardized in Chlorogenic Acid. **Molecules**, v. 24, 3266, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules24183266>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

OJO, O. A.; AFON, A. A.; OJO, A. B.; AJIBOYE, B. O.; OKESOLA, M. A.; ARULEBA, R. T.; ADEKIYA, T. A.; OYINLOYE, B. E. *Spondias Mombim* L. (Anacardiaceae): Chemical Fingerprints, Inhibitory Activities, and Molecular Docking on Key Enzymes Relevant to Erectile Dysfunction and Alzheimer's Diseases. **Journal of Food Biochemistry**, v. 43, n. 3, e12772-N/a, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jfbc.12772>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

ORHAN, I.; KHAN, M. Flavonoid derivatives as potent tyrosinase inhibitors - a survey of recent findings between 2008-2013. **Current Topics In Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 12, p. 1486-1493, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1568026614666140523120741>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

ÖZTÜRK, A. A.; BAŞARAN, E.; ŞENEL, B.; DEMIREL, M.; SARĐCA, Ş. Synthesis, characterization, antioxidant activity of Quercetin, Rutin and Quercetin-Rutin incorporated β -cyclodextrin inclusion complexes and determination of their activity in NIH-3T3, MDA-MB-231 and A549 cell lines. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1282, 135169, jun. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135169>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

PEREIRA, C.G.; BARREIRA, L.; BIJTTEBIER, S.; PIETERS, L.; MARQUES, C.; SANTOS, T. F.; RODRIGUE, M. J.; VARELA, J.; CUSTÓDIO, L. Health promoting potential of herbal teas and tinctures from *Artemisia campestris* subsp. *maritima*: From traditional remedies to prospective products. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 4689-13, 2018. Disponível em: <https://doi-org.ez25.periodicos.capes.gov.br/10.1038/s41598-018-23038-6>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.



SADEER, N. B.; SINAN, K. I.; CZIÁKY, Z.; JEKÖ, J.; ZENGIN, G.; JEEWON, R.; ABDALLAH, H. H.; ALDHAHERI, Y.; EID, A. H.; MAHOMOODALLY, M. F. Towards the Pharmacological Validation and Phytochemical Profiling of the Decoction and Maceration of *Bruguiera gymnorhiza* (L.) Lam. - A Traditionally Used Medicinal Halophyte. **Molecules**, v. 27, n. 6, 2000, 20 mar. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27062000>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

SADEER, N. B.; SINAN, K. I.; CZIÁKY, Z.; JEKÖ, J.; ZENGIN, G.; JEEWON, R.; ABDALLAH, H. H.; RENGASAMY, K. R. R.; MAHOMOODALLY, M. F. Assessment of the Pharmacological Properties and Phytochemical Profile of *Bruguiera gymnorhiza* (L.) Lam Using *In Vitro* Studies, *In Silico* Docking, and Multivariate Analysis. **Biomolecules**, v. 10, n. 5, p. 731, 7 maio 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/biom10050731>. Acesso em: 12 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C. *Anthemis chia*: biological capacity and phytochemistry. **Industrial Crops And Products**, v. 153, p. 112578, out. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112578>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; SARIKURKCU, R. T.; TEPE, B. *Campanula macrostachya*: biological activity and identification of phenolics using a liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry system. **Environmental Science and Pollution Research**, v.28, n.17, p.21812–21822, 7 jan. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-020-11695-y>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; HANINE, H.; SARIKURKCU, R. B.; SARIKURKCU, R. T.; AMAROWICZ, R. *Micromeria myrtifolia*: the influence of the extracting solvents on phenolic composition and biological activity. **Industrial Crops And Products**, v. 145, 111923, mar. 2020a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111923>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; SAHINLER, S. S.; CEYLAN, O.; TEPE, B. *Onosma ambigens*: phytochemical composition, antioxidant and enzyme inhibitory activity. **Industrial Crops And Products**, v. 154, 112651, out. 2020b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112651>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; SAHINLER, S. S.; CEYLAN, O.; TEPE, B. *Onosma pulchra*: phytochemical composition, antioxidant, skin-whitening and anti-diabetic activity. **Industrial Crops And Products**, v. 154, p. 112632, out. 2020c. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112632>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; SAHINLER, S. S.; HUSUNET, M. T.; ISTIFLI, E. S.; TEPE, B. Two endemic *Onosma* species (*O. sieheana* and *O. stenoloba*): a comparative study including docking data on biological activity and phenolic composition. **Industrial Crops And Products**, v. 154, p. 112656, out. 2020d. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112656>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SARIKURKCU, C.; JESZKA-SKOWRON, M.; OZER, M. S. *Valeriana dioscoridis* aerial parts' extracts - A new source of phytochemicals with antioxidant and enzyme inhibitory activities. **Industrial Crops And Products**, v. 148, 112273, jun. 2020e. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112273>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SHANG, C.; ZHANG, Y.; YOU, X.; GUO, N.; WANG, Y.; FAN, Y.; LIU, W. The effect of 7,8,4'-trihydroxyflavone on tyrosinase activity and conformation: spectroscopy and docking studies. **Luminescence**, v. 33, n. 4, p. 681-691, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/bio.3464>. Acesso em: 26 de julho de 2023.



SI, Y. X.; YIN, S. J.; OH, S.; WANG, Z. J.; YE, S.; YAN, L.; YANG, J. M.; PARK, Y. D.; LEE, J.; QIAN, G. Y. An Integrated study of tyrosinase inhibition by rutin: progress using a computational simulation. **Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics**, v. 29, n. 5, p. 999-1012, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/073911012010525028>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

SINAN, K. I.; BENE, K.; ZENGIN, G.; DIUZHEVA, A.; JEKÖ, J.; CZIÁKY, Z.; PICOT-ALLAIN, C. M. N.; MOLLICA, A.; RENGASAMY, K. R.; MAHOMOODALLY, M. F. A comparative study of the HPLC-MS profiles and biological efficiency of different solvent leaf extracts of two African plants: *Bersama abyssinica* and *Scoparia dulcis*. **International Journal Of Environmental Health Research**, v. 31, n. 3, p. 285-297, 14 ago. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/09603123.2019.1652885>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

SINAN, K. I.; MAHOMOODALLY, M. F.; EYUPOGLU, O. E.; ETIENNE, O. K.; SADEER, N. B.; AK, G.; BEHL, T.; ZENGIN, G. HPLC-FRAP methodology and biological activities of different stem bark extracts of *Cajanus cajan* (L.) Millsp. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 192, 113678, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113678>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

ŞÖHRETOĞLU, D.; SARI, S.; BARUT, B.; ÖZEL, A. Tyrosinase inhibition by some flavonoids: inhibitory activity, mechanism by *in vitro* and *in silico* studies. **Bioorganic Chemistry**, v. 81, p. 168-174, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.08.020>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

SOLIMINE, J.; GARO, E.; WEDLER, J.; RUSANOV, K.; FERTIG, O.; HAMBURGER, M.; ATANASSOV, I.; BUTTERWECK, V. Tyrosinase inhibitory constituents from a polyphenol enriched fraction of rose oil distillation wastewater. **Fitoterapia**, v. 108, p. 13-19, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.11.012>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? how to do it?. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 26 de julho de 2023.

THANGARAJ, K.; VAIYAPURI, M. Orientin, a C-glycosyl dietary flavone, suppresses colonic cell proliferation and mitigates NF- κ B mediated inflammatory response in 1,2-dimethylhydrazine induced colorectal carcinogenesis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 96, p. 1253-1266, dez. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.088>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

TOMCZYK, M.; CEYLAN, O.; LOCATELLI, M.; TARTAGLIA, A.; FERRONE, V.; SARIKURKCU, C. *Ziziphora Taurica* Subsp. *Taurica*: Analytical Characterization and Biological Activities. **Biomolecules**, v. 9, n. 8, 367, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom9080367>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

TREDAFILOVA, A.; IVANOVA, V.; RANGELOV, M.; TODOROVA, M.; OZEK, G.; YUR, S.; OZEK, T.; ANEVA, I.; VELEVA, R.; MOSKOVA-DOUMANOVA, V. Caffeoylquinic Acids, Cytotoxic, Antioxidant, Acetylcholinesterase and Tyrosinase Enzyme Inhibitory Activities of Six *Inula* Species from Bulgaria. **Chemistry & Biodiversity**, v. 17, n. 4, e2000051, 18 mar. 2020a. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202000051>. Acesso em: 10 de setembro de 2023.

TREDAFILOVA, A.; KUTOVA, N.; OZEK, G.; TODOROVA, M.; YUR, S.; OZEK, T.; DIMITROV, D. Phenolic profile and antioxidant, acetylcholinesterase, and tyrosinase inhibitor activities of *Jurinea tzarferdinandii* Davidov, an endemic plant of the Balkans. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 19, n. 2, p. 161-166, 2020b. Disponível em: <https://doi.org/10.37360/blacpma.20.19.2.9>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.



TRIFAN, A.; ZENGIN, G.; SINAN, K. I.; WOLFRAM, E.; SKALICKA-WOŹNIAK, K.; LUCA, S. V. LC-HRMS/MS phytochemical profiling of *Symphytum officinale* L. and *Anchusa ochroleuca* M. Bieb. (Boraginaceae): unveiling their multi-biological potential via an integrated approach. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 204, 114283, set. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114283>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

UYSAL, S.; AKTUMSEK, A.; PICOT-ALLAIN, C. M. N.; UNUVAR, H.; MOLLICA, A.; GEORGIEV, M. I.; ZENGIN, G.; MAHOMOODALLY, M. F. Biological, chemical and *in silico* fingerprints of *Dianthus calocephalus* Boiss.: a novel source for rutin. **Food And Chemical Toxicology**, v. 113, p. 179-186, mar. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2018.01.049>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

UYSAL, A.; OZER, O. Y.; ZENGIN, G.; STEFANUCCI, A.; MOLLICA, A.; PICOT-ALLAIN, C. M. N.; MAHOMOODALLY, M. F. Multifunctional approaches to provide potential pharmacophores for the pharmacy shelf: *Heracleum sphondylium* L. subsp. *ternatum* (Velen.) Brummitt. **Computational Biology and Chemistry**, v. 78, p. 64-73, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.11.018>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

XUE, Y. L.; MIYAKAWA, T.; HAYASHI, Y.; OKAMOTO, K.; HU, F.; MITANI, N.; FURIHATA, K.; SAWANO, Y.; TANOKURA, M. Isolation and tyrosinase inhibitory effects of polyphenols from the leaves of persimmon, *Diospyros kaki*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 11, p. 6011-6017, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jf200940h>. Acesso em: 26 de julho de 2023.

WANG, Y.; CURTIS-LONG, M. J.; LEE, B. W.; YUK, H. J.; KIM, D. W.; TAN, X. F.; PARK, K. H. Inhibition of tyrosinase activity by polyphenol compounds from *Flemingia philippinensis* roots. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 1115-1120, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.12.047>. Acesso em: 26 de julho de 2023.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>. Acesso em: 26 de julho de 2023.

YIN, Z.-H.; LI, Y.-F.; GAN, H.-X.; FENG, N.; HAN, Y.-P.; LI, L.-M. Synergistic effects and antityrosinase mechanism of four plant polyphenols from Morus and Hulless Barley. **Food Chemistry**, v. 374, 131716, abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131716>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

YOO, H.; KU, S.-K.; BAEK, Y.-D.; BAE, J.-S. Anti-inflammatory effects of rutin on HMGB1-induced inflammatory responses *in vitro* and *in vivo*. **Inflammation Research**, v. 63, n. 3, p. 197-206, 1 dez. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-013-0689-x>. Acesso em: 13 de setembro de 2023.

YUDANTARA, I. M. A.; CAHYANI, N. K. N.; SAPUTRA, M. A. W.; DEWI, N. K. D. P. Chlorogenic acid and kojic acid as anti-hyperpigmentation: *in silico* study. **Pharmacy Reports**, v. 1, n. 2, p. 23, 17 jan. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.51511/pr.23>. Acesso em: 11 de setembro de 2023.

ZAIDI, K. U.; ALI, S. A.; ALI, A.; NAAZ, I. Natural Tyrosinase Inhibitors: role of herbals in the treatment of hyperpigmentary disorders. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 10, p. 796-808, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389557519666190116101039>. Acesso em: 25 de julho de 2023.

ZENGIN, G.; ATASAGUN, B.; AUMEERUDDY, M. Z.; SALEEM, H.; MOLLICA, A.; BAHADORI, M. B.;



MAHOMODALLY, M. F. Phenolic Profiling and *in vitro* Biological Properties of Two *Lamiaceae* Species (*Salvia Modesta* and *Thymus Argaeus*): A Comprehensive Evaluation. **Industrial Crops and Products**, v. 128, p. 308-14, 2018a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.11.027>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

ZENGIN, G.; STEFANUCCI, A.; RODRIGUES, M. J.; MOLLICA, A.; CUSTODIO, L.; AUMEERUDDY, M. Z.; MAHOMOODALLY, M. F. *Scrophularia lucida* L. as a valuable source of bioactive compounds for pharmaceutical applications: *In vitro* antioxidant, anti-inflammatory, enzyme inhibitory properties, *in silico* studies, and HPLC profiles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 162, p. 225-233, 2018b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.035>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

ZENGIN, G.; UYSAL, A.; DIUZHEVA, A.; GUNES, E.; JEKO, J.; CZIÁKY, Z.; PICOT-ALLAN, C. M. N.; MAHOMOODALLY, M. F. Characterization of Phytochemical Components of *Ferula halophila* Extracts Using HPLC-MS/MS and Their Pharmacological Potentials: A Multi-functional Insight. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 160, p. 374-82, 2018c. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.020>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

ZENGIN, G.; PAKSOY, M. Y.; AUMEERUDDY, M. Z.; GLAMOCILJA, J.; SOKOVIC, M.; DIUZHEVA, A.; JEKO, J.; CZIÁKY, Z.; RODRIGUES, M. J.; CUSTODIO, L. MAHOMOODALLY, M. F. New Insights into the Chemical Profiling, Cytotoxicity and Bioactivity of Four *Bunium* Species. **Food Research International**, v. 123, p. 414-424, set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.05.013>. Acesso em: 23 de agosto de 2023.

ZENGIN, G.; ZHELEVA-DIMITROVA, D.; BABACAN, E. Y.; POLAT, R.; ÇAKİLCİOĞLU, U.; SADEER, N. B.; COSTA, E. V.; MAHOMOODALLY, M. F.; NAVIGLIO, D.; GALLO, M. Detailed Chemical Characterization and Biological Propensities of *Malabaila lasiocarpa* Extracts: an endemic plant to turkey. **Chemistry & Biodiversity**, v. 19, n. 4, 202200068, 24 mar. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200068>. Acesso em: 22 de agosto de 2023.

ZOLGHADRI, S.; BAHRAMI, A.; KHAN, M. T. H.; MUNOZ-MUNOZ, J.; GARCIA-MOLINA, F.; GARCIA-CANOVAS, F.; SABOURY, A. A. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 279-309, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1545767>. Acesso em: 25 de julho de 2023.