

# Tópicos em ciências da saúde – volume iv

Aris Verdecia Peña

organizadora



**Aris Verdecia Peña**  
Organizadora

**TÓPICOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**VOLUME IV**



Pantanal Editora

2020

Copyright<sup>©</sup> Pantanal Editora  
Copyright do Texto<sup>©</sup> 2020 Os Autores  
Copyright da Edição<sup>©</sup> 2020 Pantanal Editora  
Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo  
Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera  
Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora

Edição de Arte: A editora. Imagens de capa e contra-capa: Canva.com

Revisão: Os autor(es), organizador(es) e a editora

#### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – OAB/PB
- Profa. Msc. Adriana Flávia Neu – Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
- Profa. Dra. Albys Ferrer Dubois – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – IF SUDESTE MG
- Profa. Msc. Aris Verdecia Peña – Facultad de Medicina (Cuba)
- Profa. Arisleidis Chapman Verdecia – ISCM (Cuba)
- Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo - UEA
- Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu – UNEMAT
- Prof. Dr. Carlos Nick – UFV
- Prof. Dr. Claudio Silveira Maia – AJES
- Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – UFGD
- Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva – UEMS
- Profa. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos – IFPA
- Prof. Msc. David Chacon Alvarez – UNICENTRO
- Prof. Dr. Denis Silva Nogueira – IFMT
- Profa. Dra. Denise Silva Nogueira – UFMG
- Profa. Dra. Dennyura Oliveira Galvão – URCA
- Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves – ISEPAM-FAETEC
- Prof. Me. Ernane Rosa Martins – IFG
- Prof. Dr. Fábio Steiner – UEMS
- Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez (Colômbia)
- Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles – UNAM (Peru)
- Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira – IFRR
- Prof. Msc. Javier Revilla Armesto – UCG (México)
- Prof. Msc. João Camilo Sevilla – Mun. Rio de Janeiro
- Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales – UNMSM (Peru)
- Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski – UFMT
- Prof. Msc. Lucas R. Oliveira – Mun. de Chap. do Sul
- Prof. Dr. Leandris Argentel-Martínez – Tec-NM (México)
- Profa. Msc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan – Consultório em Santa Maria
- Prof. Msc. Marcos Pisarski Júnior – UEG
- Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla – UNAM (Peru)
- Profa. Msc. Mary Jose Almeida Pereira – SEDUC/PA
- Profa. Msc. Nila Luciana Vilhena Madureira – IFPA
- Profa. Dra. Patrícia Maurer
- Profa. Msc. Queila Pahim da Silva – IFB
- Prof. Dr. Rafael Chapman Auty – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke – UFMS
- Prof. Dr. Raphael Reis da Silva – UFPI

- Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo – UEMA
- Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca – UFPI
- Prof. Msc. Wesclen Vilar Nogueira – FURG
- Profa. Dra. Yilan Fung Boix – UO (Cuba)
- Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – UFT

#### Conselho Técnico Científico

- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Esp. Tayronne de Almeida Rodrigues
- Esp. Camila Alves Pereira
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

#### Ficha Catalográfica

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b> <b>(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
T674	Tópicos nas ciências da saúde [recurso eletrônico] : volume IV / Organizadora Aris Verdecia Peña. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2020. 89p.  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-88319-39-0 DOI <a href="https://doi.org/10.46420/9786588319390">https://doi.org/10.46420/9786588319390</a>  1. Ciências da saúde. 2. Farmacológicos. 3. Saúde. I. Peña, Aris Verdecia. CDD 610
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

O conteúdo dos e-books e capítulos, seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do(s) autor (es) e não representam necessariamente a opinião da Pantanal Editora. Os e-books e/ou capítulos foram previamente submetidos à avaliação pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação. O download e o compartilhamento das obras são permitidos desde que sejam citadas devidamente, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais, exceto se houver autorização por escrito dos autores de cada capítulo ou e-book com a anuência dos editores da Pantanal Editora.



#### **Pantanal Editora**

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000. Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.  
 Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)

## APRESENTAÇÃO

Queria o destino que neste novo volume do “Tópicos nas ciências da saúde - Volume IV” apresentássemos vários tópicos dos diferentes ramos da medicina que não são menos importantes pela ordem de aparecimento, começemos com uma patologia que anualmente tira a vida dos nossos neonatos; doença cardíaca congênita, que está entre as principais causas de morte nessa idade. Como fiéis guardiães da saúde pública, apresentamos a vocês um trabalho realizado por um grupo de enfermeiras que auxiliam e protegem a vida de nossa população feminina, sobre a atuação da enfermeira forense no atendimento às vítimas de violência familiar, fenômeno bastante frequente, embora não é sempre relatado.

Para todos nós, 2020 tem sido um ano muito difícil porque fomos atacados em todo o mundo por um novo vírus que veio paralisar nosso planeta Terra desde seu surgimento na China; É como todos sabem sobre o MERS-COV 19, pela primeira vez os jogos olímpicos, jogos de futebol, viagens internacionais foram suspensos, pois neste tópico de saúde apresentamos uma proposta para obter vacinas contra este vírus e a seguir a apresentação e análise de alvos para endonucleases de restrição em genomas de bacteriófagos de diferentes famílias por um algoritmo biofarmacêutico, que pode servir como material de estudo para nossa comunidade científica.

Apresentamos também as diferentes utilidades que *Stachytarpheta cayennensis* tem na medicina alternativa e pela primeira vez na área de estomatologia, a aplicação de oleozon tópico em canais radiculares infectados, como alternativa de tratamento.

Agradecemos aos autores pela dedicação e os encorajamos a continuar colaborando em nosso projeto. Aos autores dos capítulos, pela dedicação e esforços sem limites, que viabilizaram esta obra que retrata os recentes avanços científicos e tecnológicos na área de Ciências da Saúde, os agradecimentos da Organizadora e da Pantanal Editora. Por fim, esperamos que este e-book possa colaborar e instigar mais estudantes e pesquisadores na constante busca de novas tecnologias e avanços para a medicina. Assim, garantir uma difusão de conhecimento fácil, rápido para a sociedade.

Esperamos que goste deste novo volume e desejamos uma boa leitura.

**Aris Verdecia Peña**


## SUMÁRIO

<b>Apresentação</b> .....	4
<b>Capítulo I</b> .....	6
Mortalidade infantil causada por cardiopatias congênitas .....	6
<b>Capítulo II</b> .....	11
Atuação do Enfermeiro Forense na Assistência à vítima de violência doméstica .....	11
<b>Capítulo III</b> .....	28
Mecanismos de virulência de <i>Candida albicans</i> .....	28
<b>Capítulo IV</b> .....	44
Desenvolvimento de potenciais vacinas contra o SARS-CoV-2 (COVID-19).....	44
<b>Capítulo V</b> .....	57
Caracterização do “estudo da arte” da <i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl.....	57
<b>Capítulo VI</b> .....	70
Identificação e análise de alvos para endonucleases de restrição em genomas bacteriófagos de diferentes famílias por algoritmo de bioinformática .....	70
<b>Capítulo VII</b> .....	78
Aplicación del Oleozon <sup>®</sup> tópico en conductos radiculares infectados .....	78
<b>Índice Remissivo</b> .....	89


# Mortalidade infantil causada por cardiopatias congênitas


Recebido em: 02/10/2020


Aceito em: 20/10/2020


 10.46420/9786588319390cap1

Airton César Leite<sup>1</sup> 

Thaise Maria Isnaider Vieira Pilar<sup>1</sup> 

Vanessa Bonfim Mendes<sup>1</sup> 

Jéssika Felix de Oliveira<sup>1</sup> 

Klismann Walles Soares do Nascimento<sup>1</sup> 

Nádia Domingas Da Silva Santos<sup>1</sup> 

Francisco Wellyson Ribeiro de Andrade<sup>1</sup> 

Karla Joelma Bezerra Cunha<sup>2</sup> 

## INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas são definidas como anormalidades estruturais do coração ou dos vasos intratorácicos, nas diferentes formas anatômicas, constituem uma das anomalias congênitas mais frequentes ao nascimento. São as malformações de maior impacto na morbimortalidade de crianças e nos custos com serviços de saúde e representam a principal causa de morte entre todas as malformações congênitas (Jesus et al., 2018).

As malformações congênitas estão entre as principais causas de mortalidade na primeira infância, sendo que as cardiopatias congênitas (CC) representam 40% delas. A incidência das CC varia em torno de oito para cada mil nascidos vivos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), e estão frequentemente relacionadas às demandas de emergência pediátrica devido às necessidades de internações hospitalares e procedimentos cirúrgicos (Paula et al., 2020).

Para proporcionar uma assistência de enfermagem planejada e qualificada, é necessário que se tenha integração entre as equipes no pré, trans e pós-operatório. A atuação da equipe de enfermagem nesse momento é de fundamental importância na prevenção e diagnóstico precoce das complicações e na manutenção do conforto do paciente, com observação rigorosa, detalhada e sistematizada do mesmo. Dessa forma, a enfermagem promove, juntamente com os familiares, as condições de saúde mais satisfatórias, além do melhor ambiente possível para seu crescimento e desenvolvimento. Tais intervenções podem ser terapêuticas, de apoio e aconselhamento, ou ainda de educação em saúde (Moura et al., 2018).

---

<sup>1</sup> Graduandos em Bacharelado de Enfermagem do Centro Universitário Santo Agostinho - UNIFSA.

<sup>2</sup> Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí – UFPI. Docente do Centro Universitário Santo Agostinho – UNIFSA.

\* E-mail: ainton.cesar2014@gmail.com

Diante da problemática, surge como questão norteadora do estudo: Qual a mortalidade infantil causada por cardiopatias congênitas? Assim o objetivo do estudo é discutir a mortalidade infantil causada por cardiopatias congênitas.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão bibliográfica do método revisão integrativa de literatura, realizada no mês de setembro de 2020. Para responder à questão norteadora do estudo: “Qual a mortalidade infantil causada por cardiopatias congênitas?” utilizou-se o acrônimo PICO, onde, o P corresponde a população (Criança, Lactante, Recém-nascido); o I- Interesse (Cardiopatias congênitas) e o Co – Contexto/desfecho (Mortalidade). A busca aderiu-se através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando as Bases de Dados LILACS, MEDLINE e SCIELO, aplicou-se os seguintes descritores: Criança, Lactante, Recém-nascido, Cardiopatias congênitas, Mortalidade, combinados com o operador booleano “OR”, em seguida os mesmos foram cruzados com o operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais disponibilizados na íntegra, completos, que abrangessem a temática e na forma online, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Os critérios de exclusão: artigos duplicados, teses, dissertações, monografias e manuais. No início da pesquisa obteve-se 11.486 publicações, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão totalizou-se uma amostra parcial 37 artigos, depois de uma leitura mais precisa aderiu-se um total final de 16 publicações de acordo para serem trabalhados no estudo.



**Quadro 1.** Estratégia de Busca. Fonte: Autoria própria.

<b>Acrônimo</b>	<b>Descritores Decs</b>	<b>Descritores Mechs</b>	<b>Total</b>	<b>Operador Booleano</b>
<b>P</b>	(tw:(criança)) OR (tw:(crianças)) OR (tw:(recém-nascido )) OR (tw:(criança recém-nascida)) OR (tw:(crianças recém-nascidas)) OR (tw:(lactente recém-nascido)) OR (tw:(neonato)) OR (tw:(neonatos)) OR (tw:(lactente)) OR (tw:(lactante)) OR (tw:(lactantes)) OR	(tw:(child)) OR (tw:(niño)) OR (tw:(infant, newborn)) OR (tw:(recién nacido)) OR (tw:(infant))	<b>2.949.016</b>	AND
<b>I</b>	(tw:(cardiopatias congênicas)) OR (tw:(anormalidades congênicas)) OR (tw:(defeitos cardiovasculares congênicos)) OR (tw:(malformação cardiovascular)) OR	(tw:(heart defects, congenital)) OR (tw:(cardiopatías congénitas))	<b>121.473</b>	AND
<b>Co</b>	(tw:(mortalidade)) OR (tw:(morte)) OR (tw:(sobrevivência)) OR (tw:(Taxa de mortalidade)) OR (tw:(mortalidade infantil)) OR (tw:(mortalidade neonatal )) OR (tw:(mortalidade do lactante)) OR	(tw:(mortality)) OR (tw:(mortality)) OR (tw:(infant mortality))	<b>1.970.730</b>	AND
<b>Cruzamento</b>	(tw:(tw:(criança)) OR (tw:(crianças)) OR (tw:(recém-nascido )) OR (tw:(criança recém-nascida)) OR (tw:(crianças recém-nascidas)) OR (tw:(lactente recém-nascido)) OR (tw:(neonato)) OR (tw:(neonatos)) OR (tw:(lactente)) OR (tw:(lactante)) OR (tw:(lactantes)) OR (tw:(child)) OR (tw:(niño)) OR (tw:(infant, newborn )) OR (tw:(recién nacido)) OR (tw:(infant))) AND (tw:(tw:(cardiopatias congênicas)) OR (tw:(anormalidades congênicas)) OR (tw:(defeitos cardiovasculares congênicos)) OR (tw:(malformação cardiovascular)) OR (tw:(heart defects, congenital)) OR (tw:(cardiopatías congénitas))) AND (tw:(tw:(mortalidade)) OR (tw:(morte)) OR (tw:(sobrevivência)) OR (tw:(Taxa de mortalidade)) OR (tw:(mortalidade infantil)) OR (tw:(mortalidade neonatal )) OR (tw:(mortalidade do lactante)) OR (tw:(mortality)) OR (tw:(mortality)) OR (tw:(infant mortality)))		<b>11.486</b>	Amostra
<b>Bases</b>	LILACS, MEDLINE, SCIELO		<b>6</b>	<b>Total final</b>

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os recém-nascidos com CC apresentaram maior morbidade atribuída à prematuridade, baixo peso ao nascer, algum grau de sofrimento fetal intraútero e achado tanto do exame físico, quanto da oximetria de pulso alterada. A alta taxa de letalidade da doença em questão demanda atenção crítica para estruturação de rede de assistência especializada, que possa atender adequadamente o volume de neonatos com cardiopatia congênita, além de prover investimentos reais em treinamento e tecnologia assistencial, ainda dentro da faixa etária neonatal. Como exemplo, citam-se as políticas que se direcionem para ações, visando aprofundar o conhecimento científico sobre as cardiopatias e suas interações clínicas (Lopes et al., 2018).

Estima-se que cerca de 60% das anomalias congênicas possuem origem desconhecida. As anomalias congênicas genéticas contam com maior número de estudos, como as cromossomopatias, e as

de etiologia ambiental, causadas por teratógenos, são as menos investigadas. Entre os fatores causais das anomalias congênitas, destacam-se agentes infecciosos, agentes ambientais, como radiação, fatores mecânicos e compostos químicos, assim como doenças maternas. Alguns fatores maternos como idade, estilo de vida, tipo de gestação e saúde materna, entre outros, têm sido pesquisados e relacionados à ocorrência de anomalias congênitas (Cosme et al., 2017).

As anomalias congênitas associam-se à morbimortalidade infantil, principalmente no período neonatal, tornando-se importante o seu diagnóstico precoce para o planejamento e a alocação de recursos dos serviços de saúde especializados (pré-natal, natal e pós-natal), para a redução da morbimortalidade, principalmente neonatal precoce, e para a melhora da qualidade de vida e dos índices de sobrevivência (Cosme et al., 2017).

A mortalidade infantil está intimamente relacionada com fatores biológicos, socioeconômicos, culturais, ofertas de serviços de saúde e a qualidade do atendimento na atenção à saúde materno e infantil. Uma das principais causas que influenciam estas mortes são as malformações congênitas. Estas decorrem de alterações no desenvolvimento embrionário resultando em anomalias morfológicas, funcionais ou estruturais, podendo estar aparente ou não ao nascimento, causadas por alterações genéticas, ambientais ou de origens desconhecidas. Cerca de 2 a 5% dos nascidos vivos, no mundo, apresentam alguma malformação ao nascer, detectadas no nascimento ou posteriormente, como cardiopatias congênitas e malformações do trato urinário (Guimarães et al., 2019).

## **CONCLUSÃO**

Evidenciou-se no estudo, que os defeitos congênitos são uma causa importante de morbimortalidade em muitos países, inclusive o Brasil. A compreensão da sua etiologia contribui para o aconselhamento genético das famílias, para o estabelecimento do prognóstico e intervenções terapêuticas, assim como para a busca de causas e, dessa forma, a sua prevenção.

Avaliando-se as características da intervenção de enfermagem no pré, trans e pós-operatório, pode-se observar a integração entre as equipes de cada setor. Aliado a esta integração, o roteiro sistematizado da assistência de enfermagem orienta a equipe à prevenção e diagnóstico precoce das complicações, favorecendo a recuperação precoce da criança e, conseqüentemente, diminuindo o tempo de permanência no ambiente hospitalar.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**


- Cosme et al. (2017). Prevalência de anomalias congênicas e fatores associados em recém-nascidos do município de São Paulo no período de 2010 a 2014. *Revista Paulista de Pediatria*, 35(1): 33-38.
- Guimarães et al. (2019). Análise das malformações congênicas a partir do relacionamento das bases de dados de nascidos vivos e óbitos infantis. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 19(4): 917-924.
- Jesus et al. (2018). Fila de espera para tratamento de pacientes com cardiopatia congênita: Retrato de um centro de referência amazônico. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 31(4): 374-382.
- Lopes et al. (2018). Mortalidade para Cardiopatias Congênicas e Fatores de Risco Associados em Recém-Nascidos. Um Estudo de Coorte. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 111(5): 666-673.
- Moura et al. (2018). Assistência de enfermagem a crianças com cardiopatias congênicas: uma revisão de literatura. *Revista de Trabalhos Acadêmicos Universo–São Gonçalo*, 3(5): 163-206.
- Paula et al. (2020). Influência da cardiopatia congênita no desenvolvimento neuropsicomotor de lactentes. *Fisioterapia e Pesquisa*, 27(1): 41-47.

## Capítulo II

# Atuação do Enfermeiro Forense na Assistência à vítima de violência doméstica


Recebido em: 14/10/2020


Aceito em: 21/10/2020

 10.46420/9786588319390cap2


Taylisa Cristina de Freitas Ferreira<sup>1</sup> 

Ariadne Berbert Basani<sup>2</sup> 


Beatriz Regina da Silva<sup>3</sup> 

Cristina Ila de Oliveira Peres<sup>4</sup> 

Cristiane Lopes Garcia<sup>5</sup> 

Thais de Novais Degani<sup>6</sup> 

Aive Oliva Santos<sup>7</sup> 

Guilherme Silva de Mendonça<sup>8\*</sup> 

## INTRODUÇÃO

O alto índice de violência contra as mulheres preocupa a justiça e os serviços de saúde, pois há aumento na demanda fazendo com que seja necessário ter profissionais especializados no atendimento a mulheres que estejam em situações de violência, seja ela doméstica, sexual, psicológica ou patrimonial (Lima, 2013).

Na maioria dos atendimentos essas vítimas são encaminhadas para profissionais da saúde não especializados, e sempre retornam aos serviços de saúde com as mesmas queixas vagas, “poliqueixosas”, com os mesmos sintomas que na maioria dos casos passam despercebidos por esses profissionais, mantendo um quadro de desinformação, negação, medo, preconceito e falta de conhecimento técnico-científico para detectar que aquela mulher está sendo vítima de violência doméstica. A maioria das mulheres que sofre esse tipo de violência está tão vulnerável, que não consegue denunciar e nem procurar ajuda, permanecendo nas relações (Gabin, 2015)

Nesta direção buscou se como objeto de estudo a aplicação dos princípios e normas e atuação do enfermeiro forense, pois este profissional é confrontado diariamente com extremos do comportamento humano como abuso infantil, violência doméstica, crimes contra idosos, maus tratos, violência sexual, etc.

<sup>1</sup> Discente do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade Pitágoras, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup> Mestrado em Enfermagem. Hospital Universitário. Universidade Estadual de Londrina.

<sup>3</sup> Doutora em Ciências da Saúde. Docente do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade Pitágoras.

<sup>4</sup> Especialização em Ciências da Saúde. Docente do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade Pitágoras.

<sup>5</sup> Mestrado em Ciências da Saúde. Docente do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade Pitágoras.

<sup>6</sup> Especialização em Enfermagem do Trabalho. Docente do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade Pitágoras.

<sup>7</sup> Mestrado em Ciências da Saúde. Docente do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade Pitágoras.

<sup>8</sup> Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Uberlândia. Enfermeiro do Hospital de Clínicas de Uberlândia.

\*Autor correspondente: guilhermesilvamendonca@gmail.com

O enfermeiro forense elabora registros minuciosos, onde constam estado da vítima, a entrada no serviço de saúde, descrição dos cuidados prestados durante a internação, nos casos pré-hospitalares e nos serviços de urgência; não só para avaliação da vítima, mas também para a proteção dos seus direitos legais e humanos. Dessa forma, os relatos do enfermeiro forense ajudam no processo de investigação, proporcionando a vítima uma prova legal (Gomes, 2014).

No que diz respeito às vítimas de Violência Doméstica (VD) é preciso assegurar que todas as pessoas que recorrem a qualquer tipo de serviço de saúde, seja ele de urgência ou unidades de atendimento e se identificam como vítimas VD, ou que apresentem sinais que façam suspeitar fortemente de uma situação de violência doméstica, possam ter o direito a intervenção compreensiva, correta e psicologicamente indicada.

Nesta direção o presente estudo foi motivado em função da violência em especial a doméstica, ser um evento crescente no mundo e que necessita de atenção das autoridades, bem como dos profissionais de saúde, para buscarem soluções de mitigação e prevenção da mesma. Diante disso, surgiu a seguinte questão norteadora do estudo: qual a contribuição do enfermeiro forense na assistência à vítima de violência doméstica?

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Tratou-se de uma revisão de literatura por meio de busca nas bases de dados *Scientific Electronic Library online* (ScieELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências em Saúde (Lilacs), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal de Revistas de Enfermagem, Livro do autor Albino Gomes Enfermagem Forense (vol. I e II). Tendo como critérios de inclusão: estudos publicados na íntegra, nacionais e internacionais de acesso livre, dos últimos 10 anos que abordassem o tema. Sendo excluídos os estudos incompletos, que não estavam entre o período de busca, e estudos em que há necessidade de pagamento para adquiri-los. Sendo que foram utilizados os seguintes descritores consultados na biblioteca dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Enfermagem; Enfermagem Forense; Violência Doméstica; Cuidados de Enfermagem; Saúde da Mulher, Saúde Pública.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### ***Características e práticas do enfermeiro forense na identificação da violência***

A prática da enfermagem forense tem uma atuação de cuidados diretamente a vítima, aos familiares e na comunidade; nesse caso presta-se serviços de consultoria de enfermagem, serviços sociais e serviços jurídicos. O objetivo das ações do enfermeiro forense é defender a vítima por meio da aplicação dos conhecimentos, habilidade e atitudes da enfermagem forense. Desenvolve-se e avalia-se programas de

cuidados relacionados com as lesões intencionais ou não intencionais, crime, vitimização, violência, abuso individual e na comunidade (Gomes, 2014).

A Enfermagem Forense é definida como o emprego da Ciência da Enfermagem aos nos diversos aspectos forenses relacionados cuidado da saúde; agindo em distintos lugares que hajam pessoas que sofreram algum tipo de violência, com uma visão detalhada e critica na busca por identificação de casos suspeitos de violência, garantindo aos assistidos um cuidado integral. (Silva et al., 2017).

O Enfermeiro Forense assume diversas funções que envolvem o reconhecimento, avaliação e intervenções em diferentes situações de adoecimento, violência e morte; além disso este profissional deve conhecer toda documentação e funcionamento dos sistemas legal, bem como deve preservar e recolher evidências (Coelho et al., 2016).

Os domínios da competência do enfermeiro forense são: maus tratos e trauma, abuso sexual, violência física; investigação da morte; enfermagem psiquiátrica forense, preservação de vestígios; testemunho pericial; consultoria; desastres em massa e enfermagem carcerária. (ABEFORENSE, 2015).

Baseando-se na Resolução do Conselho Federal de Enfermagem nº 566/2017, Enfermeiros Forenses estão capacitados para identificar cenários de violência, estabelecer diagnósticos contextualizados, executar medidas preventivas e terapêuticas legalmente suportadas, e avaliar os resultados, em ganhos para a saúde, no âmbito do trauma e violência. (COFEN, 2017).

De acordo com Garbin et al. (2011), a condição econômica é um dos principais motivos que leva a mulher a manter-se calada diante da violência sofrida por parte dos seus companheiros; essa conjuntura ocorre nas classes socioeconômicas baixas, em virtude de as mulheres não conseguirem se sustentar sem a ajuda do companheiro; e na elite, por não estarem dispostas a dividirem o patrimônio. Contudo, afirmar que a situação econômica precária é a responsável por manter a mulher em um ciclo de violência reduzindo apenas a questão financeira é deixar de lado outras questões relacionadas a cultura e aos condicionantes sociais em um cenário carregado de complexidade (Souza; Sousa, 2015).

A criação da Lei 11.340, conhecida como Lei "Maria da Penha" criou mecanismos para intimidar, prevenir e punir qualquer violência doméstica e familiar contra a mulher (BRASIL, 2006). A promulgação da lei impulsionou a consolidação da Política Nacional de Enfrentamento à Violência contra as Mulheres, que consiste num acordo entre os governos federal, estadual e municipal para o planejamento de ações para a prevenção, combate e atendimento a essa população alvo (BRASIL, 2011).

A assistência às mulheres que sofrem violência, na atualidade, deve ser realizada por meio de uma atenção humanizada e feita por profissionais que atuam em âmbito públicos e comunitário com qualificação para tanto e que estejam em permanente (BRASIL, 2006).

Diversos são os serviços previstos pela Política Nacional de Enfrentamento à Violência Contra as Mulheres, sendo eles: Centros de Referência (CRAS e CREAS); Casas-abrigo; Juizados de Violência Doméstica; Delegacias da Mulher; Ouvidorias e Defensorias da Mulher (BRASIL, 2011).

Os serviços previstos pela Política Nacional de Enfrentamento à violência contra as mulheres, tal como Delegacias da Mulher tem como pontos positivos as políticas públicas a equiparação dos direitos das mulheres, uma vez que por meio destes instrumentos passam a ter acesso à justiça e às medidas protetivas. Em contrapartida, os autores levantam alguns questionamentos pertinentes acerca da eficácia desses serviços, enfatizando a necessidade de se problematizar as intervenções realizadas, e ressaltando a importância de práticas psicoeducativas e/ou terapêuticas em conjunto às sanções legais (Beiras et al., 2012).

Dentre as limitações dos serviços estão a dificuldade de atingir mulheres com maior escolaridade e melhores condições sociais e econômicas; o desenvolvimento de ações que contemplem a família extensa e os agressores; capacitação continuada e formação de equipes multidisciplinares; as dificuldades no acesso à justiça; e na constituição de redes de saúde, assistência social e justiça integrados; e dificuldades materiais e financeiras para manutenção dos serviços ofertados pelo Estado (Gadoni-Costa et. al., 2011; Beiras et al., 2012; Saffioti, 1999).

Mesmo com o aumento de políticas públicas de enfrentamento e erradicação; e a inserção do poder público em espaços outrora considerados como íntimos e privados (IPEA, 2015), os índices de violência contra a mulher têm crescido no Brasil. Embora nas últimas décadas tenha havido incremento das formas de combate à violência, a ampliação dos direitos, a construção de documentos e as discussões sociais tenham privilegiado e mobilizado a condição de ser mulher no Brasil, as políticas públicas não dispõem de garantias plenas às mulheres em situação de violência doméstica e suas famílias; principalmente, as que ainda se mantém ao lado do agressor (Gadoni-Costa et al., 2011; Souza; Sousa, 2015).

A Enfermagem Forense busca a verdade envolvendo toda a investigação criminal, tornando possível desvendar ou esclarecer o que permanecia incógnito, levando os quesitos jurídicos que unem o papel do enfermeiro forense na compreensão dos aspectos, e os impactos que acometem vítimas de violência e seus familiares (Santos et al., 2017).

A capacitação dos profissionais de saúde parte da necessidade, entre outras coisas, de possibilitar o reconhecimento dos possíveis quadros de violência por meio da assistência que é dispensada ao paciente, uma vez que muitos indivíduos que recorrem ao serviço de saúde chegam com queixas clínicas que podem ser decorrentes de situações de violência no contexto domiciliar (Santos et al., 2019).

Gomes (2014) alerta para o fato de que deve-se permanecer atento para os casos ocultos, situações de VD que são camufladas, e em que as vítimas não se autointitulam vítimas, mas referem situações de doenças súbitas ou traumas recentes. Essas por sua vez relutam em divulgar o que passou com elas por

medo de uma resposta antipática, medo de represália, vergonha, medo de não serem acreditadas e o desconhecimento de que podem procurar ajuda dos profissionais de saúde.

É na triagem dos serviços de urgência que com frequência identificam-se a vitimização de VD, existem vítimas que se reconhecem como tal e identificam seu agressor; outras recusam-se a identificá-lo; algumas recorrem ao serviço de urgência e tentam esconder que foram agredidas. Quando identificada a vitimização, o registro da queixa deve conter elementos que permitem caracterizar a situação: referência a agressão, identificação do agressor referido pela vítima, descrição do local, data e hora da agressão, tipificação da agressão, descrição de lesão e/ou queixas apresentadas pela vítima. Após o registro da queixa a situação deve ser sinalizada, a vítima deve ser encaminhada para dentro do serviço de urgência, e nunca para a sala de espera, onde muitas vezes se encontra o agressor (Gomes, 2014).

Vale ressaltar que o enfermeiro forense deve atentar-se aos indicadores de violência física: presença de lesões físicas, como queimaduras, hematomas, feridas e fraturas, que não se ajustam à causa alegada, ocultação de lesões antigas e não explicadas. Ainda observar também o comportamento da vítima se a mesma usa roupas excessivamente compostas; evita sair de casa, e/ou, quando sai, evita falar com vizinhos e familiares; não faz contato visual; se explica em demasia; bem como observar também o comportamento do agressor; se o mesmo se mostra agressivo com os profissionais de saúde; impõe sua presença a força; apresenta postura intimidadora; demonstra ciúmes/raiva (ABEFORENSE, 2017).

Outros fatores requerem do enfermeiro forense atenção, por exemplo no que diz respeito aos indicadores de violência sexual: presença de infecções urinárias; dor ou inchaço nas áreas genitais ou anais; lesões e sangramento; secreções vaginais anormais; bem como a observação do comportamento da vítima; se a mesma evita consultas ginecológicas; não faz contato visual durante consulta de enfermagem; evita sair e conversar com os vizinhos e familiares. E ainda em relação ao comportamento do agressor: se culpa a mulher pela agressão; apresenta abuso de álcool e drogas são fatores que devem ser observados pelo profissional (ABEFORENSE, 2017).

Atentar-se aos indicadores de violência psicológica: dor crônica em qualquer parte do corpo ou mesmo sem localização precisa, dor que não tem nome ou lugar, história de tentativa de suicídio. Comportamento da vítima: mudanças bruscas de humor, baixa autoestima, apresenta sintomas depressivos, evita sair de casa. Comportamento do agressor: ridiculariza ou humilha publicamente, mudanças bruscas e injustificadas de humores (ABEFORENSE, 2017).

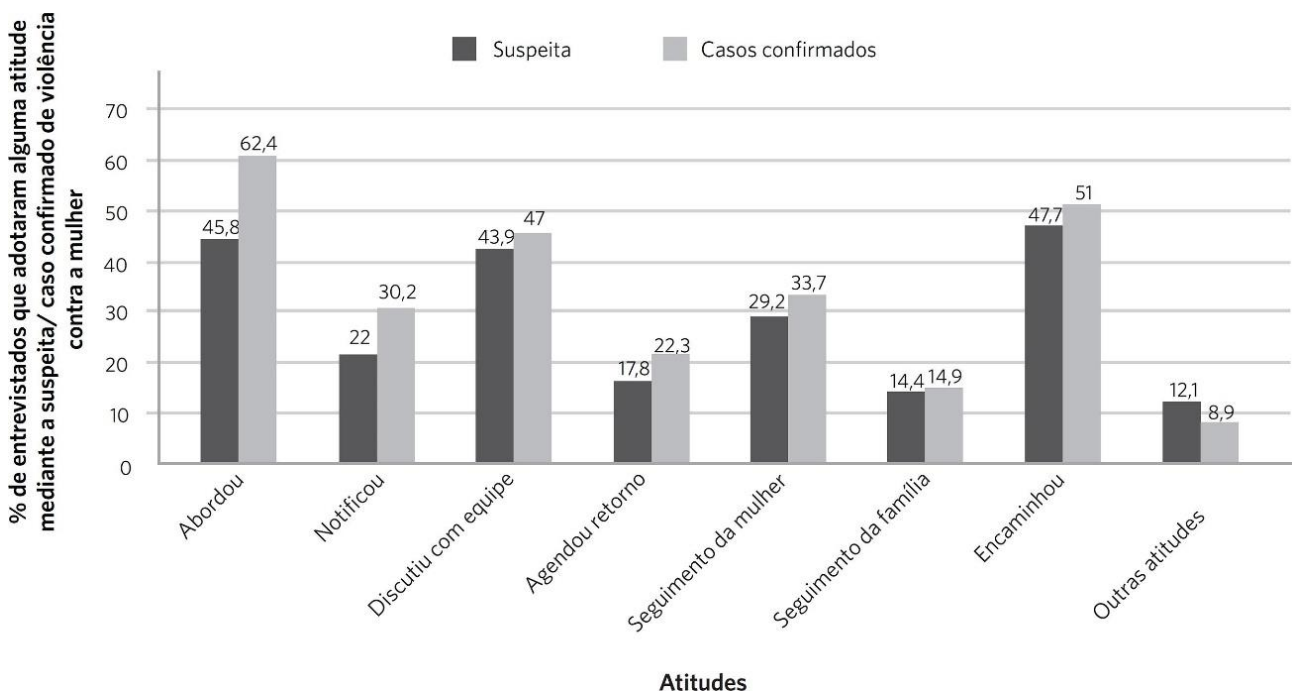
Vale ressaltar, que todo o atendimento em que o paciente apresenta sinais que caracterizam violência, deverá ser preenchido uma notificação compulsória de suspeita ou evidência de violências interpessoais e autoprovocadas, segundo Portaria GM/MS nº 1.271 de 06/06/2014 (BRASIL, 2014). Este registro garante os direitos da pessoa a fim de acionar os direitos de atenção e proteção.



Porém o olhar reducionista, certamente dificulta a construção de uma relação de confiança entre as partes e, conseqüentemente, pode aumentar as chances de as mulheres não retornarem à instituição que as ampara ou, pelo menos, que deveria fazê-lo (Gadoni-Costa et al., 2011; Souza; Sousa, 2015).

Deve se priorizar sua segurança das vítimas de violência. Realizado isso, é necessário que a família e os amigos saibam que não estão a ser julgados. Quando a vítima sente que alguém a está escutando sem fazer qualquer julgamento, os medos e as ansiedades são reduzidos, as vítimas começam a acreditar que suas necessidades serão satisfeitas; deve-se explicar funções, procedimentos e tratamentos a serem realizados, e passar uma imagem de confiança à vítima. O enfermeiro forense deve ser correto e respeitável quer para a vítima, para a família, ou para o agressor (Gomes, 2014).

De acordo com Souza et al. (2018) a omissão dos profissionais mediante a violência, ganha visibilidade ainda maior ao se verificar a alta proporção dos profissionais que não adotaram alguma atitude para condução dos casos, sejam eles suspeitos ou confirmados (embora um pouco menor para os últimos). Sabe-se que a busca do serviço de saúde de fato se dá, muitas vezes, pelas lesões físicas decorrentes da violência; no entanto, o atendimento a esses casos não deve restringir-se ao tratamento de tais lesões, conforme observado na Figura 1 abaixo.



**Figura 1.** Atitudes dos profissionais frente a casos suspeitos e confirmados de violência contra a mulher, em 10 municípios brasileiros. Fonte: os autores.

No caso da Figura 1 acima, tem-se exemplos de quais são as atitudes dos profissionais frente a casos suspeitos ou confirmados de VD contra a mulher, e diante disto é importante que os profissionais que irão atender estas vítimas saibam quais os critérios para um atendimento seguro e de qualidade, que permita uma atenção devida a estas mulheres que se encontram em situação de vulnerabilidade.

Nesse sentido são critérios a considerar como suspeita de agressão em contexto de violência doméstica: lesões na face, pescoço, tórax, abdome ou genitais; lesões durante a gravidez; lesões bilaterais com padrões modelados; evidente atraso entre o aparecimento da lesão e a procura de tratamento; múltiplas lesões com diferentes estados de cicatrização, lesões inconscientes com histórias relatadas, ideação suicida; pessoa com acompanhante superprotetor ou com comportamento agressivo, que não permite a vítima expressar-se; evidente padrão de repetição de ideias ao serviço de urgência por episódios traumáticos (Gomes, 2014).

De acordo com Gomes (2014), é de grande importância que o enfermeiro tenha sensibilidade para a avaliação destes indicadores, pois apesar da vítima evidenciar relutância em divulgar os fatos, ela tem expectativa de que seu interlocutor perceba que algo está mal e a questione a esse respeito. Mesmo não conseguindo a confirmação através do relato da vítima, ao redigir a queixa deve-se incluir: relato da história do aparecimento da doença ou ocorrência do trauma; descrição das lesões, a data de aparecimento e o mecanismo traumático, registro da suspeita de VD.

Segundo Nery et al. (2014) “A experiência e qualificação fará toda a diferença no atendimento, fazendo com que essas mulheres tenham confiança e segurança para pedir ajuda e por fim nesse círculo de agressões.”

Conforme Gomes (2014) o enfermeiro é responsável pela vítima e tem uma posição privilegiada para obter a veracidade dos fatos, se durante a entrevista a VD for confirmada, este deve se preocupar em: validar os sentimentos da vítima; informar a vítima de que ela não é responsável pelo abuso e pelas agressões; expressar preocupação com sua segurança; questionar a vítima se considera que é seguro ir pra casa; explorar se tem outras opções; questionar se existem crianças em risco; questionar se é dependente financeiramente do agressor.

A resolução das situações de VD, quando possível, não se dará no contexto dos serviços de urgência, mas é necessário que os serviços de saúde exponham as alternativas disponíveis em termos de acolhimento e intervenção, fornecendo à vítima ferramentas que ela poderá usar quando conseguir tomar a decisão, da responsabilidade pelo destino da sua vida. Desta forma, é importante a implantação de um protocolo como instrumento para identificação de sinais/sintomas de alerta, ou forma usual de apresentação de doenças e agravos para possibilitar a classificação por níveis de gravidade (Nery et al., 2014).

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é considerado um sistema nacional de informações que é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam na lista nacional de doenças de notificação compulsória, dentre elas tem-se a VD (Nery et al., 2014).

### ***O acolhimento, promoção e a prevenção às mulheres vítimas de violência***

A violência doméstica é uma prática secular, legitimada e silenciada ao longo do tempo, os profissionais de saúde, nomeadamente os enfermeiros, pela sua condição particular devem estar habilitados a reconhecer uma situação de maus tratos, e deter informações para promover suporte, informação e segurança a vítima. A VD caracteriza-se por qualquer conduta ou omissão que inflija sofrimento físico, sexual, psicológico ou econômico, de modo direto ou indireto, por meio de ameaça, engano, coação ou qualquer outro meio (Gomes, 2014).

O enfermeiro necessita desenvolver o “olhar” para detecção da violência e reconhecê-la como um problema grave de saúde pública, realizar um atendimento acolhedor, incluir a equipe multiprofissional e encaminhar adequadamente a vítima.

Para a vigilância epidemiológica o conceito de políticas públicas de prevenção e intervenção a violência requer uma ação obrigatória dos profissionais de saúde em notificar os casos suspeitos e/ou confirmados para um encaminhamento efetivo (Garbin et al., 2015).

Ao mesmo tempo conforme a Portaria nº 204/2016 do Ministério da Saúde, todas as situações que abrangem vítimas de violência precisam ser notificadas. Assim, o enfermeiro forense na emergência auxiliaria a justiça com a obtenção de provas obtidas no local do crime (BRASIL, 2016).

Evidencia-se a necessidade de tratar a violência de forma interdisciplinar e para tanto, deve haver interação entre os órgãos municipais e estaduais no sentido de elaborarem estratégias para direcionar as ações que permitam o reconhecimento da violência, sendo este um desafio. Nessa perspectiva a utilização de ferramentas de comunicação tal como a notificação, pode configurar estratégia eficiente já que possibilita a criação de uma rede de informação entre os órgãos governamentais, e a construção de uma rede para o controle da violência (Garbin, 2011; Almeida et al., 2012; Villela et al., 2011).

O acolhimento da pessoa em situação de violência deve permear todos os locais e momentos do processo de produção do cuidado, diferenciando-se da tradicional triagem. O acolhimento representa a primeira etapa do atendimento e nele são fundamentais: ética, privacidade, confidencialidade e sigilo. A pessoa deverá ser acolhida em ambiente reservado assim que sinaliza o fato que a levou a procurar atendimento (ABEFORENSE, 2017).

O enfermeiro precisa estar preparado para atender a demanda da violência nos serviços de saúde, sendo capaz de atuar na prevenção da violência e na promoção de uma cultura de paz; de detectar precocemente casos de violência, inclusive os que não estão explícitos (muitas vezes disfarçados de acidentes ou dores recorrentes); de prestar um cuidado humanizado para as vítimas e para os agressores; e de realizar a notificação dos casos suspeitos e confirmados (ABEFORENSE, 2017).

Quando confirmada a violência, o profissional de saúde deve comunicar aos órgãos competentes para que se interfira na situação, gerando mudanças e assegurando os direitos e a integridade da vítima,

para definir e atuar nas possibilidades de prevenção da violência, que podem ocorrer por meio do entendimento dos dados epidemiológicos acerca do avanço da violência, o que permitirá direcionar as ações e intensificar a prevenção à mesma (Almeida et al., 2012; Cecílio et al., 2012).

Gomes (2014) afirma que os atos de violência devem ser notificados e os profissionais de saúde devem tratar cada vítima com respeito, dignidade, providenciando individualização, segurança e informação. A detecção precoce da ocorrência da VD é importante, na medida em que os episódios de agressão vão aumentando a frequência e gravidade ao longo do tempo. O estar desperto para sinais de alerta e inquirir a vítima com as questões certas vai possibilitar uma intervenção efetiva.

A atuação do enfermeiro e da equipe multidisciplinar demanda um trabalho constante e eficaz na prevenção da violência, atuando na educação continuada e na promoção de campanhas onde são fornecidas informações e sensibilizadas as vítimas, familiares e comunidade (Nery et al., 2014).

Gomes (2014) ainda reitera que o acolhimento feito pelo enfermeiro forense deve assegurar que todas as pessoas que recorrem ao serviço de urgência das unidades hospitalares, que se identificam como vítimas de VD, possam ter o direito a uma intervenção compreensiva, correta e psicologicamente indicada, capacitar a vítima para tomadas de decisão informadas e escolhas sobre sua vida, respeitar a confidencialidade e a privacidade da vítima.

O cuidado de enfermagem às vítimas de violência deve promover segurança, acolhimento, respeito e satisfação das suas necessidades individuais. Portanto, o seu atendimento deve ser planejado e pautado nas políticas públicas de saúde, na legislação vigente e baseado nos instrumentos básicos de enfermagem. Esta tríade torna-se fundamental para a segurança das vítimas, evitando a revitimização, e, minimizando assim agravos futuros. (ABEFORENSE, 2017).

A eficácia de um enfermeiro forense é também baseada no fato de possuir como uma de suas competências, a interação com os outros profissionais; além, da capacidade de assistir a vítima e/ou o ofensor com um olhar humanizado, que é característico da enfermagem (Santos et al., 2019).

Coelho (2013) assegura que é nesse contexto que se fundamenta a importância da formação de enfermeiros com conhecimento, técnicas e habilidades forenses nos serviços de emergência. Capazes de colher e preservar os vestígios demandados de um crime, já que são frágeis e facilmente deterioráveis, podendo ser alterados ou perdidos durante a assistência de enfermagem e, em caso disso acontecer, pouco poderá ser feito para recuperá-lo.

De acordo com Gomes (2014) “os profissionais que tenham razões para acreditar que se trata de uma situação de VD, deve-se ter um planejamento cuidadoso na abordagem da vítima, uma preparação e mobilização de recursos”. Os serviços de urgência têm o dever de constituir-se num local de promoção de informações, sendo os enfermeiros, pela sua proximidade com as vítimas, o veículo mais eficaz para a difusão dessa informação.

O enfermeiro forense deve escutar calmamente a história da mulher e suas expectativas em relação à assistência; buscar entender seu problema, a origem de seu sofrimento e as dificuldades que ela tem para sair da dinâmica abusiva (ABEFORENSE, 2017). Ainda o ambiente da entrevista deve ser um lugar onde possa ser assegurada a confidencialidade, e onde a vítima não possa ser ouvida ou observada do lado de fora, de forma a não ser perturbada ou interrompida durante a entrevista (Gomes, 2014).

### ***Compreender a ciência da enfermagem aos aspectos forenses do cuidado a saúde, frente a violência doméstica***

A incorporação das ciências forenses no campo da enfermagem tem a capacidade de propor mudanças e melhorias nos cuidados prestados aos envolvidos em crimes, trazendo mais uma competência para esse profissional. Esse tipo de conhecimento nas emergências tornou-se imprescindível, já que o enfermeiro, na maioria das vezes, estabelece o primeiro contato com as pessoas que recorrem aos serviços de saúde, sendo exposto aos cenários de suspeitas de violências. Podendo então, iniciar as intervenções forenses (Alves et al., 2019).

Para Gomes (2014) é de fundamental importância que os profissionais de saúde sejam sensíveis as pistas e indicadores que possam sugerir VD, o corpo da vítima é uma parte da cena do crime e a documentação de lesões pode corroborar a história da violência a que esta foi sujeita, sendo as lesões encontradas consistentes com a história relatada pela vítima. A identificação de lesões possibilita fornecer tratamento adequado, avaliar a necessidade de intervenções adicionais e determinar o caminho correto.

Segundo Coelho (2013), o preparo dos enfermeiros forenses na emergência passa pela aptidão em estabelecer uma relação de confiança com os envolvidos na ação criminal, facilitando a anamnese, o exame físico e conseqüentemente para recolher informações pertinentes na cooperação da investigação criminal. Estes aprendem a não deixar nenhum vestígio despercebido ou ignorado, que possa ser um indício da violência, como, por exemplo, na verificação de feridas, arranhões, mordidas, hematomas e presença de materiais biológicos; evidenciando que em algumas situações, não perdurarão por muito tempo e, por isso, necessitam de registro imediato.

Então, conforme o Regulamento das Competências Técnicas da Enfermagem Forense (ABEFORENSE, 2015) e do Anexo da Resolução 556 (COFEN, 2017), compete ao enfermeiro forense: identificar cenários de violências; garantir a segurança da vítima, com ou sem vida; realizar exame físico minucioso, identificando lesões e classificando-as em intencionais ou não intencionais; coletar e preservar os vestígios; medir as lesões e determinar sua forma, podendo estabelecer uma relação da violência com o tipo de objeto utilizado, através da interpretação do mecanismo de força (cinética do crime); realizar registros fotográficos; e documentar os nomes das pessoas que estiverem em contato com a vítima durante o seu tratamento e/ou seu deslocamento até a unidade hospitalar.

No processo de avaliação da vítima o enfermeiro forense recolhe dados num processo sistemático e contínuo, com foco na identificação das implicações médico-legais desses resultados; envolve o paciente, a família, a comunidade e os outros profissionais de saúde, conforme o caso, em colaboração com a coleta de dados holística, prioriza tais ações com base na condição imediata e nas necessidades antecipadas do paciente; utiliza técnicas adequadas em evidências de avaliação e nos instrumentos de coleta de dados pertinentes, usa modelos analíticos e ferramentas de resolução de problemas na prática da enfermagem forense (Gomes, 2014).

Os profissionais de saúde não devem focar somente no tratamento de lesões, sem questionarem acerca da sua causa, portanto, as perguntas iniciais devem deixar a vítima à vontade e em segurança. Em casos de situação de agressão a longo período de tempo, a vítima sente-se deprimida, insegura, com falta de confiança e autoestima; por esse motivo para estabelecer uma relação empática com a vítima, deve-se fazer perguntas indiretas como: está tudo bem em casa? está sendo bem tratada, seu companheiro preocupa-se com seu bem estar?. Ou perguntas abertas como "O que aconteceu com você", "O que ele fez ou o que ela fez". Evitar POR QUE as perguntas, pois podem sugerir uma perspectiva de julgamento por parte do entrevistador (Gomes, 2014; ABEFORENSE, 2017).

Gomes (2014) evidencia ser importante que o profissionais deixem claro à vítima que ela não está sozinha, que existem muitas outras pessoas na mesma situação, afirmar que a procura de ajuda é um passo importantíssimo, deixar claro o fato de ser a violência doméstica um crime e que ela tem direito a viver sem agressões; reforçar sempre que ela não tem culpa do ocorrido, e que nada justifica essa situação; declarando caber ao agressor toda a culpa e responsabilidade, afirmando que a decisão de recorrer ao serviço de urgência foi um grande passo para garantir a sua segurança, assegurar que vai apoiá-la, independentemente do que ela decidir fazer.

Desta forma, segundo Alves et al. (2019) é importante a formação de enfermeiros com conhecimentos forenses, tendo a capacidade de pensamento crítico e tomada de decisões para a sua prática nos serviços e unidades de emergência. O tempo de serviço profissional, a existência de protocolos institucionais e a qualidade acadêmica indicam o nível de conhecimento e execução dessa ciência. Torna-se crucial, então, o desenvolvimento intelectual e de habilidades do enfermeiro emergencista para a prática forense, na prestação dos cuidados iniciais e em todo contexto da investigação criminal.

A vítima deve ser examinada em uma área privada do serviço de urgência, o enfermeiro deve garantir a confidencialidade, conforto físico e psicológico, dado o estado emocional de ansiedade presente na vítima. O exame físico deve ser realizado, iniciando pela cabeça e terminado pelos pés, devendo ter atenção especial para zonas ocultas (couro cabeludo, região retroauricular, axila, pescoço/nuca, região inguinal e região plantar); lesões que devem ser foto documentadas após consentimento informado e assinado pela vítima, e devem ser fotografadas antes e depois do tratamento (Gomes, 2014).

Além disso, devem ser tiradas fotografias composta (plano corporal), com captação tanto do rosto como das lesões de modo a evidenciar o traumatismo e permitir a identificação da vítima; fotografia de enquadramento (plano do local onde se encontra a lesão); fotografia de pormenor (plano da lesão com e sem régua numérica), sendo necessário colocar a etiqueta com dados da vítima próximo da lesão para fotografar. Todas as fotografias devem conter elementos identificativos: data, hora, nome do hospital, número de episódio de urgência e número mecanográfico do enfermeiro que tira a fotografia (Gomes, 2014).

Além disso, compete detalhar os procedimentos terapêuticos realizados; descrever os materiais recolhidos, colocando a data e hora desta ação (cadeia de custódia), garantindo sua legalidade e confidencialidade; armazenar roupas em sacos de papel e nunca em sacolas plásticas, pois estas permitem a passagem de luz que cria um ambiente úmido e favorece a multiplicação de bactérias; desenvolver técnicas de entrevista com os envolvidos; podendo, até mesmo, servir como testemunha em tribunais, além de todo o contexto de uma investigação criminal. Todas essas funções têm o propósito da melhor análise do delito, e para atingir esse objetivo o pensamento tem que consistir nas ações que irão refletir no futuro, focando não só no processo saúde-doença, mas também nas evidências da prática de violência (Alves et al., 2019).

Segundo Gomes (2014), para fazer a avaliação do risco de VD o enfermeiro responsável pela vítima deve fazer o uso do instrumento de avaliação do risco, onde consta a lista de indicadores de risco (história de atos de violência ou abuso de força, ameaças, perseguição, homicídio, aumento da frequência e/ou intensidade dos episódios de agressão, utilização de armas e o plano de saída e abandono do lar).

A avaliação dos riscos poderá ter a vantagem de ajudar a avaliar a gravidade da situação da vítima e de conhecer o peso das consequências reais de todas as possibilidades de ação; essa avaliação também fornece informações que o sistema judicial pode utilizar para uma intervenção mais rigorosa, funciona como ferramenta de educação para os prestadores de cuidados de saúde. Essa avaliação do risco requer que o enfermeiro consiga perceber como se desenvolve a violência em cada caso específico, e qual o grau de coerção aplicado ao agressor (Gomes, 2014).

O Enfermeiro Forense poderá aplicar a Sistematização da Assistência de Enfermagem, combinando as ciências da enfermagem e forenses bem como agregando os cuidados de saúde específicos, embasada cientificamente, para atender às necessidades da vítima, do agressor, das famílias, da população vulnerável (COFEN, 2017; Duarte; Barreira, 2011).

No que se refere ao processo de enfermagem após o exame físico e coleta de dados dá-se início ao levantamento dos diagnósticos de enfermagem, sendo assim o enfermeiro forense analisa os dados de avaliação para determinar o diagnóstico ou os problemas, desses derivam dados de avaliação, validação

com o paciente, família e outros profissionais de saúde, preenchimento de documentos de forma a facilitar a determinação dos resultados esperados, e então elabora-se um plano (Gomes, 2014).

Considerando que os enfermeiros forenses são capacitados para identificar cenários de violência, no pronto atendimento, ele estabelece seu papel realizando diagnósticos de enfermagem contextualizados, onde terá respaldo legal e conhecimento técnico científico para coletar vestígios de violência, e realizar laudos de lesões corporais leves (Silva, 2014).

Na fase de identificação dos resultados esperados para um plano individualizado ao paciente ou para a situação, o enfermeiro forense deve envolver o paciente, a família, assim como outros profissionais de saúde que colaboram na formulação de resultado esperados, considera os riscos associados, benefícios, custos, evidências científicas disponíveis, define os resultados esperados em termos do paciente, dos valores do paciente, das considerações éticas, ambiente ou situação, tal como os riscos associados, benefícios e custos, e evidências científicas atuais; deve incluir uma estimativa de tempo dos resultados esperados quando for o caso; desenvolver os resultados esperados que fornecem orientação para a continuidade dos cuidados; modificar os resultados esperados com base em mudanças no estado do paciente ou de avaliação da situação (Gomes, 2014).

Na etapa da implementação o enfermeiro forense implementa o plano de cuidados de uma forma segura e pontual; implementa intervenções psicoterapêuticas e socioterapêuticas, centradas nas respostas humanas ao processo de violência, utiliza intervenções baseadas em evidências e tratamentos específicos para o diagnóstico ou problemas; utiliza recursos da comunidade para implementar o plano; colabora com os colegas de enfermagem para implementar o plano (Gomes, 2014).

Ou seja, o enfermeiro forense é ator fundamental no auxílio e orientação a essas vítimas, definitivamente colaborando para diminuir a violência doméstica contra mulheres mundialmente, enquanto sujeito que coloca em prática todos os seus conhecimentos técnico-científicos e holísticos a serviço da vítima e da justiça. Dessa forma, fica evidente a contribuição do enfermeiro no atendimento a mulheres vítimas de violência doméstica.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A violência doméstica, principalmente contra as mulheres deixou de ser só estatística, passando a ser um problema de saúde pública. Com o aumento dos índices de violência se fez necessário um profissional qualificado com conhecimento técnico-científico e o cuidar humanizado, que é típico da enfermagem.

Nessa perspectiva surge o enfermeiro forense, profissional de saúde que possibilitará o reconhecimento dos possíveis quadros de violência, já que encontra-se em contato direto com as vítimas, bem como presente nos serviços de saúde onde normalmente essas mulheres buscam ajuda e tratamento



para seus males. Isso os deixa próximos, fornece a possibilidade de construir elos de confiança e permite reconstruir conceitos sobre a violência, com vistas a reduzir os índices deste agravo e mudar a realidade social.

Nesse sentido evidenciou-se o objeto deste estudo que foi investigar a aplicação dos princípios e normas do enfermeiro forense, trazendo então a necessidade de descrever a contribuição desse enfermeiro no atendimento a mulheres vítimas de violência doméstica.

Os resultados desta revisão permitiram identificar que há a necessidade de um acolhimento humanizado sem julgamentos por parte do enfermeiro forense e isso fará toda a diferença nas situações de violência. A prevenção requer um trabalho dinâmico e persistente junto à vítima, e o enfrentamento disso é uma construção contínua. Não existe um modelo para cuidar já que as situações de cada vítima são específicas, porém, profissionais melhor preparados terão condições de estabelecer uma relação de cuidado que extrapole as ações técnicas com estabelecimento de vínculos de cuidado com as vítimas. Ressalta-se que o processo de cuidar não ocorre isoladamente, mas por meio de intencionalidade, interação, disponibilidade e confiança entre profissional e paciente.

Sendo assim, identificou-se por meio dessa investigação que a enfermagem forense combina o cuidar da enfermagem e os princípios das ciências forenses, atuando na identificação das violências, atendimento as vítimas, na prestação de cuidados de enfermagem, promovendo cuidados diretos às vítimas, familiares e seus agressores, aplicando a lei ao modo de cuidar da pessoa. Prestando um cuidado integral aplicando o processo de enfermagem às vítimas, informando-as que não estão sozinhas, e que não são culpadas pelas agressões que sofrem e que tem como viver sem violência.

Nesse sentido compreendeu-se por meio deste estudo que a enfermagem forense é um campo de infinitas possibilidades, conforme citações nesta pesquisa; entretanto é consideravelmente desconhecida por ser uma especialização nova e insuficientemente valorizada devido a suas raras atuações e ações ocupadas por outros profissionais. No entanto, trata-se de formação que contribui com excelência para reduzir os índices de violência doméstica contra mulheres, na medida em que facilita a identificação do perfil das vítimas, possibilitando intervenções eficazes e medidas de controle no combate à violência.

Fica claro tratar-se de uma pesquisa relevante, porque percebe-se a escassez de publicações pautadas especificamente sobre o tema Enfermagem Forense. Dessa forma, essa pesquisa pretende incentivar a reflexão da importância da atuação do enfermeiro forense, bem como possibilitar o surgimento de trabalhos científicos sobre Enfermagem Forense, que tenham como foco refletir sobre protocolos de assistência integral as vítimas de violência e a atuação da Enfermagem Forense no que diz respeito a Violência Doméstica.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- ABEFORENSE (2015). Regulamento das Competências Técnicas da Enfermagem Forense. In: Assembleia da ABEFORENSE (Associação Brasileira de Enfermagem Forense), Aracaju: 2: 7–9.
- ABEFORENSE (2017). Cartilha de Orientação da Enfermagem Forense -Violência: Identifique, Notifique e Denuncie. [S. l.: s. n.]. Associação Brasileira de Enfermagem Forense. Disponível em: <http://www.abeforense.org.br/wp-content/uploads/2017/11/Cartilha-de-Orienta%C3%A7%C3%B5es-da-Enfermagem-Forense-ABEFORENSE.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2020.
- Almeida et al. (2012). A responsabilidade dos profissionais de saúde na notificação dos casos de violência contra crianças e adolescentes de acordo com seus códigos de ética. *Arquivos em Odontologia*, 48(2):102-115. Dóí: 10.7308/aodontol/2012.48.2.08
- Alves et al. (2019). A importância da enfermagem forense para enfermeiros que atuam nas unidades de emergência. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 30: e1133-e1133.
- Beiras et al. (2012). Políticas e leis sobre violência de gênero-reflexões críticas. *Psicologia & Sociedade*, 24(1): 36-45.
- BRASIL (2006). Lei nº 11.340, 7 de agosto de 2006. Lei Maria da Penha. Brasília, DF. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2004-2006/2006/lei/111340.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/lei/111340.htm). Acesso: 23 mar. 2020.
- BRASIL (2011). Secretaria Nacional de Enfrentamento à Violência contra as Mulheres. Secretaria de Políticas para as Mulheres. Política Nacional de Enfrentamento à Violência Contra as Mulheres. 46p.
- BRASIL (2014). Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.271 de 06/06/2014 - Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Disponível em [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271\\_06\\_06\\_2014.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html). Acesso em: 15 de fev. 2020.
- BRASIL (2016). Ministério da saúde. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204\\_17\\_02\\_2016.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html). Acesso em: 08 nov. 2019.
- Cecilio et al. (2012). Violência interpessoal: estudo descritivo dos casos não fatais atendidos em uma unidade de urgência e emergência referência de sete municípios do estado de São Paulo, Brasil, 2008

- a 2010. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 21(2): 293-304. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742012000200012>.
- Coelho et al. (2016). Impacto da formação em ciências forenses. *Servir* (Lisbon, Portugal), 59(1): 27-33.
- Coelho MAA (2013) Impacto da formação em ciências forenses. Tese de Doutorado. Instituto Politécnico de Viseu, Escola Superior de Saúde de Viseu. 80p.
- COFEN (2017). Resolução Nº 556/2017. Regulamenta a atividade do Enfermeiro Forense no Brasil, e dá outras providências. Conselho Federal de Enfermagem. Brasília: 23 ago. 2017.
- Duarte et al. (2011). Revista *Enfermagem em Novas Dimensões: Wanda Horta e sua contribuição de um novo saber da enfermagem (1975-1979) - Texto & Contexto Enferm.*, 20(3): 334-340.
- Gadoni-Costa et al. (2011). Violência contra a mulher: levantamento dos casos atendidos no setor de psicologia de uma delegacia para a mulher. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 28(2): 219-227.
- Garbin et al. (2011). Violência denunciada: ocorrências de maus tratos contra crianças e adolescentes registradas em uma unidade policial. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 64(4): 665-670.
- Garbin et al. (2015). Desafios do profissional de saúde na notificação da violência: obrigatoriedade, efetivação e encaminhamento. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20: 1879-1890.
- Gomes A (2014). *Enfermagem Forense*. 1. ed. atual. Lisboa: Lidel.
- Gomes A (2014). *Enfermagem Forense*. 2. ed. atual. Lisboa: Lidel.
- IPEA (2015). A institucionalização das políticas públicas de enfrentamento à violência contra mulheres. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Disponível em: <<https://www12.senado.leg.br/institucional/omv/entenda-a-violencia/pdfs/a-institucionalizacao-das-politicas-publicas-de-enfrentamento-a-violencia-contras-as-mulheres-no-brasil>>. Acesso em: 12 fev. 2020.
- Lima SLLE (2013). Os profissionais de saúde e a atenção à mulher em situação de violência sexual: um estudo nos serviços de referência do município de Natal/Rio Grande do Norte. Dissertação. Mestrado em Ciências na área de Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 138p.
- Nery et al. (2014). Possibilidade de uma enfermagem forense em hospital de urgência. *R. Interd.*, 7(3): 61-70.
- Saffioti HIB (1999). Já se mete a colher em briga de marido e mulher. *São Paulo em perspectiva*, 13(4): 82-91.
- Santos et al. (2019). Estado da arte da Enfermagem Forense no cenário atual da saúde. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 27: e1015-e1015.


- Santos et al. (2017) Atuação e Competência do Enfermeiro Forense na Preservação de Vestígios no Serviço de Urgência e Emergência. In: Congresso Internacional de Enfermagem. Aracaju. Anais Congresso Internacional de Enfermagem. Aracaju: Editora UNIT, 2017.
- Silva PSS (2014). Os vestígios no local do crime e sua relevância médico-legal face aos interventores extra-hospitalares. Dissertação de Mestrado. Instituto de Ciências Biomédicas
- Silva et al. (2017). Criação da Liga de Enfermagem Forense: um Relato de Experiência. In: Congresso Internacional de Enfermagem. Disponível em: <https://eventos.set.edu.br/index.php/cie/article/view/5786/2304>. Acesso em: 07 maio. 2020.
- Souza et al. (2018). Atitudes e opiniões de profissionais envolvidos na atenção à mulher em situação de violência em 10 municípios brasileiros. *Saúde em Debate*, 42: 13-29.
- Souza et al. (2015). Políticas públicas e violência contra a mulher: a realidade do sudoeste goiano. *Revista da SPAGESP*, 16(2): 59-74.
- Villela et al. (2011). Ambiguidades e contradições no atendimento de mulheres que sofrem violência. *Saúde e Sociedade*, 20(1): 113-123.


## Capítulo III

# Mecanismos de virulência de *Candida albicans*


Recebido em: 15/10/2020

Aceito em: 21/10/2020

 10.46420/9786588319390cap3

Emmanuel Vinicius Silva Costa<sup>1\*</sup> 

Thayomara Oliveira da Silva<sup>1</sup> 

Alessandra Teixeira de Macedo<sup>1</sup> 

Herison Victor Lima Muniz<sup>1</sup> 

Danyelle Cristina Pereira Santos<sup>1</sup> 

Julliana Ribeiro Alves dos Santos<sup>1</sup> 

## INTRODUÇÃO

Infecções por espécies do gênero *Candida* são uma das principais causas de morbimortalidade e constituem uma ampla variedade de manifestações clínicas, desde superficiais a amplamente disseminadas pela corrente sanguínea (Kullberg et al., 2015).

O gênero *Candida* é constituído pelas principais leveduras associadas a infecções oportunistas nos seres humanos (Vieira, 2016). Essas espécies vivem em comensalismo com o organismo, podendo habitar a região gastrointestinal, urogenital, pele e mucosas (Pappas et al., 2018). No entanto, tornam-se patogênicas quando o sistema imunológico do indivíduo está comprometido, agindo de forma superficial até sistêmica (Vieira, 2016).

A candidíase é uma infecção fúngica causada principalmente por *Candida albicans*, que está presente na microbiota normal. Um desequilíbrio no ambiente oral ou sistêmico acarreta em um supercrescimento dessas espécies oportunistas, causando a infecção (Ramla et al., 2016). Ainda que *C. albicans* seja a espécie mais frequente na candidíase humana, é possível verificar o aumento significativo de infecções causadas por espécies de *Candida* não *albicans*, como *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* e *Candida parapsilosis*, possivelmente relacionado a melhora dos métodos de diagnósticos (Doi et al., 2016; Blostein et al., 2017).

*C. albicans* possui vários mecanismos de virulência, que permitem colonizar o hospedeiro e causar danos, como a capacidade de produzir enzimas hidrolíticas, resistência a antimicrobianos e a habilidade de aderir-se a superfícies, permitindo a formação de biofilmes no organismo hospedeiro (Bernardis et al., 2018).

<sup>1</sup> Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

\* Autor (a) correspondente: emmanuel00vinicius@gmail.com

A emergência das infecções causadas por *C. albicans* destaca-se por ser uma doença de caráter oportunista com vários mecanismos de virulência, que geram complicações no tratamento e dificuldade no diagnóstico. Sabe-se que pacientes imunocomprometidos tornam-se susceptíveis a infecções causadas por este patógeno fúngico. Logo, o objetivo desse trabalho visa avaliar o perfil dos fatores de virulência associados a *C. albicans* relatados em literatura.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma pesquisa documental, qualitativa e de revisão de literatura. Para realizar esse trabalho foram consultadas bases de dados eletrônicos em plataformas do Scielo, Pubmed, LILACS e Google Acadêmico, utilizando como descritores: “*Candida albicans*”; “fatores de virulência” “farmacorresistência fúngica”; “biofilmes”; e que foram publicados nos últimos anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, selecionando o que abordavam com clareza os assuntos de interesse para a realização deste trabalho.

### *Candida albicans*

Candidíase é um termo geral referente a infecções cutâneas, mucosas e sistêmicas causadas por espécies do gênero *Candida*, estimuladas por fatores de riscos imunológicos favoráveis, cujo diagnóstico é estabelecido por cultura positiva (Sobel et al., 1998; Papas et al, 2018).

A prevalência de espécies de *Candida* em relatos de infecções possui uma grande variabilidade geográfica, sendo a *C. albicans* a mais comum, tanto em infecções em adultos quanto pediátricas (Papas et al., 2018). Essa espécie é a principal associada à candidíase invasiva (46,3%), seguida por *C. glabrata* (24,4%) e *C. parapsilosis* (8,1%) (Andes et al., 2016).

*C. albicans* é um fungo presente na microbiota humana em forma de levedura polimórfica de superfícies mucosas, encontrada comumente na região gastrointestinal, respiratória e genitourinário. Geralmente, possui características comensais, quando o organismo hospedeiro encontra-se em homeostasia, tornando-se um agente patogênico oportunista em situações de imunocomprometimento (Dadar et al., 2018). Sua morfogênese alterna entre leveduras comensais e hifas invasivas, sofrendo influência de alterações no pH, temperatura, concentração de CO<sub>2</sub>, soro sanguíneos, entre outros (Lu et al., 2014; Chitty et al., 2017).

Na taxonomia de fungos, *C. albicans* é colocado no filo Ascomycota, ordem Endomycetales, ao qual também pertence à família Saccharomycetaceae, embora *Saccharomyces cerevisiae* e *C. albicans* sejam separados por 140-850 milhões de anos de evolução (Baker et al., 2011).

A espécie *C. albicans* possui uma parede celular constituída principalmente por polissacarídeos, quitina, β-glucana e manana (manoproteínas), os quais são, inclusive, um alvo imunológico ideal para

reconhecimento e modulação de uma resposta imune pelo hospedeiro (Gow et al., 2012a; Gow et al., 2012b).

O primeiro contato com *C. albicans*, na maioria dos casos, acontece durante a passagem pelo canal vaginal ao nascimento. O fungo coloniza a cavidade oral e o trato gastrointestinal inferior do recém-nascido e torna-se microbiota residente de forma comensal e saudável (Mayer et al., 2013; Peixoto et al., 2014).

Os fatores de risco mais importantes para infecções por *C. albicans* são antibioticoterapia, seguida por acesso venoso central, procedimentos cirúrgicos, neutropenia, cateter urinário, assim como algumas doenças, como câncer, malignidade hematológicas, traumas, doenças gastrointestinais, infecções de base, como pelo vírus da imunodeficiência (HIV) e micobactérias, doenças renais, doenças hepáticas, doenças genéticas (Canela et al., 2018).

As células epiteliais apresentam a primeira linha de defesa contra *C. albicans*, expressando a capacidade de reconhecimento de receptores e padrões moleculares específicos de uma variedade de microrganismos patogênicos, incluindo esta espécie fúngica. São capazes de induzir a expressão de peptídeos antimicrobianos, como catelicidinas e histatinas, que auxiliam no controle do crescimento comensal da *C. albicans* e durante a fase infecciosa (Abiko et al., 2002; Li et al., 2011; Naglik et al., 2011a; Naglik et al., 2011b).

No entanto, o organismo hospedeiro precisa encontrar um equilíbrio entre a eliminação das hifas invasiva e a tolerância das leveduras comensais, evitando uma resposta imune rápida e desequilibrada, a fim de eliminar a possibilidade de uma reação imunológica exagerada que seja prejudicial ao hospedeiro (Höfs et al., 2016).

### ***Fatores de Virulência***

Os microrganismos possuem mecanismos chamados fatores de virulência, que permitem e facilitam a colonização e/ou infecção no hospedeiro. Eles expressam uma série de estratégias específicas para se estabelecer, causar a doença e superar as defesas do organismo (Naglik et al., 2003).

*C. albicans* possui uma variedade de fatores de sobrevivência que o auxiliam tanto na colonização comensal entre a microbiota do hospedeiro quanto na invasão do tecido na fase infecciosa (Höfs et al., 2016). Entre suas propriedades de virulência, cita-se a capacidade de alteração morfológica, expressão de adesinas e invasinas na superfície celular, formação de biofilmes e resistência a antifúngicos (Mayer et al., 2013).

## Morfogênese

A transição morfológica da forma de levedura para hifas é considerada um dos fatores de virulência mais representativos, uma vez que ambas as formas são sugeridas como importante para a patogenicidade de *C. albicans* (Jacobsen et al., 2012; Noble et al.; 2017). Estudos apontam que as células em levedura são importantes para a disseminação de *C. albicans* no organismo, ainda que de forma assintomática; enquanto as hifas apresentam potencial invasivo, contribuindo para o estabelecimento do dano tecidual (Jacobsen et al., 2012; Cassone, 2015; Witchley et al., 2019). Estudos demonstraram também que *C. albicans* na forma hifal pode apresentar a capacidade de escapar da fagocitose e eliminar macrófagos (McKenzie et al., 2010).

A levedura predomina em condições padrões, e as hifas podem ser induzidas pela exposição da *C. albicans* a estímulos associados ao hospedeiro *in vivo* ou a modelos *in vitro*. As hifas são naturalmente invasivas, capazes de penetrar em barreiras epiteliais e endoteliais do hospedeiro, além da expressão de fatores de virulência, como a produção de adesinas e da toxina formadora de poros (candidalisina) (Nantel et al., 2002; Carlisle et al., 2013; Moyes et al., 2016).

Para essa transição morfológica, estímulos ambientais, como temperatura, nutrição disponível, teores de oxigênio e carbono, presença de N-acetilglicosamina (GlcNAc) e pH, ativam a via de sinalização *cAMP/PKA* ou *MAPK*, eventualmente induzindo a expressão de fatores de transcrição *Efg1* e *Cpb1* da atividade de formação de hifas (Hnisz et al., 2012; Maiti et al., 2015). A morfogênese também pode ser regulada pela molécula sensora de quórum farnesol, que em altas densidade celulares favorece o crescimento de leveduras por meio da repressão de sinais da via *cAMP* e ativação de repressores hifal *TUP1* (Mayer et al., 2013).

Além disso, o desenvolvimento de hifas pode estar relacionado a expressão de genes associados a genes que codificam outros fatores não associados especificamente a formação de hifas, como a proteína de parede hifal (*HWPT1*), proteína de sequência semelhante à aglutinina (*ALS3*), proteases aspáticas secretadas (*SAP4*, *SAP5* e *SAP6*) e proteínas associadas a hifas (*ECE1* e *HYR1*). Essas proteínas são importantes para a atividade adesiva e invasiva ao hospedeiro, e capacidade de crescimento direcionado em contato em uma superfície sólida (timotropismo) (Kumamoto et al., 2005; Sudbery, 2011; Mayer et al., 2013).

## Adesão

A adesão de *C. albicans* à superfície biótica ou abióticas é importante para a colonização comensal e patogênica e para a sobrevivência nesses meios, dependendo de interações entre as adesinas de *Candida* spp. e receptores da célula hospedeira (Moyes et al., 2015; Höfs et al., 2016).

A levedura tem papel importante na dispersão da *C. albicans* no organismo e, ainda que as hifas tenham morfologia mais aderente, a adesão inicial provavelmente ocorre entre a interação levedura e



epitélio, sendo induzida a formação de hifas somente após esse primeiro contato (Moyes et al., 2015; Witchley et al., 2019).

Após a morfogênese, as hifas expressão adesinas específicas na superfície celular de *C. albicans* importantes para a adesão (Moyes et al., 2015). As adesinas pertencentes ao grupo *ALS* e *HWP1* codificam o glicosilfosfatidilinositol associado a glicoproteínas da parede celular que facilitam a adesão da *C. albicans* à superfície das mucosas (Staab et al., 1999; Hoyer, 2001; Hoyer et al., 2008). A adesina do grupo *ALS* codificam grandes glicoproteínas que são ligadas aos  $\beta$ -1,6-glucanos da parede celular do fungo e interagem com o domínio N-terminal da célula hospedeira (Sheppard et al., 2004).

Estudos apontam que as expressões não só desse grupo de genes, mas também de *SAP* e *LIP* (lipase) são observadas na adesão para a formação de biofilme em diversos modelos superficiais testados *in vivo* e *in vitro*, sendo superexpressos na maioria dos modelos (Nailis et al., 2010). O gene *BCR1*, que está relacionado a formação de biofilme (Finkel et al., 2011), também regula a adesão celular por intermédio da regulação da enzima *ALS1* (Finkel et al., 2012).

### **Invasão**

Durante o comensalismo e a patogênese de *C. albicans* é suposto que certo grau de invasão seja necessário, mesmo que de forma moderada, a fim de se obter uma ligação de apoio a célula hospedeira (Gow et al., 2012a).

O crescimento das hifas é um ponto crítico da patogênese em infecções de mucosas, como a candidíase oral e a vaginal, assim como em infecções sistêmicas (Desai, 2018). Nessas infecções, a forma hifal pode ser mais encontrada no meio intracelular, apontando ser a forma mais invasiva (Moyes et al., 2015). A adesão e o reconhecimento de *C. albicans* tem um amplo número de efeitos causados pela interação célula-célula. As principais formas de invasão são endocitose induzida e penetração ativa (Swidergall et al., 2017).

Na endocitose induzida, a interação invasiva induz à sinalização pela célula do hospedeiro, a qual reorganiza seu citoesqueleto para o processo mediado por clatrina de endocitose das hifas aderidas à superfície (Zhu et al., 2012). Esse processo é dirigido pela célula hospedeira com gasto ativo de energia, sem necessidade de viabilidade da célula *Candida* (Moyes et al., 2015). A localização interfere diretamente no mecanismo de invasão, uma vez que captação endocítica de *C. albicans* em células epiteliais orais, por exemplo, é mais evidenciada que em células intestinais, as quais sofre o processo de penetração ativa (Dalle et al., 2010).

A indução da endocitose é um processo que ocorre em até 4 horas após o contato inicial (Villar et al., 2010) e envolve a actina e outras proteínas associadas à endocitose mediada por clatrina (Moreno-Ruiz et al., 2009). A célula de *Candida* sp secretam invasinas *ALS3* e *SSA1* que se ligam à caderina-E e a um

heterodímero composto pelo receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) na superfície celular, que desencadeiam a endocitose dependente de clatrina, levando a célula a produzir pseudópodes que englobam as hifas e as trazem para dentro da célula (Zhu et al., 2012).

A penetração ativa é um processo ativo conduzido pela *C. albicans* que medeia a penetração da maioria das células da mucosa hospedeira, principalmente, epitélio estratificado escamoso (Wächtler et al., 2011; Moyes et al., 2015). Devido a camada superficial ser convencionalmente inativa, o processo de endocitose torna-se ineficaz. Diante disso, *C. albicans* necessita de um processo alternativo para penetrar a célula hospedeira, isto é, uma penetração ativa, na qual as hifas viáveis invadem as células epiteliais, sem necessidade da endocitose natural celular (Wächtler et al., 2011).

*C. albicans* utiliza da secreção de enzimas hidrolíticas, como o grupo *SAP*, para penetrar a barreira epitelial. Essas enzimas degradam a caderina-E e outras proteínas de junção de células interepiteliais, rompendo o epitélio e facilitando a penetração das hifas invasivas (Naglik et al., 2008). Além disso, estudos apontam também que a infecção por *C. albicans* estimula a atividade da calpaína das células epiteliais, que se trata de uma protease de cisteína que degrada a caderina-E, também contribuindo para a invasão fúngica (Xu et al., 2016)

### ***Resistência aos antifúngicos***

A resistência antifúngica é um problema de saúde pública emergente, dificultando a seleção de terapia antifúngica adequada para o tratamento do paciente. A seleção de cepas de *C. albicans* resistentes a antifúngicos de primeira linha, como fluconazol e equinocadinas, está cada vez mais recorrente e associada ao alto uso desses medicamentos de forma não específica (Pfaller et al., 2011; Alexander et al., 2013; Arendrup et al., 2014; Vallabhaneni et al., 2015; Castanheira et al., 2016).

Essa resistência pode variar entre resistência *in vitro* ou resistência clínica. A resistência *in vitro* é caracterizada pela susceptibilidade *in vitro*, mas resistência *in vivo*. Já a resistência clínica pode ser intrínseca ou adquirida. A intrínseca é determinada pela resistência inata sem nunca ter tido contato com alguma substância utilizada no tratamento. A resistência adquirida é definida pelo desenvolvimento dos mecanismos de resistência após a exposição ao antifúngico, seleção de cepas resistentes e crescimento dos mesmos (Arthington-Skaggs et al., 2008).

O termo *Candida* sp. multirresistentes a drogas (MDR) é utilizado para caracterizar cepas que são resistentes a duas classes de antifúngicos; enquanto, o termo *Candida* sp. extensivamente resistentes a medicamentos (XDR) caracteriza cepas resistência a três ou mais drogas antifúngicas (Papas et al., 2018).

Como exemplo de mecanismos de resistência a antimicrobianos, tem-se as bombas de efluxo, que são compostas por proteínas e são divididas em dois grupos com base na sua estrutura e tipo de energia utilizada para o transporte de várias moléculas. Sabe-se que pode haver superexpressão dessas bombas de

efluxo quando ocorre a mutação em genes que interferem na regulação desse mecanismo (Cannon et al., 2009; Jensen et al., 2015).

### ***Mecanismos de resistência aos azóis***

Um mecanismo de resistência na classe dos azóis detém na capacidade da ativação de bombas de efluxo, por meio da liberação do fármaco para o meio extracelular em processo conhecido como exocitose. Consequentemente, haverá a diminuição da concentração do fármaco na enzima-alvo (lanosterol 14- $\alpha$ -desmetilase) (Cowen et al., 2008; Sanguinetti et al., 2015).

A produção de vias alternativas por *Candida* confere a resistência provocada pela perda de ergosterol induzida por azóis (Kelly et al., 1997; Sanguinetti et al., 2015). A acumulação de 14- $\alpha$ -metilfecosterol, ao invés do produto tóxico foi constatada através de mutações no gene *ERG3* (Cowen et al., 2008; Sanguinetti et al., 2015). Essa mutação faz com que haja um bloqueio de acumulação de esterol tóxico (14- $\alpha$ -metil-3,6-diol), que de outra maneira ela se produz na exposição da enzima aos triazóis (Kelly et al., 1997; Sanguinetti et al., 2015).

O mecanismo de alteração da enzima-alvo ou da expressão do gene que faz a codificação (*ERG11*), também é outro importante fator de resistência aos azóis (Cowen et al., 2008; Sanguinetti et al., 2015). Mutações pontuais no gene *ERG11* alteram a enzima de maneira qualitativa, evitando a sua ligação aos componentes triazólicos, devido a redução da sensibilidade (Silva et al., 2012; Sanguinetti et al., 2015).

### ***Mecanismos de resistência às equinocandinas***

Este mecanismo de resistência funciona através de mutações pontuais adquiridas no gene FKS, responsáveis por codificar a enzima 1,3- $\beta$ -D-glucanosintetase, localizadas em regiões conhecidas como “hot-spot” (HS), ocasionado redução de sua sensibilidade e gerando aumento de concentração inibitória mínima e, conseqüentemente, falhas na terapia (Cuenca-Estrella, 2010; Beyda et al., 2012).

### ***Mecanismos de resistência aos polienos***

Na resistência aos polienos, é destacado as mutações provenientes no gene *ERG3*, relacionado com a resistência adquirida, onde as enzimas que codificam, atuam no processo de síntese de ergosterol. Devido a essas mutações, ocorre uma falha na biossíntese deste componente celular, podendo ocasionar modificações na composição lipídica de membrana e decadência na quantidade produzida (Cuenca-Estrella, 2010; Morio et al., 2012).

Diferentes estudos apontam que as mutações genéticas, podem afetar diretamente o gene *ERG3* ou outros genes responsáveis pela síntese de ergosterol. Esses genes são *ERG2*, *ERG5*, ou *ERG11*,

levando a uma diminuição da sua quantidade ou a biossíntese de outros tipos de esteróis. E todas essas modificações provocam uma diminuição de afinidade do fármaco pelo seu alvo específico (Gonçalves et al., 2016).

A literatura indica que quando existe uma exposição à anfotericina B (AmB), desencadeia numa produção de espécies reativas de oxigênio, levando à uma morte celular. Por esse lado, *C. albicans* detém um outro mecanismo que garante a resistência à AmB, respondendo ao estresse oxidativo de maneira indutiva pelo fármaco, devido ao aumento da produção de catalases (Pemán et al., 2009).

### **Formação de biofilme**

O biofilme é uma comunidade microbiana caracterizada por uma organização de células que se aderem a um substrato, com o objetivo de aumentar a eficácia no desenvolvimento de infecções. Essa comunidade é envolvida em uma matriz extracelular que as células produzem, composta por polissacarídeos, podendo ser formadas em várias superfícies, como tecidos vivos, dispositivos médicos e sistema de tubulação de água potável (Naves et al., 2013).

A formação de biofilme é de grande importância no contexto clínico, pois estão associadas à persistência dos microrganismos nos processos infecciosos. As células que crescem em biofilmes apresentam características fenotípicas diferentes das células normais, conferindo um aumento de resistência aos antifúngicos e às defesas do hospedeiro (Donlan et al., 2002).

O desenvolvimento de biofilme por *C. albicans* é um processo complexo que envolve alterações gênicas, as quais exigem coordenação na regulação dessas propriedades para uma alta eficiência (Araújo et al., 2017). Isolados de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* são bons formadores de biofilmes, sendo este um fator relacionado a maior taxa de morbidade e mortalidade em comparação com espécies incapazes de formar biofilme (Desai et al., 2014).

O processo de desenvolvimento do biofilme ocorre em três fases, durando aproximadamente 24 a 48 horas. Na fase inicial, as leveduras se aderem à superfície do substrato e produzem adesinas que ajudam na adesão primária, juntamente com as plaquetas e fibrinas do hospedeiro. Na fase secundária, as células aderidas se proliferam, formando microcolônias e começam a produzir a matriz extracelular, levando ao aparecimento de genes que são responsáveis na transição dos fungos de levedura para hifas. E, por último, a rede formada começa a ser constituída de uma transição de células diferenciadas em pseudo-hifas, hifas e leveduras, todas envolvidas pela matriz extracelular (Nobile et al., 2012; Finkel et al., 2011).

É importante abordar o fato de que os biofilmes são variáveis em sua composição estrutural e matricial, se diferindo entre espécies e linhagem (Jain et al., 2007). O biofilme formado por *C. albicans* apresenta duas camadas com um depósito basal de blastosporos coberto por uma matriz espessa em forma de hifas, sendo a transição do crescimento de levedura para hifas relacionada ao desenvolvimento do

biofilme (Donlan et al., 2002). A matriz é principalmente constituída por carboidrato, proteína, fósforo e hexosaminas (Zarnowski et al., 2014).

A relação entre a capacidade formação de biofilme *in vivo* e *in vitro* e a patogênese de *C. albicans* levaram a investigações sobre quais genes influenciavam na formação de biofilme pela espécie (Araújo et al., 2017). Em 2012, uma grande e complexa rede de controle da transcrição para o desenvolvimento de biofilme por *C. albicans* foi descrito (Nobile et al., 2012) e as diversas fases do desenvolvimento do biofilme (aderência, proliferação, crescimento e dispersão) foram associadas a eventos moleculares (Chandra et al., 2001; Douglas, 2003; Nobile et al., 2006; Uppuluri et al., 2010).

### **Adesão**

As células de *C. albicans* aderem-se às superfícies de mucosas e/ou materiais sintéticos, constituindo o primeiro passo para a proliferação e posteriormente a formação de biofilme e infecção. O mecanismo de adesão funciona através da ligação da parede celular do patógeno com a superfície celular do hospedeiro. Desta forma, a aderência é mediada tanto pela célula hospedeira quanto por condições ambientais. Adesinas microbianas contribuem no processo de modulação, além dos receptores da célula hospedeira ou através de manipulações físicas e químicas (Lima-Neto et al., 2009; Silva et al., 2012; Wang et al., 2012).

Proteínas do grupo *ALS* medeiam a adesão de *C. albicans*. Essa família de adesinas são classificadas em oito membros, nomeadas como *Als1-7* e *9*, todas possuindo estruturas similares com sequência de sinal secretor N-terminal. A aderência do biofilme está relacionada especificamente por duas proteínas *Als1* e *Als3*, entretanto, a sua expressão pode ser diferente de acordo com a morfologia celular de *C. albicans*. A expressão de *Als1* é detectada nas formas de levedura e nas hifas, ao passo que *Als3* somente é expresso na morfologia de hifas. Desses genes, *Als1*, *Als3* e *Als5* estão relacionados a adesão de *C. albicans* a uma diversidade de substratos bióticos (Li et al., 2003; Green et al., 2005; Henriques et al., 2006; Nobile et al., 2008; Mayer et al., 2013).

A proteína *EP1* está presente na parede celular de *C. albicans*, ligada a GPI (dependente de glicosilfosfatidilinositol) que está envolvida no mecanismo de adesão célula-célula. Na parede celular do fungo existe uma proteína chamada de “proteína I da parede hifal”; ela é uma manoproteína que garante a fixação das células de *Candida* às superfícies celulares no hospedeiro (Henriques et al., 2006; Li et al., 2007; Harun et al., 2013).

Na superfície celular, há proteínas celulares, *Pga10* e *Pbr1*, que são importantes por serem relacionadas à aderência de biofilme por completo em *C. albicans*. (Sahni et al., 2009).

## **Maturação**

Foram identificados um conjunto de seis fatores de transcrição que possuem um importante mecanismo regulatório na formação de biofilme em *C. albicans*, nomeados de *BCR1*, *EFG1*, *TEC1*, *NDT80*, *ROB1* e *BRG1*. Além disso, quando existe algum problema em alguns desses genes, a produção de biofilme se torna defeituosa (Nobile et al., 2012).

A proteína *BCR1* é essencial para a formação de biofilme, além de ser importante para a expressão de diversas proteínas da parede celular em *C. albicans*, como *Asl1*, *Asl2* e *Hwp1* (Nobile et al., 2005; Nobile et al., 2006; Henriques et al., 2006). *EFG 1* também é um fator de transcrição muito importante na regulação da superfície celular e na formação das hifas na formação de biofilme (Connolly et al., 2013). *TEC1* é um gene essencial que dá origem as hifas e fatores de virulência, além de outros fatores de transcrição envolvidos na formação de biofilme (*NDT80*, *BRG1* e *ROB1*) (Nobile et al., 2006; Nobile et al., 2012).

## **Dispersão**

A última etapa é definida pela dispersão de células leveduriformes e/ou partes do biofilme de sua forma madura; importante para que o microrganismo possa colonizar outros locais e garantir maior aderência para finalizar o ciclo de vida do biofilme. Devido as mudanças ambientais, como, por exemplo, diminuição de nutrientes, a dispersão do biofilme ocorre em resposta a essas mudanças (Nobile et al., 2012).

Essa dispersão pode culminar em infecções em órgãos mais internos, tendo em vista a capacidade de invadir a corrente sanguínea. Alguns estudos apontam que células dispersas de leveduras se dão através dos genes regulatórios conhecidos como *PES1*, *UME6* e *NRG1* (Uppuluri et al., 2010).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A interação entre *C. albicans* e o organismo hospedeiro é condicionado e influenciado por uma série de aspectos, incluindo a expressão de fatores de virulência pela espécie fúngica e estado imunológicos do sistema do hospedeiro. Visto o crescente número de pessoas em condições predisponentes à imunossupressão, como infectadas por HIV ou em quimioterapia contra câncer, o risco do aumento nos números de infecções por *C. albicans* torna-se uma realidade preocupante.

Como visto no estudo, a espécie *C. albicans* utiliza de diversos fatores para sua ação infecciosa, sendo a formação de biofilme e a crescente resistência a antifúngicos os fatores mais alarmantes, uma vez que permitem sua sobrevivência em locais bióticos e abióticos e dificultam a aplicação de uma terapêutica rápida e precisa ao paciente.

Diversos estudos foram realizados durante os últimos anos, visando mapear detalhadamente a interação entre *C. albicans* e o sistema imunológico do hospedeiro e, ainda assim, mais pesquisa são necessárias para ampliar o conhecimento do potencial infeccioso pela espécie, além da compreensão de como funciona a resposta do organismo hospedeiro durante o estabelecimento da infecção, podendo ter impacto no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abiko et al. (2002). Upregulation of human beta-defensin 2 peptide expression in oral lichen planus, leukoplakia and candidiasis. An immunohistochemical study. *Pathology – Research and Practice*, 198(8): 537-542.
- Alexander et al. (2013). Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clinical Infectious Diseases*, 56(12): 1724-1732.
- Andes et al. (2016). The epidemiology and outcomes of invasive *Candida infections* among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant- Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transplant Infectious Disease*, 18(6): 921-931.
- Araújo et al. (2017). Portrait of *Candida* Species Biofilm Regulatory Network Genes. *Trends in Microbiology*, 25(1): 62-75.
- Arendrup et al. (2014). Echinocandin resistance: an emerging clinical problem?. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 27(6): 484-492.
- Arthington-Skaggs et al. (2008). Resistance to antifungal agents. Fong IW, Drilica K. org. *Antimicrobial resistance and implications for the twenty-first century*. Springer, 10: 325-269.
- Baker et al. (2011). Extensive DNA-binding specificity divergence of a conserved transcription regulator. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 108(18): 7493-7498.
- Bernardis et al. (2018). *Candida* vaginitis: virulence, host response and vaccine prospects. *Medical Mycology*, 56(Suppl 1): 26-31.
- Beyda et al. (2012). Echinocandin resistance in *Candida* species: mechanisms of reduced susceptibility and therapeutic approaches. *The Annals of Pharmacotherapy*, 46(7-8): 1086-1096.
- Blostein et al. (2017). Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Annals of Epidemiology*, 27(9): 575-582.e3.
- Canela et al. (2018). Prevalence, virulence factors and antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from bloodstream infections in a tertiary care hospital in Brazil. *Mycoses*, 61(1): 11-21.
- Cannon et al. (2009). Efflux-mediated antifungal drug resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(2): 291-321.



- Carlisle et al. (2013). A genome-wide transcriptional analysis of morphology determination in *Candida albicans*. *Molecular Biology of the Cell*, 24(3): 246-260.
- Castanheira et al. (2016). Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY antifungal surveillance program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*, 85(2): 200-204.
- Cassone A (2015). Vulvovaginal *Candida albicans* infections: pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG*, 122(6): 785-794.
- Chandra et al. (2001). Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *Journal of Bacteriology*, 183(18): 5385-5394
- Chitty et al. (2017). Purine acquisition and synthesis by human fungal pathogens. *Microorganisms*, 5(2): 33.
- Connolly et al. (2013). The APSES transcription factor *Efg1* is a global regulator that controls morphogenesis and biofilm formation in *Candida parapsilosis*. *Molecular Microbiology*, 90(1): 36-53.
- Cowen et al. (2008). Stress, drugs, and evolution: the role of cellular signaling in fungal drug resistance. *Eukaryotic Cell*, 7(5): 747-764.
- Cuenca-Estrella M (2010). Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. *Revista Española de Quimioterapia*, 23(4): 169-176.
- Dadar et al. (2018). *Candida albicans* - Biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control – An update. *Microbial Pathogenesis*, 117: 128-138.
- Dalle et al. (2010). Cellular interactions of *Candida albicans* with human oral epithelial cells and enterocytes. *Cellular Microbiology*, 12(2): 248-271.
- Desai et al. (2014). Fungal biofilms, drug resistance, and recurrent infection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(10): a019729.
- Desai JV (2018). *Candida albicans* hyphae: from growth initiation to invasion. *Journal of Fungi*, 4(1): 10.
- Doi et al. (2016). Epidemiology and microbiologic characterization of nosocomial Candidemia from a Brazilian national surveillance program. *PLoS ONE*, 11(1): e0146909.
- Donlan et al. (2002). Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2): 167-193.
- Douglas LJ (2003). *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends of Microbiology*, 11(1): 30-36
- Finkel et al. (2011). Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. *Nature Reviews Microbiology*, 9(2): 109-118.
- Finkel et al. (2012). Portrait of *Candida albicans* adherence regulators. *PLoS Pathogens*, 8(2): e1002525.



- Gonçalves et al. (2016). Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. *Mycoses*, 59(4): 198-219.
- Gow et al. (2012a). Importance of the *Candida albicans* cell wall during commensalism and infection. *Current Opinion in Microbiology*, 15(4): 406-412.
- Gow et al. (2012b). *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nature Reviews Microbiology*, 10: 112-122.
- Green et al. (2005). Construction and real-time RT-PCR validation of *Candida albicans* PALS-GFP reporter strains and their use in flow cytometry analysis of *ALS* gene expression in budding and filamenting cells. *Microbiology*, 151(Pt 4): 1051-1060.
- Harun et al. (2013). Effect of Piper betle and Brucea javanica on the differential expression of hyphal wall protein (HWP1) in non-*Candida albicans* *Candida* (NCAC) species. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013: 397268.
- Henriques et al. (2006). *Candida* species adhesion to oral epithelium: factors involved and experimental methodology used. *Critical Reviews in Microbiology*, 32(4): 217-226.
- Hnisz et al. (2012). A histone deacetylase adjusts transcription kinetics at coding sequences during *Candida albicans* morphogenesis. *PLoS Genetics*, 8(12): e1003118.
- Höfs et al. (2016). Interaction of *Candida albicans* with host cells: virulence factors, host defense, escape strategies, and the microbiota. *Journal of Microbiology*, 54(3): 149-169.
- Hoyer LL (2001). The *ALS* gene family of *Candida albicans*. *Trends in Microbiology*, 9(4): 176-180.
- Hoyer et al. (2008). Discovering the secrets of the *Candida albicans* agglutinin-like sequence (*ALS*) gene family--a sticky pursuit. *Journal of Medical Mycology*, 46(1): 1-15.
- Jain et al. (2007) Biofilm formation by and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from urine. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(6): 1697-1703
- Jacobsen et al. (2012). *Candida albicans* dimorphism as a therapeutic target. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(1): 85-93.
- Jensen et al. (2015). Stepwise emergence of azole, echinocandin and amphotericin B multidrug resistance in vivo in *Candida albicans* orchestrated by multiple genetic alterations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(9): 2551-2555.
- Kelly et al. (1997). Resistance to fluconazole and cross-resistance to amphotericin B in *Candida albicans* from AIDS patients caused by defective sterol  $\Delta 5,6$  -desaturation. *FEBS Letters*, 400(1): 80-82.
- Kullberg et al. (2015). Invasive candidiasis. *New England Journal of Medicine*, 373: 1445-1456.
- Kumamoto et al. (2005). Alternative *Candida albicans* lifestyles: growth on surfaces. *Annual Review of Microbiology*, 59(1): 113-133.

- Li et al. (2003). EAP1, a *Candida albicans* gene involved in binding human epithelial Cells. *Eukaryotic Cell*, 2(6): 1266-1273.
- Li et al. (2007). Eap1p, an adhesin that mediates *Candida albicans* biofilm formation *in vitro* and *in vivo*. *Eukaryotic Cell*, 6(6): 931-939,
- Li et al. (2011). The expression of beta-defensin-2,3 and LL-37 induced by *Candida albicans* phospholipomannan in human keratinocytes. *Journal of Dermatological Science*, 61(1): 72-75.
- Lima-Neto et al. (2009). Adherence of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* to epithelial cells correlates with fungal cell surface carbohydrates. *Mycoses*, 54(1): 23-29.
- Lu et al. (2014). *Candida albicans* hyphal initiation and elongation. *Trends in Microbiology*, 22(12): 707-714.
- Maiti et al. (2015). Mapping of functional domains and characterization of the transcription factor Cph1 that mediate morphogenesis in *Candida albicans*. *Fungal Genetics and Biology*, 83: 45-57.
- Mayer et al. (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4(2): 119-128.
- McKenzie et al. (2010). Contribution of *Candida albicans* cell wall components to recognition by and escape from murine macrophages. *Infection and Immunity*, 78(4): 1650-1658.
- Moreno-Ruiz et al. (2009). *Candida albicans* internalization by host cells is mediated by a clathrin-dependent mechanism. *Cellular Microbiology*, 11(8): 1179-1189.
- Morio et al. (2012). Amino acid substitutions in the *Candida albicans* sterol 5,6-desaturase (Erg3p) confer azole resistance: characterization of two novel mutants with impaired virulence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(9): 2131-2138.
- Moyes et al. (2015). *Candida albicans*-epithelial interactions and pathogenicity mechanisms: scratching the surface. *Virulence*, 6(4): 338-346.
- Moyes et al. (2016). Candidalysin is a fungal peptide toxin critical for mucosal infection. *Nature*, 532: 64–68.
- Naglik et al. B (2003). *Candida albicans* aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiology and Molecular Biology Review*, 67(3): 400-428.
- Naglik et al. (2008). Quantitative expression of the *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase gene family in human oral and vaginal candidiasis. *Microbiology*, 154(pt11): 3266-3280.
- Naglik et al. (2011a). *Candida albicans* interactions with epithelial cells and mucosal immunity. *Microbes and Infection*, 13(12-13): 963-976.
- Naglik et al. (2011b). Epithelial cell innate response to *Candida albicans*. *Advances in Dental Research*, 23(1): 50–55.
- Nailis et al. (2010). Real-time PCR expression profiling of genes encoding potential virulence factors in *Candida albicans* biofilms: identification of model-dependent and -independent gene expression. *BMC Microbiology*, 10: 114.


- Nantel et al. (2002). Transcription Profiling of *Candida albicans* Cells Undergoing the Yeast-to-Hyphal Transition. *Molecular Biology of the Cell*, 13(10): 3452-3465.
- Naves et al. (2013). Novas abordagens sobre os fatores de virulência de *Candida albicans*. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 12(2): 229-233.
- Nobile et al. (2005). Regulation of cell-surface genes and biofilm formation by the *C. albicans* transcription factor Bcr1p. *Current Biology*, 15(12): 1150–1155.
- Nobile et al. (2006). Critical role of Bcr1-dependent adhesins in *C. albicans* biofilm formation *in vitro* and *in vivo*. *PLoS Pathogenes*, 2(7): e63.
- Nobile et al. (2008). Complementary adhesin function in *C. albicans* biofilm formation. *Current Biology*, 18(14): 1017–1024.
- Nobile et al. (2012). A recently evolved transcriptional network controls biofilm development in *Candida albicans*. *Cell*, 148(1-2): 126–138.
- Noble et al. (2017). *Candida albicans* cell-type switches and functional plasticity in the mammalian host. *Nature Reviews Microbiology*, 15(2): 96-108.
- Pappas et al. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4: 18026.
- Pfaller et al. (2011). Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(1): 396–399.
- Peixoto et al. (2014). Candidíase - uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Surgery Clinical Research*, 8(2): 75-82.
- Pemán et al. (2009). Antifungal drug resistance mechanisms. *Expert Reviews of Anti-infective Therapy*, 7(4): 453-460.
- Ramla et al. (2016). Influence of cancer treatment on the *Candida albicans* isolated from the oral cavities of cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 24(6): 2429-2436.
- Sahni et al. (2009). Genes selectively up-regulated by phero-mone in white cells are involved in biofilm formation in *Candida albicans*. *PLoS Pathogenes*, 5(10): e1000601.
- Sanguinetti et al. (2015). Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. *Mycoses*, 58(Suppl. 2): 2-13.
- Staab et al. (1999). Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* *Hmp1*. *Sciences*, 283(5407): 1535-1538.
- Sheppard et al. (2004). Functional and structural diversity in the *Als* protein family of *Candida albicans*. *Journal of Biological Chemistry*, 279(29): 30480-30489.
- Silva et al. (2012). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(2): 288-305.


- Sobel et al. (1998). Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178(2): 203-211.
- Sudbery PE (2011). Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nature Reviews Microbiology*, 9: 737-748.
- Swidergall et al. (2017). Oropharyngeal Candidiasis: Fungal Invasion and Epithelial Cell Response. *PLoS Pathogens*, 13(1): e1006056.
- Uppuluri et al. (2010). Dispersion as an important step in the *Candida albicans* biofilm developmental cycle. *PLoS Pathogenes*, 6(3): e1000828.
- Vallabhaneni et al. (2015). Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008–2014. *Open Forum Infectious Diseases*, 2(4): ofv163.
- Vieira FMRM (2016). *Candida não albicans* como patógenos emergentes. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz (Dissertação). 84p.
- Villar et al. (2010). *Candida albicans* induces early apoptosis followed by secondary necrosis in oral epithelial cells. *Molecular Oral Microbiology*, 25(3): 215-225.
- Wächtler et al. (2011). From Attachment to Damage: Defined Genes of *Candida albicans* Mediate Adhesion, Invasion and Damage during Interaction with Oral Epithelial Cells. *PloS one*, 6(2): e17046.
- Wang et al. (2012). Prediction of phenotype-associated genes via a cellular network approach: A *Candida albicans* infection case study. *PLoS One*, 7(4): e35339.
- Witchley et al. (2019). *Candida albicans* Morphogenesis Programs Control the Balance between Gut Commensalism and Invasive Infection. *Cell Host and Microbe*, 25(3): 432-443.e6.
- Xu et al. (2016). *Streptococcus oralis* and *Candida albicans* Synergistically Activate  $\mu$ -Calpain to Degrade E-cadherin From Oral Epithelial Junctions. *Journal of Infectious Diseases*, 214(6): 925-934.
- Zarnowski et al. (2014). Novel entries in a fungal biofilm matrix encyclopedia. *MBio*, 5(4): e01333-e01314
- Zhu et al. (2012). EGFR and HER2 receptor kinase signaling mediate epithelial cell invasion by *Candida albicans* during oropharyngeal infection. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 109(35): 14194-14199.

## Desenvolvimento de potenciais vacinas contra o SARS-CoV-2 (COVID-19)

Recebido em: 15/10/2020

Aceito em: 20/10/2020


 10.46420/9786588319390cap4


Herison Victor Lima Muniz<sup>1\*</sup> 

Victor Ferreira Abreu<sup>1</sup> 

Danyelle Cristina Pereira Santos<sup>1</sup> 

Joemison Santos dos Santos<sup>1</sup> 

Antonio Fialho da Silva Neto<sup>1</sup> 

Wellyson da Cunha Araújo Firmo<sup>1</sup> 

### INTRODUÇÃO

O surto de pneumonia causado pelo novo coronavírus foi iniciado em Wuhan, China, em dezembro de 2019, e se espalhou rapidamente para outros 24 países. A doença que esse vírus é capaz de causar foi denominada de doença do coronavírus 19 (COVID-19). No dia 30 de janeiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a situação como uma emergência de saúde pública e em 11 de março de 2020 foi declarada a pandemia desta doença (Tunãs et al., 2020).

Coronavírus (CoVs) pertencem a subfamília *Othocoronavirinae*, família *Coronaviridae* da ordem dos *Nidovirales*, vírus envelopados que apresentam genoma constituído por RNA de fita simples de senso positivo, e que podem infectar animais e humanos, ocasionando principalmente doenças respiratórias e gastrointestinais. A subfamília *Othocoronavirinae* compreende quatro gêneros, *alfa-coronavírus* (alfa-CoV), *betacorononavírus* (beta-CoV), *gamacorononavírus* (gamma-CoV) e *deltacorononavírus* (delta-CoV) (King et al., 2018; Wu et al., 2020; Zheng, 2020).

Há pouco tempo, seis espécies de coronavírus eram conhecidas por provocar doenças humanas, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV e MERS-CoV. Atualmente, o sétimo vírus da família dos coronavírus que podem infectar humanos, leva a Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), que provavelmente surgiu devido o contato com o mercado de frutos do mar na cidade de Wuhan, na China, sendo o agente etiológico da COVID-19 (Su et al., 2016; Zhu et al., 2020; Bogoch et al., 2020).

A transmissão do vírus pode ocorrer pela inalação de gotículas respiratórias infectadas quando o indivíduo contaminado permanece menos de dois metros perto de outra pessoa e pode ocorrer através do

<sup>1</sup> Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

\* Autor(a) correspondente: herison.victor@hotmail.com

contato com membranas mucosas (Zucco et al., 2020). Na Alemanha, foi registrado o contágio por contato mesmo que o indivíduo infectado se apresentasse assintomático (Peng et al., 2020).

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 apareceu em 26 de fevereiro de 2020, importado por um paulista recém-chegado da Itália e, após isso, os números de casos só foi aumentando no país com início de transmissão comunitária (Macedo et al., 2020).

Para que a população se previna da doença, a OMS, indicou as seguintes orientações: cobrir a boca ou nariz ao tossir ou espirrar, lavar as mãos com água e sabão e usar álcool em gel, evitar aglomeração caso esteja doente, não compartilhar objetos pessoais e manter os ambientes bem ventilados (Macedo et al, 2020; WHO, 2020a).

Os profissionais de saúde estão sendo os mais suscetíveis a adquirirem a doença, pois estão em contato mais próximo com as pessoas que se encontram contaminadas, uma vez que são linha de frente para o controle da pandemia. Diante disso, eles devem tomar medidas drásticas de prevenção, tais como: fazer a higienização das mãos com frequência, usando sempre o álcool em gel, e usar os equipamentos de proteção individual (EPI). Seguir essas condutas é fundamental para que eles não se contaminem (Zucco et al., 2020).

A falta de terapia medicamentosa ideal e pelo impacto negativo causado pelo isolamento social, a criação de uma nova vacina tornou-se uma emergência global perante o cenário atual. A não contenção da disseminação do novo coronavírus irá causar impactos na saúde e na economia mundial, gerando consequências nos índices de pobreza, fome e desigualdade social. O desenvolvimento de uma vacina é de suma importância para a contenção e a não disseminação de uma nova pandemia da COVID-19 (Liu et al., 2020).

A revisão sistemática abordada neste estudo tem como objetivo descrever as perspectivas no desenvolvimento de vacinas com potenciais contra o SARS-CoV-2.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

As plataformas de dados provenientes na obtenção de artigos relacionados ao tema foram as seguintes: Pubmed, NCBI, Crossref, e como base complementar utilizamos o Google Acadêmico, onde foram utilizados como descritores as palavras ‘SARS-CoV-2’, ‘COVID-19’ e ‘vacina’, todos os termos foram pesquisados na língua inglesa também, e as buscas por estes descritores foram em conjunto, utilizando o termo ‘and’ para obtermos uma abrangência nos resultados.

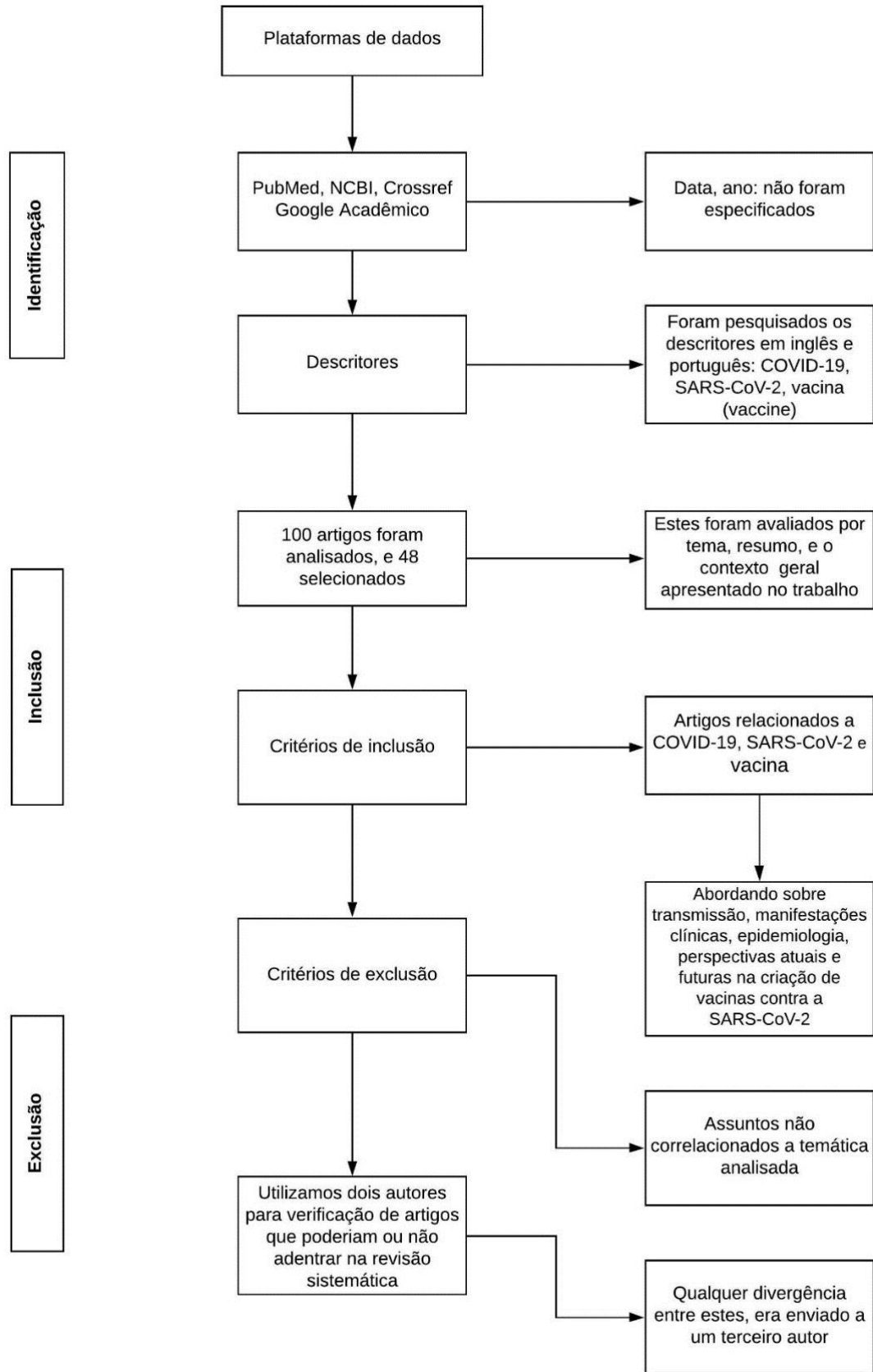
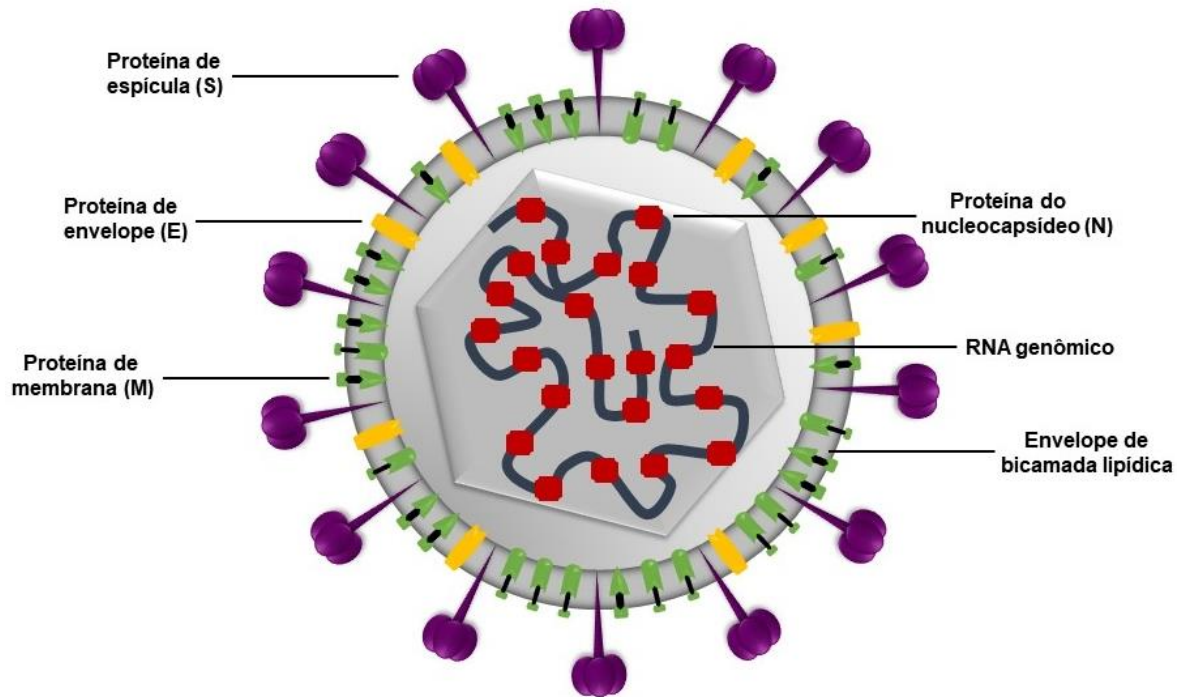


Figura 1. Fluxograma Lucidchart dos critérios de inclusão e exclusão de dados. Fonte: os autores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura abaixo representa a estrutura do coronavírus, detalhando suas proteínas estruturais, e em seguida, demonstramos como essas proteínas estruturais são caracterizadas, tendo em vista que essas proteínas precisam ser estudadas em sua forma e funcionamento, uma vez que esse vírus atualmente representa uma nova pandemia.



**Figura 2.** Estrutura do coronavírus. Fonte: os autores.

### *Proteína de espícula (proteína S)*

No momento atual, a proteína S representa a formulação de antígeno mais favorável na busca de uma vacina contra SARS-CoV-2. Essa proteína de superfície pode ser facilmente reconhecida pelo sistema imunológico do hospedeiro, por apresentar característica de exposição. Outro fator importante, está relacionado com a capacidade de mediação da interação com a célula hospedeira pela ligação ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), facilitando a entrada do vírus nas células-alvos e posterior desenvolvimento de sua patogenicidade (Wrapp et al., 2020; Lan et al., 2020).

SARS-CoV-2 apresenta monômero da proteína S constituído por 1.273 aminoácidos e peso molecular de aproximadamente 140 kDa. A proteína S é formado por duas subunidades (S1 e S2). A subunidade S1 pode ainda ser descrita com a presença de dois domínios conhecidos como domínio N-terminal (NTD) e domínio C-terminal (CTD). O domínio de ligação ao receptor (RBD) está escondido no CTD. A outro passo, a subunidade S2 possui elementos básicos que são importantes para a fusão de membranas, englobando peptídeo de fusão de membrana interna (FP), duas repetições de 7 peptídeos



(HR), uma região externa proximal da membrana (MPER) e, por fim, um domínio transmembrana (TM) (Li, 2016).

### ***Subunidade S1***

Os componentes principais do domínio S1 são os domínios NTD e C-CTD. O domínio S1 funciona como o antígeno principal na superfície do vírus, além de possuir um domínio de ligação ao receptor (Du et al., 2009; Yuan et al., 2017). O domínio S1 faz interação com os receptores ACE2 ou dipeptidil peptidase 4 (DPP4) do hospedeiro, e o anticorpo anti-ACE2 conseguiu bloquear a entrada e replicação do vírus nas células Vero E6 (Li et al., 2003; Prabakaran et al., 2004).

### ***Subunidade S2***

A subunidade S2, possui componentes citados anteriormente, além de duas regiões de repetição do heptado (HR 1 e HR 2) e um peptídeo de fusão hidrofóbico (Du et al., 2009).

### ***Proteína de Membrana (proteína M)***

A proteína M tem um peso molecular de aproximadamente 25 kDa e caracteriza-se por ser uma glicoproteína transmembrana, envolvida no processo de montagem do vírus, além de ser a proteína de maior abundância na superfície do SARS-CoV (Neuman et al., 2011).

A função mais importante exercida pela proteína M, é a sua capacidade de manutenção da forma do envelope viral, e essa proteína trabalha com interação à outras proteínas de CoV, incorporação do complexo de Golgi em novos virions e no processo de estabilidade da proteína nucleocapsídica (Hogue et al., 2008; Schoeman et al., 2019). A evolução dessa proteína a torna bastante conservada entre diferentes espécies (Neuman et al., 2011).

A proteína M caracteriza-se por obter três domínios da TM: o terminal C interno (longo) e o N-terminal externo (curto) (Hogue et al., 2008). Além disso, devido as múltiplas interações proteína-proteína, a proteína M desenvolve um papel fundamental na homeostase intracelular viral. Na montagem viral, a interação entre as proteínas M-M, M-S e M-N desempenham um papel essencial. As interações M-S são indispensáveis para que ocorra a interação da proteína S no complexo de compartimentos intermediários do retículo endoplasmático de Golgi (ERGIC), ou simplesmente complexo de Golgi, que logo em seguida, é incorporado em novas progêneses virais. Interações M-N são cruciais para que o complexo RNP (nucleocapsídeo-RNA) seja estabilizado, e esse forma o núcleo viral. As proteínas M e N são as principais proteínas do envelope viral, pois desempenham papel relativo à forma viral, além de participarem da formação e liberação de partículas semelhantes a vírus (Schoeman et al., 2019).

A proteína M está envolvida com a sensibilização do hospedeiro, ocasionada pelo vírus, e essa proteína M da SARS-CoV gera ativação da via do fator nuclear kappa e via IFN-beta, por um mecanismo que depende de receptor do tipo Toll (Wang et al., 2016).

### ***Proteína do Nucleocapsídeo (proteína N)***

A proteína N é conhecida por ser multifuncional e de maior abundância no coronavírus, sendo geralmente conservada, e possuindo peso molecular de aproximadamente 50 kDa. É responsável por diversas funções como a formação de nucleocapsídeos, brotamento do vírus da transdução de sinal, além de participar do processo de replicação de RNA e transcrição de Mrna (McBride et al., 2014).

A proteína N constitui três regiões intrinsecamente desordenadas (IDRs), o braço N, o ligante central (CL) e a cauda C. Os principais domínios estruturais da proteína do nucleocapsídeo são o NTD e o CTD, sendo a função mais importante da proteína N NTD: a ligação ao RNA, enquanto o principal trabalho do CTD é a dimerização (McBride et al., 2014; Chang et al., 2014). A região CL apresenta uma quantidade grande de locais de fosforilação, por ser uma região que contém de forma abundante a presença de resíduos de arginina e serina (Lin et al., 2014). No terminal C, os IDRs possuem uma parte importante na oligomerização da proteína nucleocapsídica e também nas interações da proteína N-M (Chang et al., 2014).

As funções mais importantes da proteína N são a formação e manutenção do complexo RNP. Ainda, faz regulação da replicação e transcrição do RNA viral e, no hospedeiro, atua inibindo a tradução de proteínas mediada por EF1 $\alpha$ , alteração do metabolismo celular e ciclo celular (é relatado que a CDK4 é inibida pelas proteínas N) e apoptose (McBride et al., 2014; Hilgenfeld, 2014).

### ***Proteína de Envelope (proteína E)***

A proteína E possui o tamanho de 8,4-12 kDa, constituindo a menor proteína estrutural TM do coronavírus. Dois domínios diferentes fazem parte da proteína E, são eles o domínio hidrofóbico e cauda citoplasmática carregada. Entretanto, a estrutura é extremamente variável entre os coronavírus (Kuo et al., 2007; Venkatagopalan et al., 2015).

Diferentemente das proteínas S, N e M, a proteína E não é apropriada para ser utilizada como imunógeno. Ela se constitui por 76-109 aminoácidos diferentes, e imunogenicidade limitada. É demonstrado em alguns estudos que essa proteína é um fator de virulência importante, e a secreção de IL-1 $\beta$ , TNF e IL-6 são reduzidos de maneira significativa quando a proteína E se torna eliminada (Nieto-Torres et al., 2014).

A proteína E tem uma função importante na morfogênese viral, essencialmente durante a montagem e saída (Venkatagopalan et al., 2015). CoVs sem a proteína E apresentam menor poder viral

juntamente com progênes imaturas e ineficientes (Schoeman et al., 2019). A formação de canais iônicos é ocasionada pela oligomerização das proteínas E (Arbely et al., 2004). Contudo, segundo Venkatagopalan et al. (2015) ainda não está bem definido a importância desses canais de íons e alguns estudos apontam que a proteína E atua juntamente com outras proteínas intracelulares modulando a atividade dessas proteínas. Ademais, a proteína E é encontrada em torno do corpo do retículo endoplasmático (ER) (Schoeman et al., 2019).

### ***Vacinas em desenvolvimento***

No momento atual, ainda não existem tratamentos específicos para pacientes que apresentam COVID-19. Diferentes tipos de vacinas estão sendo estudadas, englobando vacinas baseadas em DNA, vetores e proteínas (WHO, 2020a; WHO, 2020b; WHO, 2020c; CDC, 2020).

A busca pela vacina para COVID-19 tornou-se o principal objetivo das principais frentes de pesquisa ao redor do mundo, os pesquisadores buscam desenvolver e testar as vacinas que podem potencialmente impedir novos casos da doença em indivíduos vacinados. Diversos países estão em estágios de desenvolvimento de vacinas, entre eles Alemanha, Canadá, Estados Unidos e República Popular da China (Germany's, 2020; Coronavirus, 2020a; Coronavirus, 2020b; Coronavirus, 2020).

Logo em seguida, é possível observar diferentes tipos de estudos no desenvolvimento de potenciais vacinas, e como descrito na Tabela 1, diversos estudos recentes estão acontecendo, e a busca por uma vacina contra a COVID-19 está ocorrendo em grande escala por pesquisadores ao redor do mundo.

**Tabela 1.** Informações sobre os resultados da revisão sistemática. Fonte: os autores.

Proteína	Fonte	Ano de publicação	Referência
Proteína de espícula	Annual review of virology, Science, Nature	2016 e 2020	Li, 2016; Wrapp et al., 2020; Lan et al., 2020
Subunidade S1	Nature, Biochemical and biophysical research communications, Nature Reviews Microbiology, Nature communications	2003, 2004, 2005, 2009 e 2017	Li et al., 2003; Prabakaran et al., 2004; Du et al., 2009; Yuan et al., 2017
Subunidade S2	Nature Reviews Microbiology	2009	Du et al., 2009
Proteína de membrana	Nidoviruses, Journal of structural biology, mBio, Virology journal.	2008, 2011, 2016 e 2019	Hogue et al., 2008; Neuman et al., 2011; Wang et al., 2016; Schoeman et al., 2019
Proteína do nucleocapsídeo	Viruses, Antiviral research, The FEBS journal.	2014	McBride et al., 2014; Chang et al., 2014; Hilgenfeld, 2014
Proteína de envelope	Journal of Molecular Biology, Journal of Virology, PLoS pathogens, Virology, Virology journal.	2004, 2007, 2014, 2015 e 2019	Arbely et al., 2004; Kuo et al., 2007; Nieto-Torres et al., 2014; Venkatagopalan et al., 2015; Schoeman et al., 2019
<b>Vacinas</b>			
DNA	Vaccines, <i>Inovio Pharmaceuticals</i>	2019 e 2020	Liu, 2019; Inovio, 2020
Vetores de vírus	Nature Reviews Drug Discovery, Microbes and Infection.	2020	Le et al., 2020; Zhang et al., 2020a
Subunidades	Vaccines, Current Tropical Medicine Reports, Cellular & Molecular Immunology.	2020	Zhang et al., 2020b; Chen et al., 2020; Tai et al., 2020
Vírus inativado ou vivo atenuado	South China Morning Post, Tech Crunch	2020	China, 2020; Codagenix, 2020

## TIPOS DE VACINAS EM DESENVOLVIMENTO CONTRA SARS-COV-2

### *Vacinas baseadas em DNA*

As vacinas de DNA apresentam em sua composição moléculas de DNA plasmídico que podem codificar um ou mais antígenos, e esse tipo de vacina necessita entrar no núcleo, podendo acarretar risco de integração e mutações no genoma do hospedeiro (Liu, 2019).

Uma vacina de DNA intitulada INO-4800 está em estágios de ensaio clínico na Coreia do Sul, colaborado pela Innovation and Value Initiative (IVI), Inovio, Korea National Institute of Health (KNIH) e a Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) (Inovio Pharmaceuticals, 2020).

### ***Vacinas baseadas em vetores de vírus***

As vacinas baseadas em vetores de vírus fornecem um elevado nível em relação a expressão proteica e estabilidade a longo prazo, além de induzirem fortes reações imunológicas (Le et al., 2020).

O grupo Chen Wei foi o primeiro a desenvolver uma vacina vetorizada por Adenovírus para COVID-19, na qual entrou em testes clínicos em humanos (NCT04313127) em 16 de março de 2020 (Zhang et al., 2020a).

### ***Vacinas baseadas em subunidades***

As vacinas baseadas em subunidades possuem a capacidade de estimular de maneira eficiente o sistema imunológico do hospedeiro, pois envolve um ou mais antígenos com grande capacidade de imunogenicidade. De maneira geral, é facilmente produzida, além de ser mais segura. No entanto, essas vacinas normalmente precisam de adjuvantes para potencializar uma resposta imune protetora (Zhang et al., 2020b).

O RBD na proteína S de SARS-CoV-2 foi identificado e constatado que o esse RBD possuía maior afinidade de ligação ao ACE2 em comparação a ligação entre o RBD de SARS-CoV e ACE2, apontando que vacinas baseadas em RBD de SARS-CoV possivelmente podem ser desenvolvidas para prevenir infecções contra SARS-CoV-2 (Chen et al., 2020; Tai et al., 2020).

### ***Vacinas baseadas em vírus inativado ou vivo atenuado***

Esse tipo de vacina é comumente utilizada e desenvolvida na vacina tradicional. Uma vacina com o vírus da Influenza vivo foi desenvolvida por pesquisadores da Universidade de Hong Kong e foi notado que essa vacina expressa proteínas de SARS-CoV-2. Uma tecnologia de ‘otimização de códons’ para atenuar vírus foi desenvolvida pela Codagenix, e a mesma está investigando estratégias de vacinas para COVID-19 (China, 2020; Codagenix, 2020).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Devido à falta de terapia medicamentosa adequada e ao impacto negativo em diversos setores que o isolamento social acarreta, a imunização por uma vacina contra SARS-CoV-2 é a principal medida para interromper o ciclo de transmissão da doença e, conseqüentemente, ser retomada as atividades sociais. Conhecer as estruturas virais torna-se importante para a busca por alvos de ações para essas vacinas, sendo as regiões de subunidades, até o momento, a opção mais segura por estimular uma imunogenicidade com menos efeitos adversos, embora ainda tenha suas próprias limitações aplicativas. Na corrida científica para

encontrar uma vacina eficaz, diversas candidatas já se encontram em fase clínica e, apesar de nenhuma garantia de funcionamento, são grandes as expectativas para se encontrar a solução do avanço da doença.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Arbely et al. (2004). A highly unusual palindromic transmembrane helical hairpin formed by SARS coronavirus E protein. *Journal of Molecular Biology*, 341(3): 769-779. DOI: 10.1016/j.jmb.2004.06.044
- Bogoch et al. (2020). Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan, China: Potential for International Spread Via Commercial Air Travel. *Journal of Travel Medicine*, 27(2): 1-3. DOI: 10.1093/jtm/taaa008
- CDC (2020). Centers for Disease Control and Prevention. *2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) prevention & treatment*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/prevention-treatment.html>.
- Chang et al. (2014). The SARS coronavirus nucleocapsid protein—forms and functions. *Antiviral Research*, 103: 39-50. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.12.009
- Chen et al. (2020). The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Current Tropical Medicine Reports*, 7: 1-4. DOI: 10.1007/s40475-020-00201-6
- CHINA coronavirus: Hong Kong researchers have already developed vaccine but need time to test it, expert reveals. *South China Morning Post. Coronavirus pandemic*. Disponível em: <https://www.scmp.com/news/hong-kong/health-environment/article/3047956/china-coronavirus-hong-kong-researchers-have>. Acesso em: 16/05/2020.
- CODAGENIX raises \$20 million for a new flu vaccine and other therapies. *TechCrunch. The latest*. Disponível em: <https://techcrunch.com/2020/01/13/codagenix-raises-20-million-for-a-new-flu-vaccine-and-other-therapies/>. Acesso em: 16/05/2020.
- CORONAVIRUS: First person to begin Covid-19 vaccine trial in US, government official says. *Independent. News*. Disponível em: <https://www.independent.co.uk/news/world/americas/coronavirus-vaccine-trial-us-cdc-trumpcure-seattle-COVID-19-latest-a9403671.html>. Acesso em: 16/05/2020.a
- CORONAVIRUS: Coronavirus: when will a COVID-19 vaccine be ready?. *Global News*. Disponível em: <https://globalnews.ca/news/6666876/coronavirus-COVID-19-vaccine/>. Acesso em: 16/05/2020.b
- CORONAVIRUS: Canadian company announces COVID-19 vaccine candidate. *Globo News*. Disponível em: <https://globalnews.ca/news/6671901/coronavirus-canadian-company-COVID-19-vaccine-candidate/>. Acesso em: 16/05/2020.c

- Du et al. (2009). The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, 7: 226-236. DOI: 10.1038/nrmicro2090
- GERMANY’S CureVac says low-dose coronavirus vaccine could allow for mass production. Reuters. Healthcare & Pharma. Disponível em: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-germany-vaccine/germanys-curevac-says-lowdose-coronavirus-vaccine-could-allow-for-mass-production-idUSKBN21036D>. Acesso em: 16/05/2020.
- Hilgenfeld R (2014). From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *The FEBS Journal*, 281: 4085-4096. DOI: 10.1111/febs.12936
- Hogue et al. (2008). Coronavirus Structural Proteins and Virus Assembly. Perlman et al. org. Nidoviruses. Washington: ASM Press, 1: 179-200. DOI: 10.1128/9781555815790.ch12.
- INOVIO collaborating with Beijing advaccine to advance INO-4800 vaccine against new coronavirus in China. Cision PR Newswire. Inovio Pharmaceuticals. Disponível em: <https://www.prnewswire.com/news-releases/inovio-collaborating-with-beijing-advaccine-to-advance-ino-4800-vaccine-against-new-coronavirus-in-china-300995916.html>. Acesso em: 16/05/2020.
- King et al. (2018). Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2018). *Archives of Virology*, 163(9): 2601-2631. DOI: 10.1007/s00705-018-3847-1
- Kuo et al. (2007). Exceptional flexibility in the sequence requirements for coronavirus small envelope protein function. *Journal of Virology*, 81(5): 2249-2262. DOI: 10.1128/JVI.01577-06
- Lan et al. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581: 1-6. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
- Le et al. (2020). The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19: 305-306. DOI: /10.1038/d41573-020-00073-5
- Li (2016). Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annual Review of Virology*, 3: 237-261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301
- Li et al. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426: 450-454. DOI: 10.1038/nature02145
- Lin et al. (2014). Structural basis for the identification of the N-terminal domain of coronavirus nucleocapsid protein as an antiviral target. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(6): 2247-2257. DOI: 10.1021/jm500089r
- Liu et al. (2020). Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Central Science*, 6(3): 315-331. DOI: 10.1021/acscentsci.0c00272

- Liu (2019). A comparison of plasmid DNA and mrna as vaccine technologies. *Vaccines*, 7(2): 37. DOI: 10.3390/vaccines7020037
- Macedo et al. (2020). COVID–19 no Brasil: o que se espera para população subalternizada?. *Revista Encantar – Educação, Cultura e Sociedade*, 2: 1-10. DOI: 10.5935/encantar.v2.0001
- McBride et al. (2014). The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses*, 6(8): 2991-3018. DOI: 10.3390/v6082991
- Neuman et al. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of Structural Biology*, 174(1): 11-22. DOI: 10.1016/j.jsb.2010.11.021
- Nieto-Torres et al. (2014). Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathogens*, 10(5): e1004077. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004077
- Peng et al. (2020). Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science*, 12(9). DOI: 10.1038/s41368-020-0075-9
- Prabakaran et al. (2004). A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 314(1): 235-241. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.12.081
- Schoeman et al. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*, 16: 69. DOI: 10.1186/s12985-019-1182-0
- Su et al. (2016). Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24(6): 490-502. DOI: 10.1016/j.tim.2016.03.003
- Tai et al. (2020). Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular and Molecular Immunology*, 7: 613-620. DOI: 10.1038/s41423-020-0400-4
- Tunãs et al. (2020). Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19): Uma abordagem preventiva para Odontologia. *Revista Brasileira de Odontologia*, 77: 1-7. DOI:
- Venkatagopalan et al. (2015). Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology*, 478: 75-85. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.005
- Wang et al. (2016). The membrane protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus functions as a novel cytosolic pathogen-associated molecular pattern to promote beta interferon induction via a Toll-like-receptor-related TRAF3-independent mechanism. *mBio*, 7(1): e01872-15. DOI: 10.1128/mBio.01872-15
- WHO (2020a). World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected*. Geneva: WHO. Disponível em:




[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

- WHO (2020b). World Health Organization. *Q&A on coronaviruses (COVID-19)*. Geneva: WHO. Disponível em: <https://www.afro.who.int/pt/node/12418>.
- WHO (2020c). World Health Organization. *DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines*. Geneva: WHO. Disponível em: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1>.
- Wrapp et al. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483): 1260-1263. DOI: 10.1126/science.abb2507
- Wu et al. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *International Journal of Infectious Diseases*, 94: 44-48. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.004
- Yuan et al. (2017). Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. *Nature Communication*, 8: 15092. DOI: 10.1038/ncomms15092
- Zhang et al. (2020a). Current development of COVID-19 diagnostics, vaccines and therapeutics. *Microbes and Infection*, 22(6-7): 231-235. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.001. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.05.001
- Zhang et al. (2020b). Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. *Vaccines*, 8(2): 153. DOI: 10.3390/vaccines8020153
- Zheng J (2020). SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10): 1678-1685. DOI: 10.7150/ijbs.45053
- Zhu et al. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382: 727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- Zucco et al. (2020). Considerações perioperatórias para o novo coronavírus 2019 (COVID-19). Disponível em: <https://www.apsf.org/pt-br/news-updates/consideracoes-perioperatorias-para-o-novo-coronavirus-2019-covid-19/>.

## Caracterização do “estudo da arte” da *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl


Recebido em: 30/10/2020

Aceito em: 13/11/2020

 10.46420/9786588319390cap5


Danyelle Cristina Pereira Santos<sup>1\*</sup> 


Paulo Dyago Borges Gomes<sup>1</sup> 

Beatriz Gomes Vila Nova<sup>1</sup> 


Elane do Vale Sousa<sup>1</sup> 


Juliane Alves Rodrigues<sup>1</sup> 

Pâmela Ruth Santos Viana<sup>1</sup> 

Haryne Lizandrey Azevedo Furtado<sup>1</sup> 

Jéssica Mayara Mendes Araújo<sup>1</sup> 

Priscila Soares Sabbadini<sup>1</sup> 

Wellyson da Cunha Araújo Firmo<sup>1</sup> 

### INTRODUÇÃO

As plantas representaram, durante séculos, a única fonte de agentes terapêuticos para o homem (Silveira et al., 2007), sendo utilizadas para suprir, muitas vezes, as necessidades de assistência médica primária da população (Karunamoorthi et al., 2012). De acordo com Almassy et al (2005), planta medicinal é toda planta que administrada ao homem ou animal, por qualquer via ou forma, exerça alguma ação terapêutica. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 80% da população mundial recorrem às plantas medicinais para alívio e cura das mais diversas doenças (Costa et al., 1998; Yunes et al., 2001; Silveira et al., 2007; Firmo et al., 2011).

A tradição popular é a origem de valiosos conhecimentos acerca das plantas (Boscolo et al., 2008). Contudo, para Veiga Júnior (2008), a ausência de informações mais precisas por parte da população sobre as propriedades das plantas medicinais, seu consumo isolado ou concomitante com outras plantas ou medicamentos alopáticos, a perda dos conhecimentos sobre seus efeitos tóxicos e medicinais e, obviamente, a capacidade de identificação das plantas, são problemas preocupantes da automedicação e mostram a necessidade de orientar os usuários dos fitomedicamentos.

Pesquisas vêm sendo realizadas com o intuito de se avaliar cientificamente as drogas originárias das plantas (Araújo et al., 2009; Tuasha et al., 2018; Li et al., 2018). O “estado da arte” é um conjunto de caráter bibliográfico, que visa mapear e discutir certa produção acadêmica de dissertações de mestradados,

<sup>1</sup> Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

\* Autor(a) correspondente: danyellesantosbiomed@gmail.com

tese de doutorados, publicações em periódicos e comunicações em anais de congressos e de seminários, destacados e privilegiados em diferentes épocas e lugares (Ferreira, 2002).

Diante deste contexto o presente artigo tem como objetivo analisar as publicações nacional e internacional referente à planta medicinal *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl, abordando aspectos botânicos, ecológicos, químicos e farmacológicas, visando contribuir para um conhecimento mais amplo sobre suas propriedades medicinais.

## **METODOLOGIA**

A seleção de fatos, informações e bibliografia foram obtidos das principais bases de dados de literatura tais como: google scholar, NCBI (National Center for Biotechnology Information), PubMed e Scielo (Scientific Electronic Library Online), utilizando como descritores: “Etnofarmacologia”, “plantas medicinais” e “*Stachytarpheta cayennensis*”; e que foram publicados nos últimos anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, selecionando o que abordavam com clareza os assuntos de interesse para a realização deste trabalho.

## **IDENTIFICAÇÃO**

A *S. cayennensis* (Rich.) Vahl pertence à família Verbenaceae (Corrêa, 1985; Moreira et al., 2007; Souza et al., 2010), que apresenta 76 gêneros e 3435 entre espécies e subespécies. A planta é uma erva ou pequeno arbusto (Froelich et al., 2008) herbácea (Penido et al., 2006) e apresenta aspecto botânico de erva ereta, com folhas opostas, simples, pecíolo glabro, limbo inteiro, membranáceo, glabro, base decorrente no pecíolo, margem serrada, inflorescência em espiga, flores alvas no tubo da corola e roxa nas lacínias, frutos seco, indeiscente e unilocular (Medeiros et al., 2005), com tamanho que varia de 70 a 100 cm de altura (Blanco et al., 2005; Fonseca et al., 2006).

A planta apresenta sinónímias como sedo *Verbena cayennensis* L.C. Rich, *Verbena jamaicensis* (L.) Vahl, *Verbena jamaicensis* Vell., *Stachytarpheta australis* Mold., *Stachytarpheta dichotoma* (Ruiz & Pav.) Vahl, *Stachytarpheta polyura* Schauer (Kissmann et al., 1999; Medeiros et al., 2005) e *Stachytarpheta guatemalensis* Mold. (Woodson et al., 1973; Froelich et al., 2008). É conhecida popularmente como gervão (Furtado, 2006; Moreira et al., 2007; Silveira et al., 2007; Severiano et al., 2010; Maia et al., 2011; Silva, 2011), gervão-roxo (Furtado, 2006; Souza et al., 2010; Souza et al., 2011), gervão-azul (Kissmann et al., 1999; Furtado, 2006), gerbão (Furtado, 2006; Souza et al., 2011), verbena (Froelich et al., 2008; Souza et al., 2011), gervão-das-taperas, verbena-falsa (Corrêa, 1985; Rosseto et al., 2000), gervão-do-campo (Castro et al., 1995), richão (Corrêa, 1985; Almeida, 1993; Rosseto et al., 2000; Moreira et al., 2007), vassourinha-de-botão (Almeida, 1993; Moreira et al., 2007), mocotó, erva-gerbão, folha-de-verônica, ogervão, urgebão, origão, verviene, chá do Brasil (Almeida, 1993), vervena, San Diego, camaq olal (Froelich et al., 2008).

## DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Originária da América Tropical, com ocorrência na Austrália, no Havaí, na Índia (Dias Filho et al., 1995; Dias Filho, 1999) e no Brasil, onde tem ampla distribuição desde a Amazônia até o Rio Grande do Sul (Dias Filho et al., 1995; Castro et al., 1995; Rosseto et al., 2000; Blanco et al., 2005). Pode ser encontrada também em florestas, matas, pântanos e em savanas do México até o Panamá (Woodson et al., 1973; Froelich et al., 2008). Geralmente é observada em áreas mais secas e com uma cobertura de vegetação pobre (Rosseto et al., 2000), em bordas de matas, beiras de estradas, pastagens e outras áreas perturbadas (Lorenzi et al., 2002; Fonseca et al., 2006), não estando presente no deserto do Saara e em regiões da Ártica e Antártica (Froelich et al., 2008).

## MEDICINA POPULAR

A *S. cayennensis* é utilizada para fins medicinais e/ou ornamentais (Lorenzi et al., 2002), sendo bastante utilizada na medicina popular (Tabela 1).

**Tabela 1.** Caracterização de *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl quanto ao uso, aplicação, parte utilizada pela população e fonte. Fonte: os autores.

Planta	Uso popular	Modo de usar	Parte utilizada	Fonte
<i>Stachytarpheta cayennensis</i> (Rich.) Vahl	Inflamações	NE*	FR*	Schapoval et al., 1998; Penido et al., 2006; Souza et al., 2010
	Úlcera varicosa	NE*	FR*	Schapoval et al., 1998; Penido et al., 2006; Souza et al., 2010
	Febre	NE*	FR*	Hammer et al., 1993; Schapoval et al., 1998; Mesia-Vela et al., 2004; Penido et al., 2006; Souza et al., 2010; Souza et al., 2011
	Doenças respiratórias, hepáticas e renais	Infusão	FR*	Schapoval et al., 1998; Penido et al., 2006; Agra et al., 2008; Souza et al., 2010; Silva, 2011
	Hipertensão	NE*	FR*	Schapoval et al., 1998; Penido et al., 2006; Souza et al., 2010
	Diabetes	NE*	FR*	Schapoval et al., 1998; Penido et al., 2006; Souza et al., 2010
	Diurético	NE*	FR*	Souza et al., 2011
	Feridas de pele	Aplicação tópica	FR*	Souza, 2004; Souza et al., 2011
	Leishmaniose	NE*	FR*	Moreira et al., 2002; Silveira et al., 2007
	Cicatrizante	NE*	FR*	Moreira et al., 2002; Silveira et al., 2007

Tônica e estimulante	NE*	FR*	Maia et al., 2011
Dores de estômago	Decocção	FR*	Rosseto et al., 2000; Medeiros et al., 2005
Sudorífica	NE*	FR*	Almeida, 1993
Inseticidas	NE*	F*	Caribé et al., 1991; Viegas, 1996
Analgésica	NE*	F*	Hammer et al., 1993; Mesia-Vela et al., 2004
Laxante	NE*	FR*	Hammer et al., 1993; Mesia-Vela et al., 2004
Dor de dente	Bochecho	F*	Medeiros et al., 2005
Anti-helmíntico e vermífugo	NE*	F*	Lorenzi et al., 2008; Maia et al., 2011
Dispepsia	NE*	FR*	Lorenzi et al., 2008; Maia et al., 2011
Emoliente	NE*	FR*	Lorenzi et al., 2008; Maia et al., 2011
Malária	NE*	FR*	Milliken, 1997; Froelich et al., 2008
Disenteria	NE*	FR*	Froelich et al., 2008
Dores reumáticas	NE*	FR*	Blanco et al., 2005

\*NE = Não Especificado; F = Folhas; FR = Folhas e Raízes

## FITOQUÍMICA

Onofre et al. (2015a), em estudos fitoquímicos, observaram a presença de flavonoides, taninos, cumarinas, terpenoides e esteroides, alcaloides e antraquinonas. Hammer et al. (1993) verificaram a presença de carboidratos, catequinas e ésteres de triterpenoides; enquanto que outros autores demonstraram além desses compostos, a presença de esteroides, glicosídeos e terpenoides (Okoye et al., 2010; Okoye et al., 2014).

## PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### *Atividade Antimicrobiana*

Duarte et al. (2004) testaram *in vitro* a atividade antibacteriana do extrato hidroalcoólico 70% da planta no micro-organismo *Streptococcus faecium*, notando uma Concentração Mínima Inibitória (CIM) satisfatória. Silveira e colaboradores (2007) avaliaram a atividade antibacteriana *in vitro* do extrato hidroalcoólico obtido das partes áreas frente a *Staphylococcus aureus* oxacilina-sensíveis e oxacilina-resistentes, obtendo moderada atividade. Um composto isolado das raízes desta planta, o verbascosídeo, apresentou atividade antibacteriana moderada contra *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus* (Souza et al., 2010). Em teste *in vitro*, com método de difusão em ágar, foram avaliados a atividade antimicrobiana do extrato metanólico das folhas e suas frações *n*-hexano, acetato de etila e

metanol, sobre micro-organismos de isolados clínicos, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella paratyphi*, *Candida albicans* e *Aspergillus niger*, sendo que o extrato e frações exibiram inibição dose-dependente contra todas as bactérias testadas e mostraram atividade antifúngica insignificante contra *Candida albicans* e *Aspergillus niger* (Okoye et al., 2010). Onofre et al. (2014), utilizando o óleo essencial de *S. cayennensis*, observaram a atividade antibacteriana contra os micro-organismos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Estudo realizado por Onofre e colaboradores (2015b) com espécies de *Candida* foi possível observar a atividade antifúngica contra *C. albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida stellatoideia*, *Candida dubliniensis* e *Candida krusei*.

### **Atividade Leishmanicida**

A leishmaniose é uma antroponose que acomete aproximadamente 12 milhões pessoas em todo o mundo. A patologia está associada à desnutrição, imunodeficiência, desequilíbrio ecológico e pobreza (OMS, 2016). Extratos de verbena *S. cayennensis* foi aplicado como um agente antileishmanial na província de Ucayali no Peru (Kvist et al., 2006) e uma área de leishmaniose endêmica na região do Maranhão do Brasil (Moreira et al., 2002).

Moreira et al. (2007) mostraram *in vitro* o efeito leishmanicida sobre formas promastigotas de *Leishmania braziliensis* e *Leishmania amazonensis*, do extrato hidroalcoólico de folhas secas. Maquiaveli et al. (2016) avaliou os efeitos leishmanicidas seletivos da fração n-butanólica contra a arginase de promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis* e da arginase de macrófagos. Tal enzima exerce um papel essencial na produção de L-ornitina que é precursor na síntese de poliaminas (Colotti et al., 2011). As poliaminas sintetizam tripanotona antioxidante que neutraliza os radicais livres, como o óxido nítrico (NO) e espécies reativas de oxigênio (EROS), que são produzidas pelas células hospedeiras como resposta de defesa à infecção ocasionadas por patógenos (Bocedi et al., 2010).

### **Atividade Antioxidante**

Souza et al. (2010) analisaram a atividade antioxidante *in vitro* pelo teste fotolorimétrico do radical 2,2-difenil-1-picrildrazil (DPPH) e *in vivo* pelo modelo de célula eucariótica *Saccharomyces cerevisiae* contra as EROS menadiona e peróxido de hidrogênio do extrato bruto etanólico, partições e os compostos majoritários isolados das raízes. Em ambos os testes, observaram alto potencial antioxidante. Utilizando compostos isolados da *S. cayennensis*, o verbascosídeo, martinósídeo e ácido betulínico em teste *in vitro* com mitocôndrias isoladas de ratos, apresentaram efeito eliminador de espécies reativas de oxigênio (Souza et al., 2011). Rayniyar et al. (2014) verificou a capacidade antioxidante da espécie vegetal utilizando o DPPH, assim como Onofre et al. (2015a), que das partes aéreas de *S. cayennensis* e do extrato e frações observaram

o efeito antioxidante sobre o radical DPPH e Ezenyi et al. (2016) demonstraram a capacidade antioxidante pelo a redução do DPPH e pela inibição da hematotoxicidade induzida pela fenil-hidrazina.

### ***Atividade Antitirosinase***

Rauniyar et al. (2014) realizaram um estudo que determinaram a atividade inibidora da enzima tirosinase.

### ***Atividade Antimalarial***

Estudo realizado por Jenett-Siems et al. (1999) mostraram atividade antiplasmódica *in vitro* do extrato lipofílico sobre *Plasmodium falciparum* cloroquina-sensível e resistente. Em modelo *in vivo*, avaliaram a atividade antiplasmódica do extrato etanólico das folhas de *S. cayennensis*, sobre o *Plasmodium berghei*, sensível a cloroquina, observando significativa atividade (Okokon et al., 2008). No trabalho de Ezenyi et al.(2016) foi possível observar atividade antiplasmodial contra *Plasmodium berghei berghei* do extrato e frações das folhas.

### ***Atividade Larvicida***

Porto et al. (2017) relataram em seu estudo a atividade larvicida de *S. cayennensis* frente a larva de *Aedes aegypti*.

### ***Atividade Anti-Giardia***

Estudo realizado por Neiva et al. (2014) contra o trofozoíta de *Giardia lamblia* utilizando extrato macerado e percolado de *S. cayennensis* demonstrou atividade giardícida.

### ***Atividade Fototóxica***

Através do modelo *in vivo* utilizando células eucarióticas de *Saccharomyces cerevisiae*, avaliou-se a atividade fototóxica contra espécies reativas de oxigênio (EROS) sendo observado o aumento da sobrevivência e diminuição da peroxidação lipídica de *S. cerevisiae* contra EROS (Souza et al., 2011).

### ***Atividade Anti-inflamatória***

Em estudo *in vivo*, empregando a técnica edema de pata induzido, Schapoval et al. (1998) observaram, através de extrato alcoólico de folhas e frações o efeito anti-inflamatório da *S. cayennensis*, notória atividade anti-inflamatória, sugerindo que o efeito seria devido a inibição da bradicinina e histamina. Penido et al. (2006) forneceram evidências em seu estudo que o extrato etanólico de partes

aéreas apresentou atividade anti-inflamatória, pois obteve resultados positivos nos testes *in vivo* de edema de pata induzido e exsudação pleural induzida.

### ***Atividade Antiulcerogênica***

Mesia-Vela et al. (1997) observaram a inibição da secreção ácida basal do extrato aquoso em modelos *in vivo*, induzidos pela histamina e betanecol em ligadura do piloro e atividade antiulcerogênica induzida por etanol e indometacina. Extratos aquosos, obtidos a partir de peças inteiras ou selecionadas de *S. cayennensis*, inibiram a secreção ácida do estômago em modelos *in vivo*, utilizando o método de ligadura do piloro (Mesia-Vela et al., 2004). Penido et al. (2006) mostraram, através do teste de diclofenaco induzido em modelos *in vivo*, que o extrato etanólico de partes aéreas da *S. cayennensis* apresenta atividade gastroprotetora.

### ***Atividade Antinociceptiva***

Schapoal e colaboradores (1998) mostraram que os extratos da *S. cayennensis* apresentam atividade antinociceptiva em testes *in vivo*, utilizando o teste da placa quente. Em estudo realizado em modelos *in vivo*, utilizando o método de contorções abdominais induzidas por ácido acético, o extrato aquoso total de *S. cayennensis* mostrou uma redução significativa das contorções, avaliando a atividade analgésica (Mesia-Vela et al., 2004).

### ***Atividade Antiespasmódico***

Utilizando o extrato metanólico das folhas e suas frações, *n*-hexano, acetato de etila e metanol, Okoye et al. (2010) avaliaram a atividade antiespasmódica através do teste *in vivo*, utilizando acetilcolina e histamina para induzir contrações em íleo isolado de cobaia, notando que o extrato e as frações evocaram uma inibição de 50% nas contrações.

### ***Atividade Hipoglicemiante***

Adebajo et al. (2007) testaram, *in vivo* e *in vitro*, a atividade hipoglicemiante. Em modelo *in vivo*, pela solução aquosa, o extrato metanólico e a fração butanólica da *S. cayennensis* apresentaram ótima redução de glicose do sangue no teste de aloxana-diabéticos. Enquanto no teste *in vitro*, utilizando células secretoras de insulina, a fração butanólica apresentou indução pela secreção de insulina.



### ***Motilidade Gastrointestinal***

Mesia-Vela e colaboradores (1997) observaram o aumento da motilidade intestinal do extrato aquoso. Mesia-Vela et al. (2004), estudando o extrato aquoso total e o extrato aquoso de folhas, observaram a estimulação do trânsito intestinal, enquanto que o extrato aquoso das folhas e das flores aumentaram o esvaziamento gástrico de semissólidos.

### ***Avaliação da Toxicidade***

Em avaliação da toxicidade excessiva e subaguda, não foi observada efeito letal em altas doses e nenhuma alteração histológica em órgãos dos modelos *in vivo* (Schapoval et al., 1998). Um estudo utilizando camundongos demonstrou que o extrato de *S. cayennensis* exibiu uma estimativa LD<sub>50</sub> superior a 5000 mg/kg (por via oral) e não causou qualquer mortalidade e sinais de intoxicação aguda após o período de observação de 48h (Okoye et al., 2014).

### ***Propriedades Imunomoduladoras***

Okoye et al. (2014) mostrou que as folhas de *S. cayennensis* apresentavam potentes propriedades imunomoduladoras, uma vez que exibiu um efeito imunomodulador potente nas respostas imunitárias humoral e mediadas por células em modelo *in vivo*. Na resposta imune humoral, a síntese de anticorpos foi melhorada pelo extrato, havendo estímulo da atividade fagocítica de leucócitos polimorfonucleares e efeito inibitório quanto a reação de hipersensibilidade de tipo retardado induzida. Também aumentou a migração de leucócitos sob estímulo inflamatório e a atividade fagocítica de neutrófilos. Dessa forma, *S. cayennensis* pode aumentar a imunidade e sua capacidade de combater infecções de origem bacteriana e viral, que são organismos responsáveis pela depleção do sistema imune.

## **MACRO E MICROMINERAIS**

No estudo de Ezenyi et al. (2016) observaram que as folhas de *S. cayennensis* contém cálcio, cobre, ferro, chumbo, magnésio, manganês e zinco.

## **BIOSSÍNTESE, ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS**

Através da fração *n*-butanólica do extrato alcoólico das folhas da *S. cayennensis*, foram isolados e identificados dois compostos: o acteosídeo e o ipolamiídeo (Schapoval et al., 1998). Leitão et al. (2005) identificaram e isolaram da fração acetato de etila os compostos verbascosídeo, isoverbascosídeo e martinósídeo. Adebajo et al. (2007), da fração butanólica, isolaram e caracterizaram os compostos 6  $\beta$ -

hidroxiipolamideo, ipolamideo e o isoverbascosídeo. Através do extrato de acetato de etila, cinco glicosídeos feniltanóides puderam ser identificados por Froelich et al. (2008), o acteosídeo, leucosceptosídeo A, martinósídeo e jionosídeo D e o iso-acteosídeo. Outro composto, o ácido betulínico, foi isolado e identificado posteriormente por Souza et al. (2010) da fração clorofórmica. Em outro estudo aponta o isolamento e identificação do verbascosídeo, martinósídeo e ácido betulínico (Souza et al., 2011). A substância Nnenside B, com potencial pesticida foi isolado das folhas, casca do caule e raiz (Okoronkwo et al., 2015).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O grande uso de plantas medicinais pela população no tratamento das mais variadas patologias traz consigo a característica etnofarmacológica, servindo de embasamento para as pesquisas, com intuito da comprovação científica. A planta *S. cayennensis* (Rich.) Vahl, conhecida popularmente por gervão, é empregada bastante na medicina popular e muitas de suas propriedades farmacológicas já foram testadas e comprovadas cientificamente, como observado em consideráveis publicações científicas, através deste estudo da arte, ressaltando a importância da associação entre saberes empíricos e científicos. Entretanto é factível ainda o estudo de vários aspectos para o aumento do acervo de informações sobre essa planta.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adebajo AC et al. (2007). Hypoglycaemic constituents of *Stachytarpheta cayennensis* leaf. *Planta Medica*, 73(3): 241-250.
- Agra MF et al. (2008). Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(3): 472-508.
- Almassy Junior AA et al. (2005). *Folhas de Chá: Plantas Medicinais na Terapêutica Humana*. 1 ed. Viçosa: Editora UFV. 233p.
- Almeida ER (1993). *Plantas medicinais brasileiras: conhecimentos populares e científicos*. 1 ed. São Paulo: Hemus. 350p.
- Araújo SAC et al. (2009). Usos potenciais de *Melia azedarach* L. (Meliaceae): Um levantamento. *Revista Arquivos do Instituto Biológico São Paulo*, 76(1): 141-148.
- Blanco LC et al. (2005). Avaliação da atividade antinociceptiva e antiinflamatória de extratos brutos de *Stachytarpheta cayennensis* e *Pleurothyrium bahiense*. *Revista Universidade Rural*, 25(1): 78-84.
- Bocedi A et al. (2010). Trypanothione efficiently intercepts nitric oxide as a harmless iron complex in trypanosomatid parasites. *The FASEB Journal*, 24(4): 1035–1042.
- Boscolo OH et al. (2008). Valle LS. *Plantas de uso medicinal em Quissamã, Rio de Janeiro, Brasil*. *Iheringia Série Botânica*, 63(2): 263-277.

- Caribé J et al. (1991). Plantas que ajudam homem: guia prática para a época atual. 2 ed São Paulo: Pensamento. 319p.
- Castro LO et al. (1995). Plantas medicinais condimentares e aromáticas: descrição e cultivo. Guaíba: Agropecuária. 196p.
- Colotti G et al. (2011). Polyamine metabolism in Leishmania: from arginine to trypanothione. *Amino Acids*, 40(2): 269–285.
- Corrêa PP (1985). Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. 1 ed. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura/Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal. 765p.
- Costa AFE et al. (1998). Plantas medicinais utilizadas por pacientes atendidos nos ambulatórios do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. *Revista Eletrônica Pesquisa Médica*, 1(2): 20-25.
- Dias Filho MB (1999). Potential for seed bank formation of two weed species from Brazilian Amazonia. *Planta Daninha*, 17(2): 183-188.
- Dias Filho MB et al. (1995). Irradiance and water deficit effects on gas exchange behavior of two C<sub>3</sub> amazonian weeds. *Embrapa Amazônica Oriental – Artigo em Periódico Indexada (ALICE)*, 30(3): 319-325.
- Duarte MCT et al. (2004). Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de espécies da coleção de plantas medicinais CPQBA/UNICAMP. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 14(supl.0): 6-8.
- Ezenyi IC et al. (2016). *Stachytarpheta cayennensis* metanol leaf extract and solvent fractions display antiplasmodial activity against *Plasmodium berghei berghei in vivo*. *International Journal of Phytopharmacy*, 7(1): 1-9.
- Ferreira NSA (2002). As pesquisas denominadas “estado da arte”. *Educação e Saúde*, (79): 257-272.
- Firmo WCA et al. (2011). RSG. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. *Caderno de Pesquisa UFMA*, 18(especial): 90-95.
- Fonseca NG et al. (2006). Lepidópteros visitantes florais de *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl (Verbenaceae) em remanescente de Mata Atlântica, Minas Gerais, Brasil. *Revista Brasileira de Entomologia*. 2006; 50(3): 399-405.
- Froelich S et al. (2008). Phenylethanoid glycosides from *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl, Verbenaceae, a traditional antimalarial medicinal plant. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(4): 517-520.
- Furtado SK (2006). Alternativas fitoterápicas para o controle da verminose ovina no estado do Paraná: testes *in vitro* e *in vivo*. Departamento de Fitotecnia e Fitossanitarismo (tese), Curitiba. 147p.
- Hammer MLA et al. (1993). Tapping and Amazonian plethora: four medicinal plants of Marajó Island, Pará-Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 40(1): 53-75.

- Jenett-Siems K et al. (1999). *In vitro* antiplasmodial activity of Central American medicinal plants. *Tropical Medicine and International Health*, 4(9): 611-615.
- Karunamoorthi K et al. (2012). Ethnomedicinal knowledge, belief and self-reported practice of local inhabitants on traditional antimalarial plants and phytotherapy. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1):143–150.
- Kissmann KG et al. (1999). *Plantas infestantes e nocivas*. 2 ed. São Paulo: BASF. 978p.
- Kvist LP et al. (2006). Identification and evaluation of Peruvian plants used to treat malaria and leishmaniasis. *Journal of Ethnopharmacology*, 106(3): 390–402.
- Leitão GG et al. (2005). Step-gradient CCC separation of phenylpropanoid and iridoid glycosides from roots of *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 28(12-13): 2053-2060.
- Li Q et al. (2018). Natural medicines used in the traditional Tibetan medical system for the treatment of liver diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 9: 29.
- Lorenzi H et al. (2002). *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. 1 ed. São Paulo: Plantarum. 512p.
- Lorenzi H et al. (2008). *Plantas Medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. 2 ed. São Paulo: Plantarum. 576p.
- Maia EA et al. (2011). O uso de espécies vegetais para fins medicinais por duas comunidades da Serra Catarinense, Santa Catarina, Brasil. *Revista de Biologia e Ciências da Terra*, 11(1): 54-74.
- Maquiaveli CDC et al. (2016). *Stachytarpheta cayennensis* extract inhibits promastigote and amastigote growth in *Leishmania amazonensis* via parasite arginase inhibition. *Journal of Ethnopharmacology*, 4(192): 108-113.
- Medeiros MFT et al. (2005). Flora medicinal dos sitiantes da reserva particular do patrimônio natural Rio das Pedras, Mangaratiba, Rio de Janeiro, Brasil: Taxonomia e aspectos etnobotânicos. *Publicações Avulsas do Museu Nacional*, (103): 3-24.
- Mesia-Vela S et al. (2004). Pharmacological study of *Stachytarpheta cayennensis* Vahl in rodents. *Phytomedicine*, 11(7-8): 616-624.
- Mesia-Vela SM et al. (1997). Inhibition of gastric acid secretion by the aqueous extract and purified extracts of *Stachytarpheta cayennensis*. *Planta Medica*, 63(1): 36-39.
- Milliken W (1997). Traditional anti-malarial medicine in Roraima, Brazil. *Economic Botany*, 51: 212-237.
- Moreira RCR et al. (2002). Nível de conhecimento sobre Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e uso de terapias alternativas por população de uma área endêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, 18(1): 187-195.
- Moreira RCR et al. (2007). Efeito leishmanicida *in vitro* de *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl (Verbenaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17(1): 59-63.


- Neiva VA et al. (2014). Plant species used in giardiasis treatment: ethnopharmacology and *in vitro* evaluation of ente Giardia activity. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24(2): 215-224.
- Okokon J et al. (2008). *In vivo* antimalarial activity of ethanolic leaf extract of *Stachytarpheta cayennensis*. *Indian Journal of Pharmacology*, 40(3): 111-113.
- Okoronkwo NE et al. (2015). Isolation and Characterisation of Compound from *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl Leaves. *Chemistry*, 1(3):74-80.
- Okoye TC et al. (2010). Antimicrobial and antispasmodical activity of leaf extract and fractions of *Stachytarpheta cayennensis*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 3(3): 189-192.
- Okoye TC et al. (2014). Immunomodulatory effects of *Stachytarpheta cayennensis* leaf extract and its synergistic effect with artesunate. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14: 376.
- OMS (2016). Organização Mundial da Saúde. Organização Panamericana da Saúde. Leishmiasoses: Informe Epidemiológico das Américas. Washington: OMS.
- Onofre SB et al. (2014). Antimicrobial activity of essential oils obtained from *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl. (Verbenaceae) collected in the South-west region of Paraná-Brazil. *Journal of Medicinal Plant Research*, 8(46): 1347-1353.
- Onofre SB et al. (2015a). Antioxidant activity, total phenolic and flavonoids contents in *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl. (Verbenaceae). *Journal of Medicinal Plant Research*, 9(17): 569-575.
- Onofre SB et al. (2015b). Antifungal activity of the aqueous extract of *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl. (Verbenaceae), on oral candida species. *Journal of Medicinal Plant Research*, 9(2): 42-47.
- Penido C et al. (2006). Anti-inflammatory and anti-ulcerogenic properties of *Stachytarpheta cayennensis* (L.C. Rich) Vahl. *Journal of Ethnopharmacology*, 104(1-2): 225-233.
- Porto KRA et al. (2017). Screening of plant extracts and fractions on *Aedes aegypti* larvae found in the state of Mato Grosso do Sul. *Anais da Academia Brasileira de Ciência*, 89(2): 895-906.
- Rauniyar R et al. (2014). Anti-tyrosinase activity of *Stachytarpheta cayennensis in vitro*. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology*, 3(7): 14259-14266.
- Rosseto CAV et al. (2000). Germinação das unidades de dispersão de gervão-roxo. *Horticultura Brasileira*, 18(2): 114-118.
- Schapoal EES et al. (1998). Anti-inflammatory and antinociceptive activities of extracts and isolated compounds from *Stachytarpheta cayennensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 60(1): 53-59.
- Severiano MVN et al. (2010). Levantamento das plantas medicinais cultivadas no centro de estudos e pesquisa Malaquias da Silva Amorim. *Revista Biologia e Farmácia*, 4(1): 93-101.
- Silva JKM (2011). Levantamento epidemiológico da hipertensão arterial *versus* conhecimento etnobotânicos: conexão entre saúde e meio ambiente. Programa de Pós-graduação em Ciências do Ambiente (dissertação), Palmas. 220p.


- Silveira LMS et al. (2007). Atividade antibacteriana de extrato de gervão frente cepas de *Staphylococcus aureus* oxacilinasensíveis e oxacilina-resistentes isoladas de amostras biológicas. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 39(4): 299-301.
- Souza PA (2004). Estudo fitoquímico e farmacológico *P. babiennis* e *S. cayennensis*. Programa de Pós-graduação em Química Orgânica (dissertação), Rio de Janeiro. 139p.
- Souza PA et al. (2010). Evaluation of antimicrobial, antioxidant and phototoxic activities of extracts and isolated compounds from *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl, Verbenaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(6): 922-928.
- Souza PA et al. (2011). Antioxidant activity of natural compounds of *Stachytarpheta cayennensis* by scavenger of mitochondrial reactive oxygen species. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 21(3): 420-426.
- Tuasha N et al. (2018). Medicinal plants used by traditional healers to treat malignancies and other human ailments in Dalle District, Sidama Zone, Ethiopia. *Journal Ethnobiology and Ethnomedicine*, 14(1): 15.
- Veiga Junior VF (2008). Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modos de uso pela população. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(2): 308-313.
- Viegas EC (1996). Plantas medicinais em hortas caseiras: cultivo e usos. Seropédica: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. 23p.
- Woodson Junior RE et al. (1973). Flora of Panama Part IX. Family 168. Verbenaceae. *Annals of the Missouri Botanical Garden*, 60(1): 41-148.
- Yunes RA et al (2001). Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. *Química Nova*, 24(1): 147-152.

# Identificação e análise de alvos para endonucleases de restrição em genomas bacteriófagos de diferentes famílias por algoritmo de bioinformática

Recebido em: 30/10/2020

Aceito em: 13/11/2020

 10.46420/9786588319390cap6

Antonio Fialho da Silva Neto<sup>1\*</sup> 

Herison Victor Lima Muniz<sup>1</sup> 

Matheus Silva Alves<sup>1</sup> 

## INTRODUÇÃO

As enzimas de restrições (ou endonucleases de restrição) foram descobertas em meados de 1970, e são capazes de clivar o DNA em regiões específicas. As enzimas de restrições reconhecem sequências específicas de nucleotídeos do DNA e cortam a molécula no momento em que as reconhecem, produzindo extremidades coesivas. Normalmente, o local onde esses segmentos são cortados formam uma região palíndromo de DNA (Moreira, 2014; Ceccato, 2015; Paixão, 2019).

Foi identificado que essas enzimas estavam presentes em bactérias que conseguiam resistir às infecções dos vírus (bacteriófagos), sintetizando enzimas que clivavam o material genético viral, fragmentando-o em pequenos pedaços inofensivos. Quando as enzimas identificam os locais denominados de locais de restrições, quase sempre compostos entre 4-6 nucleotídeos, elas clivam a ligação fosfodiéster e nas extremidades coesivas podem haver pareamento por complementariedade, quando existe resultantes da ação de mesma enzima (Moreira, 2014).

Os bacteriófagos ou fagos são vírus que possuem a capacidade de infectar células bacterianas e matá-las com alto poder de eficiência e podem ser encontrados em diferentes ecossistemas. A principal função dos bacteriófagos consiste na capacidade de gerar lise celular ou transferir o seu material genético para as bactérias, provocando alterações na composição microbiana (Elbreki et al., 2014; Young et al., 2014).

Foram descobertos mais de 5500 tipos de bacteriófagos, e cada um destes mostram potenciais de infectar um ou mais tipos de bactérias. São classificados como parasitas intracelulares obrigatórios da célula bacteriana e possuem diferentes ciclos biológicos de replicação como lítico e lisogênico. A taxonomia é determinada por famílias, levando em consideração as suas morfologias e tamanhos, sendo a maioria

<sup>1</sup> Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

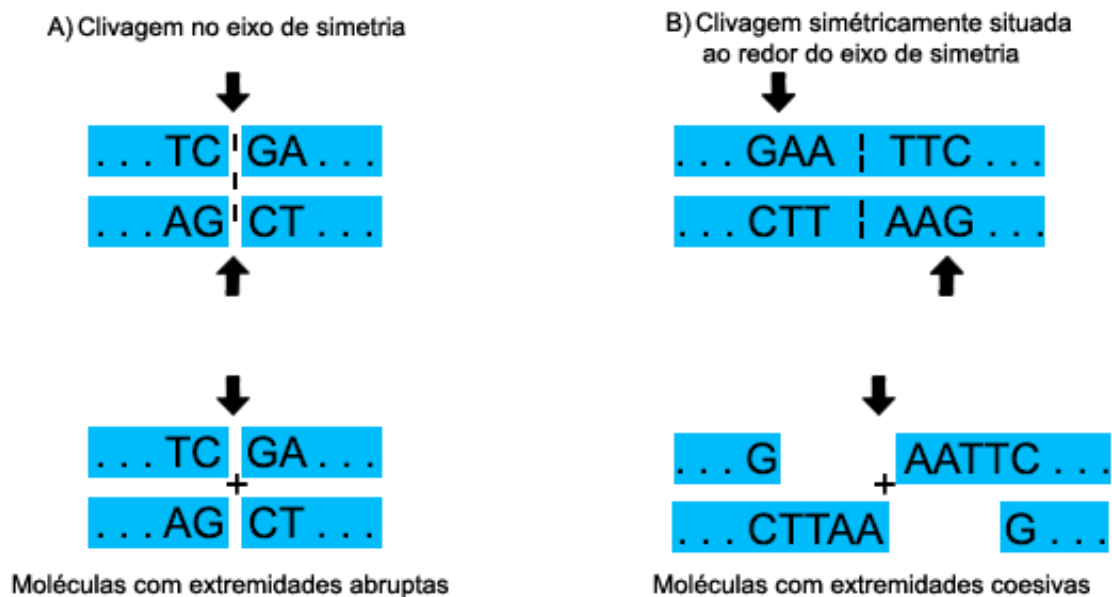
\* Autor(a) correspondente: antoniofialho16@gmail.com

constituído por material genético de DNA de fita dupla, entretanto, alguns grupos possuem ssDNA, ssRNA e dsRNA (Nunes, 2017).

No processo de replicação, especificamente no ciclo lítico, o vírus insere parte do seu material genético na célula bacteriana alvo, ocorrendo a montagem e liberação de partículas em grandes quantidades, ocasionado a perda da integridade da membrana plasmática bacteriana. Em contrapartida, no ciclo lisogênico, o vírus insere seu material genético na célula e posteriormente o seu DNA integra-se ao DNA da célula hospedeira, e durante esse processo o vírus é chamado de pró-fago, provocando o desenvolvimento de células-filhas com material genômico do bacteriófago (Huescas, 2017).

A Bioinformática é definida como uma ciência que utiliza meios computacionais para solucionar problemas biológicos através do armazenamento, processamento, análise e previsão de dados biológicos. Ainda, pode ser definida como uma área interdisciplinar, envolvendo diferentes áreas como biologia, ciência da computação, física, matemática e medicina (Silveira, 2005; Alves, 2013).

Ainda assim, a Bioinformática oferece a utilização de algoritmos computacionais, diferentes tipos de bancos de dados e ferramentas estatísticas para o desenvolvimento de softwares (Araújo et al., 2005). Por isso, a presente pesquisa tem por objetivo identificar e analisar alvos para endonucleases de restrição em genomas bacteriófagos de diferentes famílias por algoritmo de bioinformática.



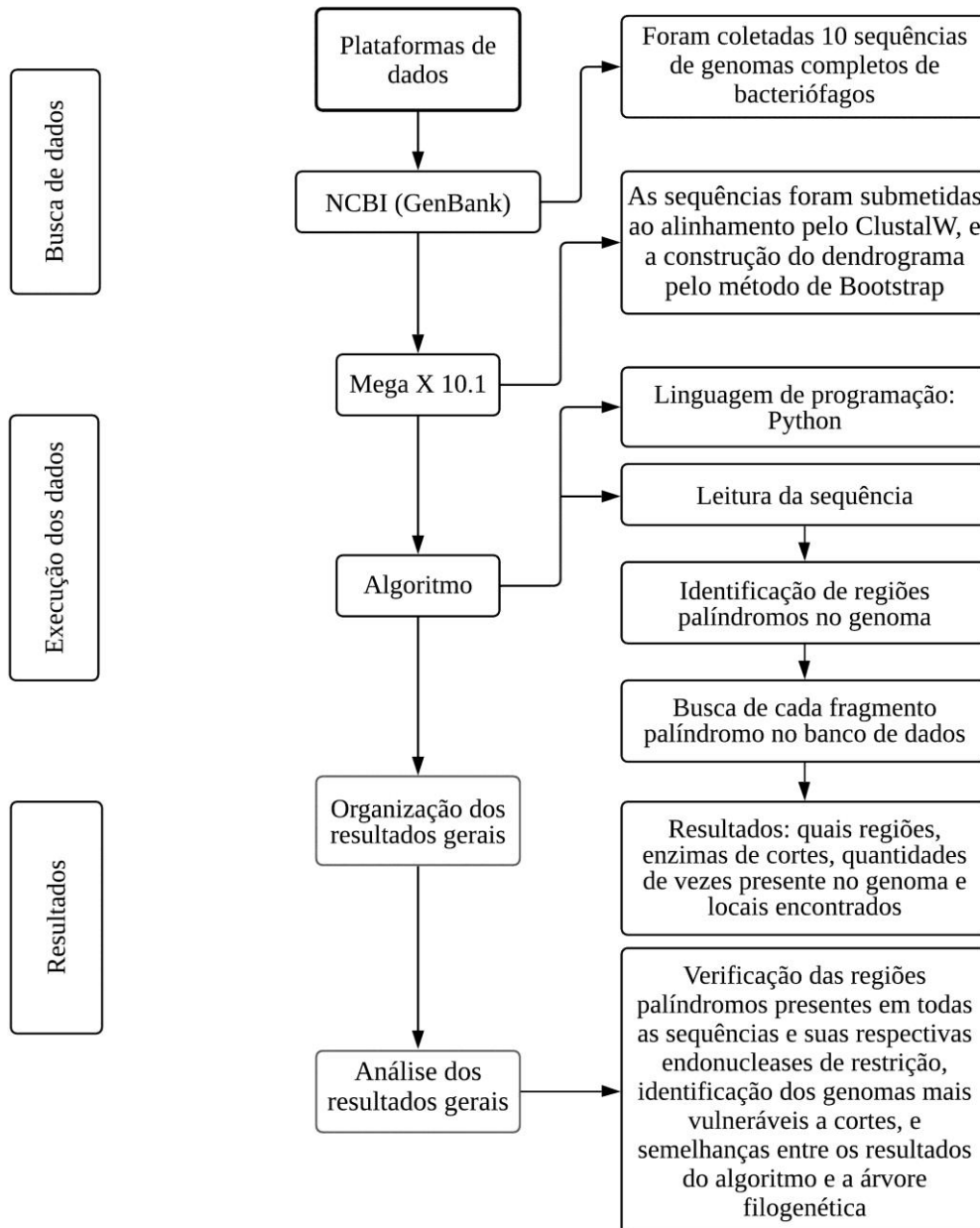
**Figura 1.** Clivagens das endonucleases de restrição. Fonte: os autores.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram coletadas 10 sequências de genomas completos de bacteriófagos de diferentes famílias no banco de dados do National Center for Biotechnology Information (NCBI). Em seguida, as sequências foram submetidas ao software MEGA X 10.1 (<https://www.megasoftware.net/>) para montagem da



árvore filogenética. As mesmas sequências foram analisadas por um algoritmo desenvolvido pelos próprios autores desta pesquisa utilizando a linguagem de programação Python 3.9.0 (<https://www.python.org>), tendo como funções identificar, quantificar e relatar as posições de cada região palíndromo presente nos genomas.



**Figura 2.** Fluxograma detalhado da metodologia. Fonte: os autores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1, é possível observar o código de identificação, a espécie e a família de cada genoma dos bacteriófagos coletados para o ensaio *in silico* do estudo proposto. É demonstrado que algumas

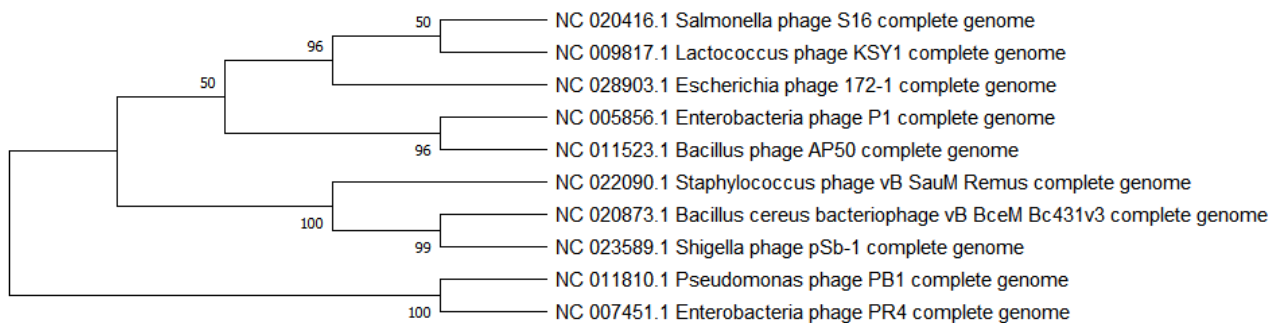
espécies pertencem à mesma família de bacteriófagos e outras estão presentes em famílias diferentes, apresentando um grupo amostral bastante amplo em relação a filogenia.

**Tabela 1.** Identificação das sequências e suas famílias. Fonte: os autores.

ID	Espécies	Família
NC_020873.1	<i>Bacillus cereus bacteriophage</i>	<i>Herelleviridae</i>
NC_005856.1	<i>Enterobacteria phage P1</i>	<i>Myoviridae</i>
NC_011810.1	<i>Pseudomonas phage PB1</i>	<i>Myoviridae</i>
NC_020416.1	<i>Salmonella phage S16</i>	<i>Myoviridae</i>
NC_022090.1	<i>Staphylococcus phage Remus</i>	<i>Myoviridae</i>
NC_011523.1	<i>Bacillus phage AP50</i>	<i>Tectiviridae</i>
NC_007451.1	<i>Enterobacteria phage PR4</i>	<i>Tectiviridae</i>
NC_028903.1	<i>Escherichia phage 172-1</i>	<i>Podoviridae</i>
NC_009817.1	<i>Lactococcus phage KSY1</i>	<i>Podoviridae</i>
NC_023589.1	<i>Shigella phage pSb-1</i>	<i>Podoviridae</i>

\*ID = identificador.

A partir do alinhamento pelo método de ClustalW e da criação do dendrograma pelo método de Bootstrap no software MEGA X 10.1, foi construído uma árvore filogenética, onde é demonstrado o grau de parentesco entre as espécies analisadas a partir de suas sequências genômicas (Figura 3).



**Figura 3.** Dendrograma dos bacteriófagos estudados. Fonte: os autores.

Para a criação do dendrograma, ferramentas como ClustalW e Bootstrap são conhecidamente importantes na fidedignidade para a construção de árvores filogenéticas. De acordo com Caldart et al. (2016), o Bootstrap é a técnica mais utilizada para avaliar a confiança numa árvore filogenética, pois este método baseia-se na repetição da análise de filogenia sobre sua pseudoréplica do alinhamento original.

Conforme Aiyar (2000), o CustalW é uma ferramenta capaz de realizar alinhamento de múltiplas sequências, seja de ácido nucléico ou proteína, com o objetivo de identificar sequências com funções biológicas conservadas.

Desta forma, os resultados demonstraram semelhanças entre espécies em distintas famílias, sugerindo graus de parentesco que são contrários à filogenia descrita na literatura, como é demonstrado na Tabela 1. De acordo com Ríos-Sandoval (2019), os fagos podem apresentar características morfológicas distintas e possuir diferentes hospedeiros, mas podem possuir mapas genéticos homólogos.

As sequências foram lidas pelo algoritmo de bioinformática que identifica fragmentos no genoma que formam palíndromos (Figura 1). Segundo Ceccato (2015), no livro *Biologia Molecular*, a autora faz uma comparação de um palíndromo de DNA como um reflexo do espelho. Ou seja, uma região é identificada como palíndromo, quando o inverso da fita complementar for igual a sequência pesquisada.

Sendo assim, a partir da leitura do algoritmo foi possível identificar fragmentos palíndromos de 4 a 6 nucleotídeos, e comparando-as ao banco de dados criado pelos próprios autores através de uma coleta na literatura e deposição em arquivo de texto formatado com as sequências conhecidas, para identificação de fragmentos palíndromos que possuem as endonucleases de restrição. Desta maneira, obtivemos os seguintes resultados descritos na Tabela 2.

**Tabela 2.** Regiões palíndromos nos genomas de bacteriófagos. Fonte: os autores.

Sequências amostrais	Quantidade de tipos de regiões palíndromos encontrados	Regiões palíndromos associadas a endonucleases de restrição
NC_007451.1	54	27
NC_011523.1	77	40
NC_020873.1	171	49
NC_028903.1	171	55
NC_022090.1	185	57
NC_023589.1	168	58
NC_011810.1	184	64
NC_009817.1	186	65
NC_005856.1	215	70
NC_020416.1	245	70

Na Tabela 2, é possível observar que algumas sequências de bacteriófagos demonstraram quantidades maiores de tipo de alvos de enzimas de restrição, quando comparado com as demais sequências. Sendo assim, a sequência NC\_007451.1 da espécie *Enterobacteria phage PR4* foi a que apresentou a menor quantidade de alvos de clivagem por enzimas de restrição, quando comparado ao resto do grupo amostral. Por outro lado, as sequências NC\_005856.1 da espécie *Enterobacteria phage P1* e NC\_020416.1 da

espécie *Salmonella phage S16*, foram as que mais apresentaram tipo de alvos para corte de enzimas de restrição, sendo mais susceptível à essa clivagem.

Analisando novamente a Tabela 2 a nível de filogenia, vamos observar que as duas sequências que demonstraram menos alvos, pertencem a família *Tectiviridae*, e as duas sequências que apresentaram maior quantidade de alvos, pertencem a família *Myoviridae*, e esse resultado pode se refletir através da distância genética entre as famílias. Segundo Reddy et al. (2019) e Das, et al. (2018), os bacteriófagos pertencentes à família *Tectiviridae*, possuem um genoma de 15kb, enquanto a família *Myoviridae* abriga espécies que apresentam um genoma de 60 a 170kb.

Ainda sobre os resultados executados pelo algoritmo, foram identificadas vinte formas de regiões palíndromos que estavam presentes em todos os genomas. Esses resultados foram coletados e catalogados com suas respectivas endonucleases de restrição e os microrganismos que às sintetizam, como é demonstrado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Vinte regiões palíndromos presentes em todos os genomas de bacteriófagos. Fonte: os autores.

Regiões palíndromos	Enzimas	Microrganismos responsáveis
TTAA	MseI	<i>Micrococcus</i>
AATT	MluCI	<i>Micrococcus luteus</i>
GCGC	HhaI	<i>Haemophilus haemolyticus</i>
	HinPII	<i>Haemophilus influenzae</i> P1
ACGT	HpyCH4IV	<i>Helicobacter pylori</i> CH4
CGCG	BstUI	<i>Bacillus stearothermophilus</i> U458
AGCT	AluI	<i>Arthrobacter luteus</i>
GTAC	RsaI	<i>Rhodospseudomonas sphaeroides</i>
	CviQI	<i>Chlorella</i> NC64A (NY-2A)
TGCA	HpyCH4V	<i>Helicobacter pylori</i> CH4
CCGG	HpaII	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
TCGA	TaqI-v2	<i>Thermus aquaticus</i>
CATG	FatI	<i>Flavobacterium aquatile</i> NL3
	CviAII	<i>Chlorella</i> PBCV-1
	NlaIII	<i>Neisseria lactamica</i> (NRCC 2118)
CTAG	BfaI	<i>Bacteroides fragilis</i> (VPI 3392)
TGTACA	BsrGI	<i>Bacillus stearothermophilus</i> GR75
ACATGT	PciI	<i>Planococcus citreus</i> SE-F45
TTATAA	PsiI-v2	<i>Pseudomonas</i> SE-G49
AATATT	SspI	<i>Sphaerotilus</i> (ATCC 13925)
TCATGA	BspHI	<i>Bacillus</i> H
CAATTG	MfeI	<i>Mycoplasma fermentans</i>
TTTAAA	DraI	<i>Deinococcus radiophilus</i> (ATCC 27603)

<b>ATTAAT</b>	AseI	<i>Aquaspirillum serpens</i> (ATCC 12638)
---------------	------	---

Avaliando apenas o material genético dos bacteriófagos estudados, é possível afirmar que os microrganismos listados na Tabela 3 seriam os menos susceptíveis à infecção celular, pois apresentaram uma enzima de restrição que tem como alvo regiões palíndromos presente em todos os grupos estudados. Todavia, é válido ressaltar que conforme Rossi (2010), existem outros fatores agregados a essa susceptibilidade, como a capacidade dos bacteriófagos de aderir e inocular seu material genético.

No que diz respeito as análises entre os resultados do dendrograma e das regiões palíndromos, não houve semelhanças entre ambos, pois a árvore filogenética construída se mostrou controversa em relação a filogenia apresentada na literatura.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível obter os dados das regiões palíndromos presentes em todos os genomas, demonstrando o funcionamento do algoritmo desenvolvido, através da comparação com a literatura. As análises demonstraram que vinte sequências palíndromos apresentavam-se em todas as sequências genômicas amostrais, além dos resultados de possíveis suscetibilidades dos genomas, onde bacteriófagos demonstravam maior ou menor quantidade de alvos para endonucleases de restrição. Por fim, há necessidade de mais estudos sobre endonucleases de restrição, além da criação de bancos de dados maiores com enzimas caracterizadas, e que possibilite a adição de novas enzimas encontradas, pois existe diversas regiões palíndromos que não estão associadas a endonucleases de restrição, possibilitando assim, encontrar uma quantidade maior de alvos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aiyar A (2000). The use of CLUSTAL W and CLUSTAL X for multiple sequence alignment. *Methods in Molecular Biology*, 132(11): 221-241.
- Alves SM (2013). A bioinformática e sua importância para a biologia molecular. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, 3(4): 18-25.
- Araújo DAM et al. (2005). Genômica e Bioinformática: Importância e perspectivas para o Nordeste. *Ciência e Cotidiano*, 1: 5-9.
- Caldart et al. (2016). Análise filogenética: conceitos básicos e suas utilizações como ferramenta para virologia e epidemiologia molecular. *Acta Scientiae Veterinariae*, 44: 1392.
- Ceccato VM (2015). *Biologia molecular*. 2 ed. Fortaleza: EdUCE. 139p.
- Das S et al (2019). Structural analysis and proteomics studies on the Myoviridae vibriophage M4. *Archives of Virology*, 164(2): 523-534.


- Elbreki et al. (2014). A Bacteriophages and their derivatives as biotherapeutic agents in disease prevention and treatment. *Journal of Viruses*, 2014:1.
- Huecas CGY (2017). Detecção de CRISPRs em *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* e bacteriófagos PHI2AB, PHI3AB e PHI4A de *Enterococcus faecalis* isolados a partir de amostras alimentares, animais e clínicas. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente (dissertação), Porto Alegre. 88f.
- Moreira C (2014). Enzima de restrição. *Revista de Ciência Elementar*, 2(2): 033.
- Nunes BG (2017). Bacteriógrafos e infecção: uma revisão bibliográfica. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Monis (tese), Almada. 57p.
- Paixão LE (2019). Terapia gênica no tratamento de doenças. Universidade Federal de Ouro Preto (monografia), Ouro Preto. 51f.
- Reddy HKN et al. (2019). Electron cryo-microscopy of bacteriophage PR772 reveals the elusive vertex complex and the capsid architecture. *eLife*, 8: e48496.
- Ríos-Sandoval M (2019). Caracterización genómica, morfológica y replicativa del bacteriófago  $\varphi$ XaF18 de *Xanthomonas vesicatoria*. Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (tese), Zapopan. 96p.
- Rossi LPR et al. (2010). Bacteriófagos para controle de bactérias patogênicas em alimentos. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 69(2): 151-156.
- Silveira NJF (2005). Bioinformática estrutural aplicada ao estudo de proteínas alvo do genoma do *Mycobacterium tuberculosis*. São José do Rio Preto, 2005. Universidade Estadual Paulista. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (tese), São José de Ouro Preto. 117f.
- Young R (2014). Phage lysis: Three steps, three choices, one outcome. *Journal of Microbiology*, 52(3): 243-258.

## Capítulo VII

# Aplicación del Oleozon<sup>®</sup> tópico en conductos radiculares infectados


Recibido em: 15/11/2020

Aceito em: 20/11/2020

 10.46420/9786588319390cap7

Silvana Oliveros Noriega Roldán<sup>1</sup> 

Xiomara Perdomo Marcilly<sup>1</sup>

Jorge Laurencio Rodríguez<sup>1</sup> 

Solanch Castillo Oliveros<sup>1</sup> 

Arisleidis Chapman Verdecia<sup>2\*</sup> 

## INTRODUCCION

El tejido pulpar en descomposición y desintegración permite el libre acceso de bacterias al interior del sistema de conductos radiculares donde encuentran condiciones ideales para su proliferación y propagación. La terapia endodóntica está enfocada por el desbridamiento minucioso para combatir los microorganismos ubicados en el tejido dentinario, los conductos accesorios y delta apical que son inaccesibles a la instrumentación biomecánica, como también a las defensas orgánicas se deben utilizar agentes antimicrobianos como coadyuvantes durante la desinfección de los conductos radiculares, y de esta forma ofrecer en menor tiempo de tratamiento las mejores condiciones bacteriológicas para la obturación definitiva (Díaz et al., 2013; Valdés et al., 2013; Valenzuela, 2020).

En general la práctica aceptada se basa en eliminar minuciosamente el contenido del conducto y obturarlo con un material inerte, pero conocemos que la instrumentación mecánica del sistema de conductos por sí sola no es capaz de eliminar adecuadamente residuos pulpares, debido a la compleja anatomía, en donde es posible encontrar conductos laterales, accesorios y deltas apicales, tomando en cuenta lo anterior, se hace imprescindible utilizar sustancias que nos ayuden a eliminar estas bacterias (Valenzuela, 2020).

Además, los dientes severamente infectados necesitan de la medicación entre sesiones empleándose gran variedad de medicamentos con propiedades desinfectantes como el fenol, monoclorofenol, corofenol, paramonoclorofenol alcanforado, cresophene, hidróxido de calcio, antibióticos, pero hasta el momento no se ha encontrado el agente ideal (Valdés et al., 2013)

---

<sup>1</sup> Clínica Estomatológica Provincial Mártires del Moncada, Trinidad esquina Garzón, CP 90300; Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup> Clínica Estomatológica 30 de Noviembre, Calle José Antonio Saco esquina calle 7 Santa Bárbara, CP 90300; Santiago de Cuba, Cuba.

\* Autor de correspondência: email: aritachv95@gmail.com

En la actualidad y en contraposición con los avances alcanzados en la creación de nuevos medicamentos en el mundo, la utilización de la medicina natural y tradicional cobra más defensores y ejecutores debidos fundamentalmente a las formas naturales de curación y a la carencia de efectos secundarios. Con esta perspectiva resulta importante que el amplio número de métodos, técnicas y procedimientos que abarca la ozonoterapia, alcancen cada vez mayor desarrollo en nuestro medio. Es así como la ozonoterapia comienza a tener un papel preponderante y un lugar significativo en el arsenal terapéutico de todas las ramas de las Ciencias Médicas, de lo cual no escapa la Estomatología (Bellón et al., 2013; Rodríguez et al., 2017; Alata-Marcavillaca et al., 2018).

El ozono fue descubierto por el químico alemán Cristian Frederick Schonbein en 1840, quien se considera el padre de la terapia de ozono. Posteriormente, en 1857 Joachim Hänsler y Hans Wolff, ambos físico y médicos alemanes, desarrollaron el primer generador de ozono para uso médico, dando paso a la fundación del Instituto de Terapia de Oxígeno y Sanación en Berlín. La primera aplicación médica de ozono fue realizada en 1870 por Lender con el propósito de purificar sangre en tubos de ensayo. Desde entonces ha sido ampliamente utilizado y estudiado en diversas áreas de la medicina (Naik et al., 2016; Schwartz, 2017)

Sus aplicaciones en Medicina se remontan a los años 1915 a 1918, durante el segundo período de la primera Guerra Mundial, cuando el doctor R Wolff comenzó en Alemania a realizar curas con ozonoterapia para la limpieza y desinfección de llagas supurantes observando un efecto bactericida “sobre las infecciones polimicrobianas” y una rápida cicatrización de heridas sépticas de guerra (Valdés et al., 2013; Gómez et al., 2016; Milanés-Sosa et al., 2016)

Sorprende comprobar que tras la Segunda Guerra Mundial se utiliza profusamente el ozono en Odontología, a pesar del escaso confort tecnológico de los dispositivos generadores de ozono disponibles. Fue el dentista alemán E. A. Fisch, quien por primera vez utilizó el agua ozonizada con funciones desinfectantes. Los cirujanos orales y dentistas de entonces empleaban el ozono para combatir las complicaciones infecciosas en pacientes con implantes (Mármol, 2016).

Sin embargo, no es hasta 1974 que se comienza a investigar en Cuba la química del ozono por el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC). En 1981, se utiliza por primera vez el ozono en La Habana (Cuba), donde fue probada la efectividad de este agente como bactericida en la desinfección de agua potable contaminada. En 1986 se crea la primera sala experimental de Ozonoterapia en Cuba. Actualmente nuestro país cuenta con un reconocido prestigio de carácter mundial dentro del campo de la “Ozonoterapia”, siendo una nación de referencia en la aplicación de esta terapia a nivel internacional. Desde entonces, el aceite ozonizado ha sido ampliamente utilizado con magníficos resultados en enfermedades bucales por su efecto antiinflamatorio, analgésico cicatrizante, bactericida, virucida, y fungicida (Bellón et al., 2013, Kindelán Mesa et al., 2016)



El ozono tiene un tiempo de vida muy corto y a temperatura ambiente vuelve a su estado de oxígeno en menos de 5 minutos, propiedad que limita su uso. El aceite vegetal al ser mezclado con el ozono, modifica su estructura química y permite su almacenamiento de una manera estable y activa por varios años. En Cuba, el aceite más usado es el de girasol (OLEOZÓN), pues además de sus ventajas económicas, ha pasado satisfactoriamente las pruebas preclínicas de irritabilidad y ensayos de mutagenicidad y teratogenicidad, a la vez que ha demostrado poseer un mayor efecto germicida que el de oliva, por la obtención de ozonidos y peróxidos con gran poder destructivo de gérmenes (Galán et al., 2014).

La principal propiedad del ozono es su fuerte carácter oxidante por lo que es uno de los mejores desinfectantes. Su mecanismo de acción se basa en la generación de productos secundarios sobre los compuestos orgánicos que se encuentran en el plasma y membranas celulares, lo cual puede ser atribuido a su alta capacidad de oxidación. Los microorganismos son eliminados por un proceso llamado "Cellular Lysis o Destrucción Celular"; en este proceso de oxidación, el ozono rompe las membranas celulares de los microorganismos y dispersa el citoplasma bacterial, lo cual hace que su reactivación sea imposible. Dado a que ninguna bacteria anaerobia, virus, protozoos u hongos pueden vivir en una atmósfera con tan elevada concentración de oxígeno, todas las enfermedades causadas por estos agentes patógenos son potencialmente curables mediante la acción del ozono. La reacción del ozono sobre estos peróxidos orgánicos y ozonizados que ejercen acciones biológicas, le confieren una serie de propiedades terapéuticas, y su aplicación no es dañina al organismo. (Guerra, 2017; Quintana, 2017; Fernández et al., 2018; Guala, 2018)

El ozono puede ser considerado como una terapia alternativa promisorio en la Odontología actual. Sin embargo, es necesaria la realización de estudios bien diseñados que permitan evaluar la efectividad de su aplicación clínica en el campo de la Estomatología.

De esta forma el propósito de esta investigación fue evaluar la efectividad del OLEOZON<sup>®</sup> aplicado a los pacientes que acudieron a la consulta estomatológica, valorando la posibilidad de incluirlo entre los medicamentos a utilizar en el tratamiento de conductos radiculares infectados. El objetivo es evaluar la efectividad del OLEOZON<sup>®</sup> Tópico en tratamiento de conductos radiculares infectados.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio de intervención terapéutica en pacientes diagnosticados con enfermedades pulpares y periapicales que acudieron al Departamento de Conservadora de la Clínica Estomatológica Provincial Docente "Mártires del Moncada" de Santiago de Cuba, en el período comprendido desde septiembre del 2013 hasta marzo del 2014, para realizarse tratamiento pulpo radicular utilizando como

agentes desinfectantes OLEOZON<sup>®</sup> Tópico (Hidroxihidro peróxido detriglicéridos insaturados como oxígeno activo) o Dentofar<sup>®</sup> (Prednisolona y Paraclorofenol Alcanforado).

El universo estuvo constituido por 250 pacientes que fueron asignados con el método aleatorio al grupo estudio para recibir tratamiento con OLEOZON<sup>®</sup> Tópico o al grupo control para ser tratados con Dentofar<sup>®</sup> con 125 pacientes en cada grupo terapéutico, que cumplieron con los criterios de inclusión.

El criterio de diagnóstico clínico radiográfico fue:

- **Necrosis pulpar:** Cuando al examen clínico hubo pérdida de la vitalidad pulpar del diente afectado y radiográficamente no había alteraciones periapicales.

- **Absceso alveolar agudo:** Cuando al examen clínico del diente afectado el paciente refirió dolor intenso espontáneo y provocado, pulsátil, localizado, con presencia de edema o no en fondo del surco vestibular y a los Rayos X presentó aumento del espacio periodontal.

- **Absceso Alveolar crónico:** Cuando al examen clínico del diente afectado el paciente no refirió dolor o ligera sensibilidad a la palpación en el fondo del surco vestibular con o sin trayecto fistuloso y a los Rayos X se observó imagen radiolúcida de límites no precisos.

- **Granuloma:** Cuando al examen clínico del diente afectado el paciente no refirió dolor o presentó sensibilidad a la palpación, molestia a la presión en la cara externa con o sin trayecto fistuloso y a los Rayos X se observó imagen radiolúcida redondeada u oval de hasta 1 cm, de límites precisos que puede tener contorno radiopaco.

- **Quiste:** Cuando al examen clínico del diente afectado el paciente no refirió dolor, presentó vitalidad negativa o con abultamiento de las corticales y a los Rayos X se observó imagen radiolúcida redondeada o no, de más de 1cm con cortical radiopaca bien definida.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes de ambos sexos mayores de 14 años.
2. Consentimiento informado

Los criterios de exclusión fueron:

1. Fase aguda de las enfermedades pulpares y periapicales
2. Embarazadas.
3. Pacientes con déficit mental o neurológico.

Criterios de salida

1. Abandono voluntario no relacionado con el efecto del tratamiento.
2. Ausencia a una sesión del tratamiento.

Para darle salida al objetivo propuesto se tuvieron en cuenta variables, las cuales fueron recogidas en una planilla confeccionada al efecto como:

- Edad

- Diagnóstico clínico radiográfico de enfermedades pulpares y periapicales
- Sesiones de tratamiento. Se realizó cada 48 horas.
- Dolor
- Inflamación
- Fístula
- Exudado
- Fetidez

La evaluación de la efectividad se midió de la siguiente manera:

1. **Efectiva:** Cuando el paciente no presentó inflamación, dolor, fístula y el conducto radicular estaba seco y sin fetidez.

2. **No efectiva:** Cuando el paciente presentó uno de los síntomas y signos como inflamación, dolor, fístula, conducto radicular con secreción u olor fétido.

En todos los pacientes se realizó el protocolo de tratamiento pulporadicular establecido. En el grupo estudio se irrigó con clorhexidine 0,2 % durante la preparación biomecánica del conducto y se dejó como cura medicamentosa una bolilla de algodón estéril embebida en una gota de OLEOZON<sup>®</sup> Tópico colocada en la entra del conducto previa agitación del medicamento y se obturó temporalmente el diente con cemento de policarboxilato de Zinc, en las fístulas se aplicó el mismo medicamento tópico.

En el grupo control se irrigó con clorhexidine 0,2 % durante la preparación biomecánica del conducto y se dejó como cura medicamentosa una bolilla de algodón estéril embebida en una gota de Dentofar<sup>®</sup> colocada en la entrada del mismo y se obturó temporalmente el diente con cemento de policarboxilato de Zinc.

Las fístulas se cauterizaron con fenol.

Todos los pacientes fueron evolucionados a las 48 horas de efectuado el tratamiento para evaluar el estado del conducto y una vez concluida la terapéutica se examinaron clínica y radiológicamente cada tres meses.

Para llevar a efecto esta investigación se explicó el objetivo del estudio, riesgo y beneficio del tratamiento a la Dirección del Centro, pacientes y tutores, registrándose el consentimiento informado de estos últimos.

La información se procesó por medios computacionales a través del sistema Epi Info versión 6.0.

Para el análisis de la información se elaboraron tablas estadísticas de dos entradas donde se empleó el porcentaje como medida de resumen para variables cualitativas y la desviación estándar para la cualitativa.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el análisis de los pacientes según grupo etario, se observó que la población más afectada fue la de 55-64 años, no mostrando diferencias significativas entre ambos grupos terapéuticos.

**Tabla 1.** Pacientes examinados según grupo de edades. Fuente: Datos de la investigación.

Edad	Grupo terapéutico				Total	
	Estudio		Control		No.	%
	No.	%	No.	%		
15-24	14	11.2	13	10.4	27	10.8
25-34	25	20	15	12	40	16
35-44	24	19.2	23	18.4	47	18.8
45-54	21	16.8	27	21.6	48	19.2
55-64	21	16.8	23	26.4	54	21.6
60 y más	20	16	14	11.2	34	13.6
<b>Total</b>	125	100	125	100	250	100

Al analizar el comportamiento de las enfermedades pulpares y periapicales más frecuentes que causaron conductos radiculares infectados, la entidad clínica que predominó fue la necrosis pulpar seguida en orden descendente por el absceso alveolar agudo.

**Tabla 2.** Enfermedades pulpares y periapicales según grupo terapéutico. Fuente: Datos de la investigación.

Enfermedades pulpares y periapicales	Grupo terapéutico				Total	
	Estudio		Control		No.	%
	No.	%	No.	%		
Necrosis Pulpar	48	38.4	40	32	88	35.2
Absceso Alveolar Agudo	33	26.4	42	33.6	75	30
Absceso Alveolar Crónico	26	20.8	27	21.6	53	21.2
Granuloma	12	9.6	12	9.6	24	9.6
Quiste Periapical	6	4.8	4	3.2	10	4
<b>Total</b>	125	100	125	100	250	100

En la Tabla 3 se muestra que los dientes unirradiculares fueron los más afectados por las enfermedades pulpares y periapicales, reflejándose la homogeneidad entre ambos grupos terapéuticos.

**Tabla 3.** Dientes afectados según Grupo Terapéutico. Fuente: Datos de la investigación.

Diente	Grupo terapéutico				Total	
	Estudio		Control		No.	%
	No.	%	No.	%		
Unirradiculares	106	84.8	104	83.2	210	84
Multirradiculares	19	15.2	21	16.8	40	16

<b>Total</b>	125	100	125	100	250	100
--------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Según los datos obtenidos en la Tabla 4, en la segunda visita se observó menor frecuencia de signos y síntomas en los conductos tratados con OLEOZON® Tópico en comparación con el grupo control. Otro dato de interés fue que el signo más común en ambos grupos resultó la presencia de exudado.

**Tabla 4.** Signos y síntomas según grupo terapéutico. Fuente: Datos de la investigación.

Signos y síntomas	2da visita				3ra visita			
	Estudio		Control		Estudio		Control	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Presente</b>	1	0.8	9	7.2			5	4
<b>Ausente</b>	124	99.2	116	92.8	125	100	120	96
<b>Total</b>	125	100	125	100	125	100	125	100

En Cuba no existen investigaciones sobre los aspectos epidemiológicos de la enfermedad pulpar y periapical pero hasta el presente, la caries dental sigue siendo el factor etiológico más frecuente en la incidencia y prevalencia de éstas (Díaz et al., 2013), como ocurre en nuestra investigación.

Los resultados del estudio en cuanto al grupo etario predominante concuerdan con los comportamientos progresivos del estado de salud en Cuba que refleja una disminución del promedio de dientes perdidos en mayores de 35 años (Sosa Rosales et al., 2013) y el desarrollo de la rehabilitación protésica con sobredentadura en gerontes en nuestra institución que puede llevar implícito el tratamiento pulporadicular (Corona Carpio et al., 2010).

Según la experiencia de los autores en la Atención Primaria de Salud cada vez son más los pacientes que rechazan la extracción de un diente cuya pulpa está infectada y solicitan su salvación con tratamiento del conducto radicular.

Coincidiendo con múltiples investigaciones nacionales las cuales han demostrado asociación significativa entre el sexo y la percepción de riesgo así como la relación entre educación para la salud e impresión ante el tratamiento estomatológico, las cuales propenden mayoritariamente hacia una concurrencia a consulta mayor por parte de las mujeres que de los hombres. (Fontaine-Machado et al, 2015; Troya-Borges et al, 2015; Rodríguez et al, 2017)

Esta investigación arrojó que en la etiología de las enfermedades pulpares y periapicales que causaron conductos radiculares infectados, la entidad clínica que predominó fue la necrosis pulpar, lo que difiere de otros estudios realizados al respecto que señalan que la gangrena pulpar fue la causa más común (Galán et al., 2014). Sin embargo nuestros resultados coincide con el estudio de San Felix Herrera y Días Couso (2020) y que consideran a la necrosis como uno de los factores predominantes en la investigación

por las consecuencias de un proceso inflamatorio que progresivamente invade a la pulpa hasta su destrucción total, teniendo como antecedentes las caries y obturaciones profundas.

Otros de los aspectos de interés para el resultado satisfactorio de los tratamientos de conductos radiculares lo constituye el número de raíces, en la bibliografía consultada (Galán et al., 2014) se avala la diferencia en la complejidad del tratamiento de dientes uniradiculares y multiradiculares en cuanto a la orientación, forma y número de los conductos.

Estudios evidencian que el aceite ozonizado actúa como fuerte agente germicida sobre diferentes patógenos como: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Cándida albicans* entre otras cepas multirresistentes a los antibióticos. Este producto ejerce una acción letal sobre los microorganismos en un tiempo menor o igual a 4 horas (Gutiérrez et al., 2019).

En cuanto a los signos y síntomas, estudios relacionados con esta temática revelaron controles bacteriológicos positivos después de aplicada la ozonoterapia o tratamiento convencional y la *pseudomona aeruginosa* fue el microorganismo más diagnosticado (Yera, 2004), esto concuerda con los resultados obtenidos a partir de la segunda visita, donde se encontraron signos y síntomas en un pequeño número de pacientes, en su revisión bibliográfica informó que en un ensayo *in vitro* con ozono la *pseudomona aeruginosa* fueron las menos sensibles.

Durante la tercera visita, solo en el grupo estudio donde los pacientes fueron tratados con OLEOZON® Tópico, la inflamación, el dolor, la fetidez, el exudado y la fístula estuvieron ausentes en la totalidad de los casos después de una o dos curas medicamentosas, sin distinción entre dientes uniradiculares o multiradiculares.

Nuestros resultados no coinciden con Galán et al. (2014) que aplicó el ozono tópico en punta de papel y a las 72 horas consiguió la completa curación solo en dientes monoradiculares y un gran porcentaje de conductos multiradiculares.

Yeras García (2004), no logró negativizar algunos de los conductos con controles bacteriológicos con *Pseudomonas aeruginosa* o *enterobacter cloacae*, necesitando tres sesiones más para lograrlo por lo que tampoco se ajustan a nuestros resultados.

Podemos discernir resultados favorables en la mayoría de los dientes tratados en las investigaciones antes referidas que aseveran lo publicado sobre la acción analgésica y antiinflamatoria del ozono al disminuir la producción de mediadores de la inflamación, oxidación (inactivación) de metabolitos mediadores del dolor, mejorando la microcirculación sanguínea y eliminando toxina, por un lado, y que a su vez puede ser generado *in vivo* en neutrófilos activados por lo que el ozono tiene un papel fisiológico no solo como agente bactericida sino que puede formar parte de los mecanismos fisiológicos de amplificación de la inflamación y la activación de genes asociados. El ozono *in vivo* se forma a partir del

oxígeno, reacción que es probablemente catalizada por anticuerpos. (Gallego et al., 2010; Sansriti et al, 2017; Díaz-Couso, 2020)

Al culminar nuestra serie se valuó la efectividad de ambos tratamientos, se constató que el OLEOZON® Tópico fue tan efectivo como el Dentofar® (paraclorofenol Alcanforado y Prednisolona) en la desinfección del 100% de los conductos radiculares infectados con una o dos curas medicamentosas en dos o tres visitas en el grupo estudio y hasta tres curas en tres y cuatro visitas en el grupo control.

Galán et al. (2014), Fernández y Radovic (2018) y Yera García (2004) alcanzaron valores idénticos a los nuestros con 2 a 6 aplicaciones, a diferencia de otros autores (W&H) que consiguieron cifras inferiores a la nuestras con diferencias significativas con el tratamiento convencional con 2 o 3 visitas.

Estas evidencias científicas reafirman lo planteado en múltiples estudios sobre el efecto antimicótico, antibacteriano, antiviral y desinfectante del Ozono; y el notable efecto germicida del aceite de girasol ozonizado de acuerdo con las investigaciones del instituto de ozonoterapia en Cuba.

Al comparar estos resultados con los obtenidos en otras investigaciones se alcanzó reducir el número de sesiones de 3 ó 6 a 2 ó 3 y de visitas de 6 a 2 ó 3; pensamos que esto se deba a que se produzca un sinergismo entre el ozono y la Clorhexidine como sustancia irrigadora en la preparación de los conductos lo cual confirma las referencias publicadas (Galán et al., 2014) sobre el papel del primero como desinfectante facultativo complementario del canal radicular al ser el antimicrobiano y oxidante más potente que podemos utilizar en endodoncia con el más alto grado de biocompatibilidad en comparación con los antisépticos comunes.

En nuestro país es un producto natural, de producción nacional, económico, sin efectos adversos y con una efectividad demostrada, que sustituye productos importados que actualmente son deficitarios en las clínicas y servicios estomatológicos para la desinfección de conductos radiculares infectados como un complemento muy ventajoso en el tratamiento odontológico clásico.

El OLEOZON® Tópico fue efectivo para la desinfección de los conductos radiculares infectados con dos aplicaciones.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Alata-Marcavillaca A et al. (2018). Actividad antibacteriana in vitro del propilenglicol ozonizado (Endozone®) sobre *Enterococcus faecalis* en conductos radiculares de dientes de bovino Odontol Sanmarquina, 21(2): 75-0.

Álvarez RJA et al. (2017). Eficacia del OLEOZON® oral como medicamento intraconducto en el tratamiento endodóntico. Revista Española de Ozonoterapia, 7(1): 29-38.

- Bellón LAS et al. (2013). Aplicación de la Medicina Natural y Tradicional en Estomatología. En: González Naya G, Montero de Castillo ME. Estomatología General Integral. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 377-388.
- Corona CH et al. (2010). Rehabilitación protésica con sobredentadura en una longeva. *Revista Cubana Estomatol*, 47(4): 460-465.
- Díaz SD et al. (2013). Guías prácticas clínicas de enfermedades pulpares y periapicales. En: Guía Prácticas de Estomatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 76-110.
- Díaz-Couso Y (2020). Efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento de enfermedades bucales en pacientes de un área de salud. *Rev. electron. Zoilo*, 45(5): 1-7.
- Fernández SB, Radovic SBE (2018). Aplicaciones de la ozonoterapia en la odontología. [Tesis]. Santiago de Chile: Universidad Finis Terrae; 2018. [citado 15/6/2020]. Disponible en: <http://repositorio.uft.cl/bitstream/handle/20.500.12254/794/Fernandez-Radovic%202018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Fontaine MO et al. (2016). El Oleozón en el Tratamiento de la Estomatitis Aftosa. *Revista Científica Hallazgos* 21, 1(2): 125-135.
- Galán GMO, Gómez Díaz MF (2014). Efecto del Oleozon tópico en el tratamiento de los conductos radiculares infectados. Disponible en: [www.odontologíaonline.com/publicaciones/medicina-estomatologica.html](http://www.odontologíaonline.com/publicaciones/medicina-estomatologica.html) Consultado: 6 de octubre de 2014
- Gallego GJ et al. (2010). Uso del ozono en diferentes campos de la odontología. *Revista CES Odontología*, 20(2): 65-68.
- Guerra FN (2017). Uso del ozono en el tratamiento de diferentes afecciones bucales. *Invest Medicoquir*, 9(2): 292-300.
- Kindelán MLM et al. (2016). Buenas prácticas clínicas de enfermería en la aplicación de ozonoterapia en pacientes con afecciones crónicas. *Revista Cubana de Enfermería*, 32(4): 126-136.
- Lagos GFC et al. (2019). Efectividad de la ozonoterapia en odontología. Una revisión sistemática. *Rev Venez Invest Odont IADR*, 7(2): 37-70.
- Milanes SY et al. (2017). Ozonoterapia en la estomatitis subprótesis, 2016. *Mul Med*. 21(3): 241-260.
- Montaguano JMG (2018). Evaluación comparativa del aceite de girasol ozonizado a diferentes concentraciones frente a la clorhexidina al 0,12% y 0,2%, sobre cultivos de Streptococcus Mutans: Estudio In Vitro. Trabajo de titulación previo a la obtención del Título de Odontólogo. Carrera de Odontología. Quito: UCE. 89 p.
- Naik SV et al. (2016). Ozone a Biological Therapy in Dentistry - Reality or Myth?. *Open Dent J*, 10: 196-206.



- Padilla GEMP et al. (2016). Usos terapéuticos del ozono en los servicios de salud. *Revista Cubana de Medicina Natural y Tradicional*, 1(1).
- Quintana VY (2017). Nivel de aplicación de la ozonoterapia por estomatólogos del municipio Playa 2015-2016 [Tesis Estomatología]. La Habana: Facultad de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/314175482\\_Nivel\\_de\\_Aplicacion\\_de\\_la\\_Ozonoterapia\\_por\\_Estomatologos\\_del\\_Municipio\\_Playa\\_2015-2016](https://www.researchgate.net/publication/314175482_Nivel_de_Aplicacion_de_la_Ozonoterapia_por_Estomatologos_del_Municipio_Playa_2015-2016)
- Rodriguez J et al. (2017). Eficacia del OLEOZON® oral como medicamento intraconducto en el tratamiento endodóntico. *Rev Española de Ozonoterapia*, 7(1): 29-38
- San FHT, Díaz CY (2020). Efectividad del Oleozón en los tratamientos pulporadiculares en pacientes mayores de 15 años. *Opuntia Brava* 12(2): 15-24.
- Sánchez MKSS (2016). Estudio in vitro de la efectividad del ozono (oleozón) en el aclaramiento dental interno en dientes pigmentados. Trabajo de titulación previo para la obtención del grado Académico de Odontólogo. Carrera de Odontología. Quito: UCE. 63 p.
- Sansriti T et al. (2017). Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *Saudi J Dent Res.*, 8(1- 2): 105-111.
- Schwartz A (2017) *Manual de Ozonoterapia Clínica*, Medizeus. Cap. 1.
- Sosa RMC et al. (2013). Sistema de salud y sistema de salud cubano, Organización de los servicios estomatológicos. En: González Naya G, Montero de Castillo ME, *Estomatología General Integral*. Editorial Ciencia Médicas, La Habana. 18-28.
- Troya-Borges E et al. (2015). La estomatitis aftosa recurrente y las situaciones de estrés como factor de riesgo. *Rev. Med. Electron* 36(6): 799-812.
- Valdés GP et al. (2013). Tratamiento pulpo radicular. En: González Naya G, Montero de Castillo ME. *Estomatología General Integral*. La Habana: Editorial Ciencias Médica. 261-268.
- Valenzuela CBS (2020). Efectividad del Hipoclorito de sodio al 2,5 %, Clorhexidina y Edta en la desinfección de conductos radiculares. Tesis Odontología. Universidad de Guayaquil, Facultad de Odontología. Ecuador. 68p.
- Yera GMG (2004). Uso de la ozonoterapia en los tratamientos pulporadiculares. Hospital universitario Arnaldo Milan Castro Santa. Clara Villa Clara. *Medicentro*, 8(3): 1-25.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

aceite vegetal, 80  
agentes antimicrobianos, 78  
algoritmo, 4, 70, 71, 72, 74, 75, 76  
atenuado, 50, 52

### B

bacteriófagos, 4, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77  
biofilme, 32, 35, 36, 37  
bioinformática, 71, 76, 77

### C

*Candida albicans*, 28, 29, 39, 40, 41, 42, 43, 61  
cardiopatas congênitas, 6, 7, 8, 9, 10  
conductos radiculares, 78, 80, 83, 84, 85, 86, 87, 88  
coronavírus, 44, 45, 47, 49, 56  
COVID-19, 44, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56  
criança, 7, 8, 9

### D

dientes, 78, 83, 84, 85, 86, 88  
DNA, 38, 50, 54, 70, 71, 74

### E

endonucleases de restrição, 70, 71, 74, 75, 76  
enfermagem, 6, 9, 10, 12, 13, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26  
enzimas de restrição, 74

### F

filogenia, 73, 74, 75, 76  
forense, 4, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26

### G

genomas, 4, 70, 71, 74, 75, 76

### L

lactante, 7  
levedura, 29, 31, 35, 36

### M

mortalidade, 6, 7, 10  
mulher, 11, 13, 14, 15, 16, 20, 26, 27

### N

notificação, 15, 17, 18, 25

### O

odontologia, 79, 80, 87, 88  
ozonoterapia, 79, 85, 86, 87, 88

### P

pandemia, 44, 45, 47  
propiedades terapêuticas, 80

### R

recém-nascido, 7  
regiões palíndromos, 74, 75  
resistência, 28, 30, 33, 34, 35, 37

### S

SARS-CoV-2, 44, 45, 47, 50, 52, 53, 54, 55, 56  
subunidades, 47, 51, 52

### V

vacinas, 4, 44, 45, 50, 51, 52  
vetores, 50  
violência doméstica, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 20, 21, 23, 24  
virulência, 28, 29, 30, 31, 37, 42, 49  
vírus, 4, 30, 44, 47, 48, 49, 50, 52, 70, 71

 **ARIS VERDECIA PEÑA**



Médica (Oftalmologista) especialista em Medicinal Geral (Cuba) e Familiar (Brasil). Mestre em Medicina Bioenergética e Natural. Professora na Facultad de Medicina # 2., Santiago de Cuba.



ISBN 978-658831939-0



9 786588 319390

**Pantanal Editora**

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000  
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil  
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)  
<https://www.editorapantanal.com.br>  
[contato@editorapantanal.com.br](mailto:contato@editorapantanal.com.br)

