

Brazilian Journal of —

HEALTH AND PHARMACY

Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais

Volume 04, Número 02, 2022



Esta carta editorial é iniciada com o pensamento de Leonardo da Vinci: “*a ciência mais útil é aquela cujo fruto é o mais comunicável*”, para realçar a importância da divulgação da pesquisa científica de qualidade e verdadeira, com o intuito de promover melhorias a toda uma sociedade.

Assim, temos a honra de apresentar aos nossos leitores profissionais da área da saúde, em especial aos farmacêuticos e aos acadêmicos, o quarto volume, número 2, de 2022 da Revista *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*. Tendo em vista a preocupação mundial e de toda comunidade científica sobre o uso irracional de antimicrobianos e, conseqüentemente, a agravante resistência antimicrobiana, este volume apresenta um estudo que demonstra a urgência de implementação de programas de gerenciamento de antimicrobianos com a presença de um farmacêutico em unidades de cuidado em saúde. Ressalta-se que o combate e contenção à resistência é uma das metas globais em saúde. Por outro lado, tem-se um artigo que avaliou os compostos naturais com atividade antifúngica contra *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*, duas espécies que têm se tornado causa frequente em infecções de difícil manejo terapêutico. O aumento de infecções causadas por esses fungos incentivou a busca por novas combinações de agentes antifúngicos, devido às limitadas opções terapêuticas.

Adicionalmente, tem-se outro artigo que aborda um panorama atual sobre a acreditação e a certificação nos laboratórios clínicos no Brasil, evidenciando que ainda é minoria, apesar dos benefícios que impactam diretamente nas fases que envolvem o funcionamento de um laboratório clínico. Desta forma, este trabalho promove uma importante reflexão: “*se de fato somente os laboratórios clínicos filiados aos programas de acreditação e certificação possuem qualidade em seus serviços prestados*”.

Em relação à área do cuidado farmacêutico, esta edição apresenta um artigo que descreve a atuação clínica de farmacêuticos e estagiários, do curso de Farmácia, no serviço implantado em uma Clínica-Escola de Fisioterapia. Este trabalho demonstrou que o farmacêutico pode contribuir significativamente com a reabilitação dos pacientes, auxiliando na resolução dos problemas encontrados durante a utilização de medicamentos.

E, por fim, uma das preocupações das Ciências Farmacêuticas é o desenvolvimento de novos medicamentos e dos alimentos. Desta forma, este volume apresenta o estudo sobre o uso de ferramentas da inteligência artificial para aplicações farmacêuticas e alimentícias. Este trabalho mostra o uso da inteligência artificial por meio de métodos estatísticos e matemáticos de classificação para desenvolver uma ferramenta abrangente de classificação quiminformática para antioxidantes monoaromáticos naturais e sintéticos.

Agradecemos aos autores por confiarem seus relevantes trabalhos científicos à Revista *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*. Este periódico conta com todo o apoio e suporte do CRF/MG, com a missão de promover a divulgação do conhecimento científico de qualidade e gratuita para todos.

Uma ótima leitura,

Farah Maria Drumond Chequer Baldoni
Comitê Editorial

EDITORA CHEFE

Andrea Grabe Guimarães
Universidade Federal de Ouro Preto

EQUIPE EDITORIAL

Andrea Grabe Guimarães
Universidade Federal de Ouro Preto

Farah Maria D. Chequer Baldoni
Universidade Federal de São João del-Rei

Leonardo Meneghin Mendonça
Universidade Federal de Juiz de Fora

Micheline Rosa Silveira
Universidade Federal de Minas Gerais

Renata Aline Andrade
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Renata Cristina R. Macedo do Nascimento
Universidade Federal de Ouro Preto

Tiago Marques dos Reis
Universidade Federal de Alfenas

REVISORES

Adriana Oliveira Costa
Universidade Federal de Minas Gerais

Ana Júlia Pereira Santinho Gomes
Universidade Federal de São João del-Rei

Angélica Rosa Faria
Universidade Federal de Alfenas

Bárbara Nobre Lafetá
Universidade Estadual de Montes Claros

Cristiane de Paula Rezende
Centro Universitário Newton Paiva

Cristina Mariano Ruas
Universidade Federal de Minas Gerais

Cristina Padre Cardoso
Universidade Federal da Bahia

Edilson Martins Rodrigues Neto
Universidade Federal do Ceará

Emília Vitoria da Silva
Universidade de Brasília

Fábio Antônio Colombo
Universidade Federal de Alfenas

Gláucia Maria Lopes Reis
Universidade Federal de São João del Rei

Guilherme Diniz Tavares
Universidade Federal de Juiz de Fora

Luana Amaral Pedroso
Universidade Federal de Ouro Preto

Maiara Rodrigues Salvador
Faculdade Pitágoras de Governador Valadares

Raquel Virgínia Rocha Vilela
Universidade Federal de Minas Gerais

Rondinelle Gomes Pereira
Faculdade Pitágoras de Governador Valadares

Sandra Bertelli Ribeiro de Castro
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Sinésio Inácio da Silva Júnior
Universidade Federal de Alfenas

Verônica Cristina Gomes Soares
Universidade Paulista

Wendel Coura Vital
Universidade Federal de Ouro Preto

**CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA
DE MINAS GERAIS**

DIRETORIA CRF/MG – GESTÃO 2022/2023

Júnia Célia de Medeiros
Presidente

Márcia Cristina de Oliveira Alfenas
Vice-presidente

Christian Francisco De Matos
Secretário-geral

Sebastião José Ferreira
Diretor Tesoureiro

SECRETARIA ADMINISTRATIVA
Maria Cláudia Moreira de Faria
Waltovânio Cordeiro de Vasconcelos

COMUNICAÇÃO
Margarida Oliveira

DESIGN
Héllen Cota Torres
Sâmia Araújo (*Estagiária de Design Gráfico*)

SUMÁRIO

01

Atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos no Brasil: uma revisão da literatura

Role of pharmacist in the Antimicrobial Stewardship in Brazilian context: a narrative review

AMANDA DOS S. ALMEIDA, PAOLLA F. BAPTISTA, TÁCIO DE MENDONÇA LIMA

21

Compostos naturais com ação inibitória contra *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*: uma revisão

Natural compounds with inhibitory action against *Candida tropicalis* and *Candida glabrata*: a review

ANA C. DE SANTANA; ADRIELLE P. DE CASTRO; MAGNA C. DE PAIVA

33

Implantação do cuidado farmacêutico em uma Clínica-Escola de Fisioterapia

Implementation of pharmaceutical care in a physical therapy clinic-school

RAYSSA F. LOIOLA; ANDRESSA R. PASSOS; LILIANA B. VIEIRA; LUCIENE A. M. MARQUES; TIAGO M. DOS. REIS; RICARDO R. RASCADO

43

Natural or synthetic? Classification of common preservatives in food and drug industry by artificial intelligence

Natural ou sintético? Classificação de conservantes farmacêuticos e alimentícios por meio de inteligência artificial

DOUGLAS VIEIRA THOMAZ; URIEL ABE CONTARDI; PIERRE ALEXANDRE DOS SANTOS; RENÉ OLIVEIRA DO COUTO

Atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos no Brasil: uma revisão da literatura

Role of pharmacist in the Antimicrobial Stewardship in Brazilian context: a narrative review

Amanda dos S. Almeida¹, Paolla F. Baptista², Tácio de Mendonça Lima^{3*}

1. Curso de Farmácia, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ

2. Hospital Unimed Rio, Rio de Janeiro, RJ

3. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ

***Autor correspondente:** Tácio de Mendonça Lima, ORCID: 0000-0003-4395-2098.

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. R. UAJ - UFRRJ, CEP: 23897-090, Seropédica, Rio de Janeiro, Brasil. Tel: +552126814600; E-mail: taciolima@ufrj.br.

Data de Submissão: 29/11/2021; Data do Aceite: 18/07/2022

Citar: ALMEIDA, A.S.; BAPTISTA, P.F. LIMA, T.M. Atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos no Brasil: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 4, n. 2, p. 1-20, 2022. DOI: 10.29327/226760.4.2-1

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi identificar estudos que descrevessem a atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos no Brasil. Foi conduzida uma pesquisa de no Medline (via PubMed), Lilacs Scopus e Google Scholar, além de busca manual, utilizando os termos “gerenciamento de antimicrobianos”, “farmacêutico”, “uso racional de antimicrobianos”, no período compreendido entre 1º de janeiro de 2010 a 30 de setembro de 2021. Os resultados foram sintetizados de forma narrativa e categorizados em dois grupos: atuação do farmacêutico no programa de gerenciamento de antimicrobiano e os benefícios da implementação de um programa de gerenciamento de antimicrobiano em que o farmacêutico faça parte da equipe. Vinte e quatro estudos foram incluídos nessa revisão. Os artigos originais foram os de maior representatividade (n=16, 66,6%), seguindo de teses e dissertações (n=8, 33,3%). A maioria dos trabalhos conduziram estudo do tipo observacional, com maior frequência na região Nordeste, sendo o ambiente hospitalar de maior prevalência (n = 23, 95,8%). Em quase totalidade dos estudos relacionados ao tema “benefícios obtidos com a implantação dos programas de gerenciamento de antimicrobiano” (n = 16), foram observados resultados positivos, como a redução no consumo de antimicrobianos, redução de custos e diminuição de surgimento de bactérias resistentes. Em relação aos trabalhos que descreveram a atuação do farmacêutico no PGA (n = 8), todos enfatizaram a importância da presença de um farmacêutico na equipe interdisciplinar. Desta forma, é demonstrada a urgência de implementação de programas de gerenciamento de antimicrobianos com a presença de um farmacêutico em unidades de cuidado em saúde.

Palavras chaves: farmacêutico, gestão de antimicrobianos, uso de medicamentos

ABSTRACT

The purpose of this narrative review is to identify studies that describe the role of pharmacist in the antimicrobials management in Brazil. A literature search was performed in MEDLINE, Scopus, LILACS, Google Scholar, and manual research for other sources, using the terms “antimicrobial stewardship”, “pharmacist”, “rational use of antimicrobials”, for studies published between January 1st, 2010 and September 30th, 2021. The results were are presented as a narrative synthesis and categorized into two groups: area of expertise of the pharmacist in the antimicrobial stewardship program and the benefits of implementing an antimicrobial stewardship program in which the pharmacist is part of the team. Twenty-four studies were included in this review. Most studies included in this review was original articles (n=16, 66.6%),

followed by theses and dissertations (n=8, 33.3%). Most studies conducted an observational, with greater frequency in the Northeast region, and with the highest prevalence in hospital setting (n = 23, 95.8%). Almost all studies related positive results, such as the reduction in the consumption of antimicrobials, cost reduction and a reduction in the emergence of bacterial resistance, in the topic of "benefits obtained from the implementation of antimicrobial stewardship programs". Regarding the studies that described the role of the pharmacist in the ASP, all of them emphasized the importance and the benefits obtained with the presence of a pharmacist in the interdisciplinary team. Thus, the urgency of implementing ASP with the presence of a clinical pharmacist in health care setting is demonstrated, both hospital and outpatient settings.

Key words: pharmacist, antimicrobial stewardship, drug utilization

INTRODUÇÃO

Uma das principais consequências do uso de antimicrobianos é a resistência antimicrobiana (OMS, 2015). Esse fenômeno atinge o mundo e preocupa a comunidade científica. Tendo o combate e contenção à resistência como uma das metas globais em saúde, a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2015), criou o *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*, um plano de ação que visa conter o avanço desse fenômeno. De acordo com O'Neill, (2016), entre 7% e 10% dos pacientes internados irão adquirir alguma infecção associada à saúde e, esse número aumenta para 1 a cada 3 pacientes internados, quando falamos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Estima-se que, se não forem intervenções efetivas no combate à resistência microbiana, em 2050 o número de mortes por esta causa será de 10 milhões de vidas a cada ano, a um custo cumulativo global de 100 trilhões de dólares (O'NEILL, 2016). O uso seguro de antimicrobianos reduz os eventos adversos, garante o efeito farmacoterapêutico máximo e controla a disseminação de microrganismos resistentes (ANVISA, 2017).

A partir de estudos existentes no Brasil, foi possível observar que há uma porcentagem alta de isolamento de cepas resistentes. Duarte e colaboradores (2018) observaram perfil de resistência à oxacilina de 43,74% ao isolar *Staphylococcus aureus* de origem hospitalar. Marçal e colaboradores (2021)

descreveram que a frequência de KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) é alta nos hospitais das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil, sendo o estado do Paraná com maior prevalência destes isolados. Federico e Furtado (2018) identificaram cerca de 10.000 cepas de bactérias gram-negativas em um hospital de ensino brasileiro, sendo que 31,7% eram *Pseudomonas aeruginosa* e com crescente taxa de resistência aos carbapenêmicos.

Os antimicrobianos representam a segunda classe terapêutica mais consumida em hospitais e são responsáveis por 20 a 50% dos gastos hospitalares com medicamentos (ANVISA, 2017). Tal fato faz com que essas unidades utilizem programas para auxiliar no gerenciamento de uso de antimicrobianos, chamados Programas de Gerenciamento de Uso de Antimicrobianos (PGUASS). De acordo com o projeto *Stewardship Brasil*, que visa avaliar o panorama nacional dos PGUASS em hospitais brasileiros com leito de UTI adulto, um dos fatores que contribui para a dificuldade de implementação do programa é o apoio insuficiente da alta direção do hospital (ANVISA, 2019).

Porém, sabe-se que a implementação desses programas contribui para a segurança do paciente devido à correta indicação clínica, auxiliando no gerenciamento da infecção, diminuindo os eventos adversos e a resistência microbiana, levando a bons desfechos clínicos e um menor custo para a instituição (ANVISA, 2017).

Os PGUASS geralmente são liderados por farmacêuticos, microbiologistas e/ou médicos prescritores. A atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos se dá por diversas formas, sendo a partir de intervenções, educação, treinamento de profissionais, elaboração de protocolos clínicos e outros (GARAU; BASSETTI, 2018). Neste contexto, o papel do farmacêutico na equipe interdisciplinar, que compõem o PGUASS, é um papel chave para a garantia de uso racional dos antimicrobianos.

Assim, dada a importância do profissional farmacêutico no uso racional de antimicrobianos e o crescente aumento de resistência bacteriana, sobretudo em hospitais brasileiros, este estudo teve como objetivo identificar e descrever estudos encontrados na literatura sobre a atuação deste profissional no gerenciamento de antimicrobianos no Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de revisão narrativa da literatura sobre a atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos no Brasil. Desta forma, elaborou-se uma pergunta de pesquisa para nortear a condução do estudo: "Quais as evidências científicas sobre a atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos no Brasil?".

Foi conduzida uma pesquisa de artigos indexados nas bases de dados Medline (via PubMed), Lilacs e Scopus. Ademais, foi realizada uma pesquisa no motor de buscas do Google Acadêmico (apenas os 100 primeiros registros), além da busca manual por outras fontes, como revistas farmacêuticas brasileiras não indexadas nas bases de dados pesquisadas (Infarma, Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, *Brazilian Journal of Health and Pharmacy* e Revista Amazônica de Ciências Farmacêuticas) e pelo portal Periódicos CAPES (<https://www.periodicos.capes.gov.br>). Na

estratégia de busca, foram utilizadas as palavras-chave ou combinações dos termos em inglês e/ou português "gerenciamento de antimicrobianos", "farmacêutico", "uso racional de antimicrobianos" e os operadores booleanos AND e OR.

A seleção dos artigos se deu em duas etapas: inicialmente foram selecionados a partir do título e resumo e, posteriormente, a seleção se deu pela leitura do texto completo por um pesquisador. Todos artigos foram disponibilizados via periódicos capes e, se não forem disponíveis nesta plataforma, foram solicitados via *Researchgate* ou e-mail.

Os critérios de inclusão utilizados foram apenas estudos completos que descreveram sobre a atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobiano no Brasil, publicados nas línguas portuguesa, inglesa e/ou espanhola, dentro do recorte temporal que engloba o período compreendido entre 1º de janeiro de 2010 a 30 de setembro de 2021 e com acesso gratuito. Por sua vez, os critérios de exclusão foram artigos que não descreveram o papel dos farmacêuticos em relação ao tema, publicados em línguas diferentes dos critérios de elegibilidade, estudos de revisão, resumos de congresso, livros e/ou capítulos de livros, editoriais e artigos pagos ou indisponíveis em sítios eletrônicos.

Os dados coletados foram armazenados em uma plataforma de nuvem OneDrive (Microsoft) e ordenados por pastas. Os resultados foram sintetizados de forma narrativa e em tabelas. Dados como autor e ano de publicação, tipo de publicação, tipo de estudo, região do país, ambiente em que o estudo foi conduzido (hospitalar ou ambulatorial), objetivos e principais achados foram extraídos dos trabalhos. Os artigos foram categorizados em dois grupos com base nos estudos: área de atuação do farmacêutico no programa de gerenciamento de antimicrobiano e os benefícios da implementação de um programa de gerenciamento

de antimicrobiano em que o farmacêutico faça parte da equipe. Essa categorização foi definida após a leitura de diversos estudos sobre o gerenciamento de antimicrobianos e tinham como pontos principais a atuação do farmacêutico e os benefícios trazidos com a implementação do programa. Foram respeitadas as ideias e conceitos originais dos estudos incluídos.

Não houve necessidade de avaliação e aprovação por Comitê de Ética devido ao trabalho se tratar de uma revisão bibliográfica.

RESULTADOS

Pesquisa nas bases de dados e motor de buscas

A pesquisa nas bases de dados e motor de buscas identificou 158 registros potencialmente relevantes. Após a triagem de títulos e resumos, 34 deles foram selecionados para leitura de texto completo. Destes, 14 estudos atenderam aos critérios de inclusão. Ademais, 10 estudos foram identificados através da busca manual por outras fontes. O fluxograma dos resultados da pesquisa dos estudos incluídos está apresentado na Figura 1.

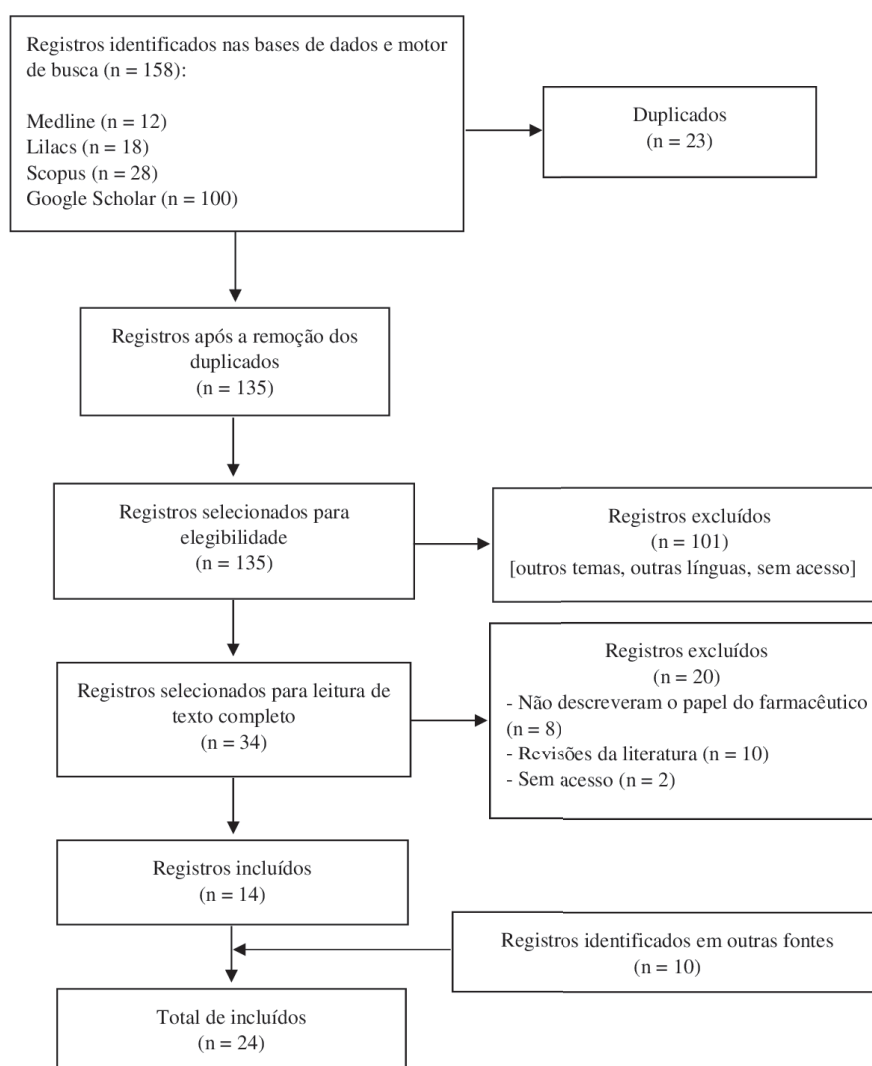


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão da literatura

Tabela 2.

Autor, ano	Tipo de publicação	Tipo de estudo	Região do país	Ambiente	Objetivos	Principais achados
Atuação do farmacêutico no programa de gerenciamento de antimicrobiano						
Magedanz e colaboradores, 2012	Artigo original	Estudo quase-experimental	Nordeste	Hospitalar	Avaliar o impacto de um PGA, com e sem a presença de um farmacêutico.	Houve redução no consumo dos antimicrobianos, principalmente fluoroquinolonas, clindamicina e aumento no consumo de cefalosporinas. Um programa com a participação do farmacêutico clínico colabora para o uso racional de antimicrobianos, aumentando a segurança ao paciente, reduzindo a resistência antimicrobiana e os gastos.
Lima e colaboradores, 2014	Artigo original	Estudo metodológico	Sudeste	Hospitalar	Desenvolver um nomograma com doses atualizadas de vancomicina e demonstrar como ele foi implementado no sistema de prescrição eletrônica em um hospital.	A inserção de um nomograma a um programa eletrônico de prescrição permite uma intervenção ampla e mais rápida na atualização de doses.
Nunes e colaboradores, 2017	Artigo original	Estudo observacional, prospectivo e longitudinal	Nordeste	Hospitalar	Determinar os principais problemas relacionados a medicamentos (PRM) em neonatos submetidos à antibioterapia em uma UTI neonatal.	Os principais PRM encontrados foram de efetividade, devido a prescrições com subdose, principalmente para a classe dos aminoglicosídeos.
Silva e colaboradores, 2019	Trabalho completo apresentado em congresso	Estudo transversal, retrospectivo, descritivo e quantitativo	Nordeste	Hospitalar	Analisar os benefícios clínico-financeiros das intervenções realizadas pelo serviço de Farmácia Clínica Hospitalar e relação ao uso racional dos antimicrobianos na clínica médica e UTI geral	Reduziu os custos e os PRM.
Silva e colaboradores, 2021	Artigo original	Estudo metodológico	Sudeste	Hospitalar	Desenvolver um nomograma de doses de vancomicina para uso em pacientes pediátricos.	O nomograma de doses de vancomicina para uso pediátrico foi desenvolvido, utilizando como parâmetros o peso atual e depuração estimada de creatinina, contribuindo para o uso racional de antimicrobianos.

Autor, ano	Tipo de publicação	Tipo de estudo	Região do país	Ambiente	Objetivos	Principais achados
Silva e colaboradores, 2021	Artigo original	Estudo descritivo e quantitativo	Nordeste	Hospitalar	Avaliar a importância do farmacêutico clínico no consumo e na redução de custo dos antimicrobianos.	Demonstrou-se um maior consumo de antimicrobianos de amplo espectro, mostrando que mesmo com protocolos de racionalização não há garantia de uso racional
Castro e colaboradores, 2021	Artigo original	Estudo descritivo	Nordeste	Hospitalar	Descrever a implantação de um PGA em hospital de ensino do Nordeste brasileiro, as ações iniciais e os resultados do projeto piloto.	O programa foi institucionalizado, pois contribuiu para o uso racional de antimicrobiano e permitiu o treinamento dos farmacêuticos na gestão clínica e no desfecho dos tratamentos com antimicrobianos.
Obreli Neto e colaboradores, 2011	Artigo original	Estudo descritivo, com análise comparativa	Sudeste	UBS	Avaliar o impacto de um Programa de Atenção Farmacêutica no uso racional de antimicrobianos em uma Unidade Básica de Saúde.	O Programa de Atenção Farmacêutica contribuiu na detecção de interações medicamentosas, no estudo de consumo de antimicrobiano e na educação continuada dos profissionais e pacientes.
Benefícios da implementação de um programa de gerenciamento de antimicrobiano						
Neves, 2015	Tese/ Dissertação	Estudo descritivo	Nordeste	Hospitalar	Descrever a implantação e os resultados iniciais de um PGA.	A taxa global de prescrição de antimicrobianos foi maior do que dos estudos já realizados anteriormente.
Okumura e colaboradores, 2015	Artigo original	Estudo coorte e retrospectivo	Sul	Hospitalar	Avaliar um PGA agrupado e o seu efeito na mortalidade.	O PGA agrupado saiu na frente em relação ao PGA comum, caracterizando que quanto mais intervenções possíveis, maior é o ganho.
Okumura e colaboradores, 2016	Artigo original	Análise custo-efetividade	Sul	Hospitalar	Avaliar se duas estratégias PGA podem levar a resultados de custo-efetividade diferentes.	Apesar do PGA agrupado ser mais caro, ele é mais efetivo que o PGA convencional, sendo o de maior relevância na prática clínica.
Zacchi, 2016	Tese/ Dissertação	Estudo retrospectivo de avaliação de intervenção, com análise comparativa	Sudeste	Hospitalar	Avaliar a eficácia do protocolo de um programa de terapia sequencial de antimicrobiano em um hospital oncológico.	O protocolo de terapia sequencial não demonstrou impacto para pacientes oncológicos, exceto para pacientes com neoplasia de mama ou terapia com levofloxacino.
Marreiros, 2016	Tese/ dissertação	Estudo descritivo observacional, quantitativo e retrospectivo	Sudeste	Hospitalar	Avaliar quantitativamente a utilização de carbapenêmicos em um hospital de grande porte.	Dentre os carbapenêmicos, o meropenem foi o mais utilizado e a UTI foi o setor que mais consumiu., com valores acima dos encontrados na literatura. O consumo de imipenem e ertapenem estão dentro dos valores esperados.

Autor, ano	Tipo de publicação	Tipo de estudo	Região do país	Ambiente	Objetivos	Principais achados
Dias, 2019	Tese/ dissertação	2 tipos: Estudo quase-experimental do tipo antes e depois de intervenção e Estudo descritivo retrospectivo e prospectivo	Sudeste	Hospitalar	Avaliar o impacto de um PGA em UTI neonatal e pediátrica em relação às taxas de infecções relacionadas à assistência à saúde	Houve redução na taxa de IRAS após implantação do PGA, bem como a redução do tempo de internação e desfecho após 30 dias de diagnóstico da IRAS. O número de culturas positivas foi alta para pacientes com solicitação de antimicrobianos. Também houve redução de bacilos gram-negativos resistentes aos carbapenêmicos.
Pagnussat, 2019	Tese/ dissertação	Estudo observacional, prospectivo e analítico	Sul	Hospitalar	Avaliar as atividades relacionadas realizadas por um PGA.	A taxa de aceitabilidade das intervenções foi acima do esperado, tendo como principal motivo da adesão a perda de função renal. A taxa de adesão influenciou no consumo de antibiótico, na economia direta e no número de dias que não foi utilizado antimicrobiano.
Santos e colaboradores, 2019	Artigo original	Estudo retrospectivo	Centro-Oeste	Hospitalar	Definir o escopo de antibióticos a ser monitorado, o fluxo de trabalho e medidas interdisciplinares no gerenciamento de antimicrobianos e analisar os resultados preliminares referentes às prescrições de antimicrobianos.	Foi demonstrado a redução de gastos, proporcionada pela atuação do farmacêutico no PGA e a necessidade de ampliação dos serviços clínicos e logísticos do profissional.
Sato, 2019	Tese/ dissertação	Estudo transversal, quali-quantitativo com coleta de dados primários	Sudeste	Hospitalar	Verificar a aplicação das principais ferramentas e atividades para os PGA.	A auditoria pós-prescrição com <i>feedback</i> , protocolo de antibioprofilaxia cirúrgica e sepsis foram as estratégias mais utilizadas nos PGA. O principal objetivo dos programas é a segurança do paciente e combate ao surgimento de microrganismo resistente. Todos os hospitais estudados tem algum tipo de gerenciamento de uso de antimicrobiano. A atuação do farmacêutico ainda não é bem definida nos PGA.
Castro, 2019	Tese/ dissertação	Estudo descritivo e retrospectivo	Nordeste	Hospitalar	Avaliar o impacto da implantação do PGA em um hospital de ensino.	A sobrevida dos pacientes foi maior após a implantação, a estratégia mais utilizada no PGA foi otimização de dose e os desfechos clínicos relacionados aos pacientes que participaram do programa de terapia sequencial oral e os que tiveram redução do tempo de tratamento foram positivos.
Silva e colaboradores, 2020	Artigo original	Estudo prospectivo descritivo	Sudeste	Hospitalar	Mensurar o consumo de antimicrobianos, incluindo carbapenêmicos e IRAS.	As taxas de IRAS foram baixas, em relação à literatura existente. Inexistência de BGN-CR como agente causador das IRAS. Não houve tendência de aumento no consumo de antimicrobiano total e, ainda, houve redução no consumo de carbapenêmicos.

Autor, ano	Tipo de publicação	Tipo de estudo	Região do país	Ambiente	Objetivos	Principais achados
Silva, 2021	Tese/dissertação	Estudo ecológico	Sul	Hospitalar	Avaliar o PGA do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.	Não houve aumento no consumo geral de antimicrobiano nem na incidência global de bactérias resistentes. Houve redução de IRAS. Foi observado um alto consumo incomum de amoxicilina + clavulanato e azitromicina, durante a pandemia de SARS-Cov2.
Feitosa e colaboradores, 2021	Artigo original	Estudo longitudinal, analítico e retrospectivo	Nordeste	Hospitalar	Avaliar o consumo e o impacto econômico dos antimicrobianos.	Houve redução do consumo no primeiro ano, porém no ano seguinte houve aumento. Em relação ao impacto econômico houve diminuição de custos no primeiro ano e no ano seguinte houve aumento de gastos, porém em relação aos dias de tratamento houve redução.
Bezerra e colaboradores, 2021	Artigo original	Estudo do tipo antes e depois	Nordeste	Hospitalar	Avaliar o perfil de consumo de antimicrobianos UTI após implementação do PGA.	O meropenem foi o antimicrobiano mais consumido. Após a implantação houve redução no consumo de meropenem e piperacilina B e aumento de Piperacilina/Tazobactam.
Rocha, 2021	Tese/dissertação	Estudo de intervenção, com desenho quase-experimental e análises antes e depois e de série temporal	Nordeste	Hospitalar	Avaliar o processo de implementação e os efeitos de um ciclo de melhoria do gerenciamento de antimicrobianos.	O ciclo de melhoria (participativa, multifacetada e com base nos dados de uma avaliação prévia com cinco critérios de qualidade) aplicado foi um modelo promissor para implementar boas práticas no gerenciamento de antimicrobianos em hospitais
Nascimento et al., 2021	Artigo original	Estudo descritivo, quantitativo e retrospectivo	Sudeste	Hospitalar	Utilizar a DDD para comparar o consumo de teicoplanina no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, verificando o impacto do consumo após a implementação de um PGA em um hospital de grande porte.	Houve uma redução na DDD de teicoplanina de 118,6 (39,6%) em 2 anos. Isso significou uma economia de R\$ 14.305,53, considerando que cada frasco de 400 mg custou R\$ 48,25 (R\$ 120,62/g de teicoplanina).

Legenda: BGN-CR (bacilos Gram-negativos (BGN) com resistência aos carbapenemas), DDD (Dose Diária Definida), IRAS (Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde), PGA (Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos), PRM (Problemas relacionados a Medicamentos), UTI (Unidade de Terapia Intensiva).

Características dos estudos incluídos

Os estudos foram publicados entre os anos de 2011 a 2021, sendo a maioria escrita na língua portuguesa (n=20, 83,3%). O tipo de publicação mais incluído nesta revisão foi artigos originais (n=15, 62,5%), seguindo de teses e dissertações (n=8, 33,3%). A maioria dos trabalhos conduziram estudo do tipo observacional, descritivo e retrospectivo com maior frequência na região Nordeste, sendo o ambiente hospitalar com maior prevalência dos estudos (n = 23, 95,8%). Oito estudos foram categorizados na área de atuação do farmacêutico no programa de gerenciamento de antimicrobiano e 16 estudos categorizados na área dos benefícios da implementação de um programa de gerenciamento de antimicrobiano. As características dos 24 estudos incluídos na revisão estão apresentadas na Tabela 1.

Atuação do farmacêutico no programa de gerenciamento de antimicrobiano

Obreli Neto e colaboradores (2011) estimaram o impacto que um Programa de Atenção Farmacêutica promoveu no uso adequado de antimicrobianos em uma Unidade Básica de Saúde, no Brasil. Foram analisadas prescrições de antimicrobianos retidas na farmácia da UBS. A análise foi comparativa e ocorreu em dois momentos, antes da implantação do programa e após. Além do estudo do perfil de consumo de antimicrobianos, o programa também realizou intervenções educativas. Ao final do estudo, foi possível observar a redução do número de prescrições contendo antimicrobiano, do número médio de medicamentos por prescrição, do número médio de antimicrobianos por prescrição e o do número de prescrições de antimicrobiano para um mesmo paciente em um intervalo menor ou igual a sete dias e de oito a 30 dias. Também houve diminuição de uso de antimicrobianos de segunda escolha e de alta toxicidade, além da detecção de interações medicamentosas. Com esses dados, foi

possível garantir que a atenção farmacêutica é eficaz no uso racional de antimicrobianos.

Magedanz e colaboradores (2012) avaliaram o impacto de um programa de gerenciamento de antimicrobiano antes e após a entrada do farmacêutico no hospital. A análise se deu em três momentos, antes da implementação do programa (estágio 1), após a implementação do programa contando com uma equipe sem farmacêutico (estágio 2) e a partir da entrada do farmacêutico na equipe (estágio 3). Como resultado, foi possível observar que houve redução significativa no consumo dos antimicrobianos, principalmente fluoroquinolonas, clindamicina e ampicilina/sulbactam e aumento do uso de cefalosporinas. Com a redução de consumo, houve redução de 69% nos custos relacionados à antimicrobianos no hospital. Ao final, os autores concluíram que um farmacêutico na equipe pode contribuir para o uso racional de antimicrobiano, reduzindo custo e garantindo segurança ao paciente.

Lima e colaboradores (2014) mostraram a elaboração de um nomograma de doses de vancomicina e a implementação do mesmo em um sistema de prescrição eletrônica de um hospital universitário. As doses de ataque e de manutenção foram calculadas a partir do peso corporal, depuração de creatinina de creatinina e as concentrações séricas máximas e mínimas. Além disso, alguns parâmetros farmacocinéticos pessoais também foram levados em consideração, como volume de distribuição, depuração de vancomicina, eliminação de K, meia-vida e intervalo de dose. O hospital em que o nomograma de doses foi implementado possui sistema de prescrição eletrônica, permitindo o gerenciamento de registros médicos eletrônicos e práticas médicas integradas. Quando a vancomicina é prescrita eletronicamente pelo médico, o programa com nomograma é acionado e o prescritor deve preencher com os dados solicitados e, então, é sugerido a dose correta. Foi possível concluir que

a implementação do nomograma ao sistema de prescrição eletrônica é uma ótima ferramenta no gerenciamento de antimicrobianos.

Nunes e colaboradores (2017) determinaram os principais PRM em neonatos que fizeram uso de antimicrobianos. O estudo contou com 152 neonatos, com idade gestacional de $32,7 \pm 4,2$ semanas e peso de $1.930,1 \pm 846,9$ gramas. 66,5% dos neonatos analisados tinham como hipótese diagnóstica a sepse precoce e 71,7% possuíam fator de risco para infecção. Após análise, 33,6% dos bebês apresentaram ao menos um PRM. Do total, 84,8% estava ligado à efetividade do tratamento (subdose) e 15,2% a reações adversas. Foi observado que a maior causa dos PRM estava relacionado à escolha da dose, principalmente da classe dos aminoglicosídeos e das cefalosporinas, demonstrando a importância do monitoramento destes medicamentos nessa população.

Silva e colaboradores (2019) realizaram uma pesquisa e extraíram dados das Fichas de Intervenções Farmacêuticas, relacionadas à utilização de antimicrobianos, realizadas pelos farmacêuticos clínicos. Dessas intervenções, foram selecionadas as intervenções que possuíam algum benefício de economia direta, além do benefício clínico para o paciente. Os pesquisadores classificaram as intervenções em aceitas, não aceitas com justificativa e não aceitas sem justificativa. Em primeiro lugar entre os motivos da intervenção está o ajuste de posologia com 51,65% dos casos, seguido de intervenções relacionadas ao tempo de tratamento maior que o necessário, que é responsável por 31,87% do total. Além disso, calcularam a consequente economia gerada pelas intervenções, de acordo com o custo de cada unidade de antimicrobiano e a quantidade unitária economizada com a redução do tempo de tratamento. A redução de gastos calculada foi de R\$17.481,60 durante o estudo.

Silva e colaboradores (2021b) observaram a escassez

doses calculadas de vancomicina para uso em pacientes pediátricos e realizaram esse estudo com a intenção de desenvolver um nomograma de doses para esta população. Como base, eles utilizaram a diretriz de prática clínica sobre o uso de vancomicina em infecções graves causadas por *S. aureus* resistente à Meticilina, o protocolo hospitalar da Universidade de Wisconsin e guias consolidados na área. Ao final, um nomograma de doses de vancomicina para uso pediátrico foi desenvolvido, levando em consideração o peso atual do paciente e a depuração estimada de creatinina, visando a otimização de dose e o uso racional de antimicrobianos.

Silva e colaboradores (2021a) avaliaram a importância do farmacêutico clínico tanto no uso de antimicrobiano bem como na redução de custos relacionados à mesma classe. Ao total, foram avaliadas 55 fichas de antimicrobianos, onde coletaram dados como sexo do paciente, antimicrobiano utilizado, dose, duração de tratamento e situação de uso. Como resultados, foi observado uma alta taxa de tratamento suspenso ou não concluído e a classe das penicilinas e carbapenêmicos foram as mais prescritas. Apesar do hospital possuir protocolo de uso de antibióticos, foi observado uma alta escolha de antibióticos de amplo espectro, ou seja, mesmo com protocolo não há garantia de uso racional de antimicrobiano, levando os pesquisadores a crer que falta a presença de um farmacêutico clínico integrando a equipe interdisciplinar é uma das causas do problema.

Castro e colaboradores (2021) descreveram a implantação do PGA em um hospital, no Brasil. O trabalho foi dividido em três fases. Na fase um, foram escolhidas as estratégias de otimização e critérios clínicos-laboratoriais a serem analisados no programa, o escopo de antimicrobianos e a elaboração de formulário para monitorização do paciente. Na fase dois, houve treinamentos de farmacêuticos e eles foram inseridos no "round".

Já na fase três, foi realizado o projeto piloto, onde foi definida a equipe, o fluxo de monitoramento e institucionalização. Como resultado, a adesão às estratégias do PGA foi de 68,18% predominando a redução no tempo de tratamento e terapia sequencial oral. Também foram observados pontos de fragilidade para a implantação e as potencialidades. O estudo evidenciou a presença do farmacêutico em todas as fases da implantação do programa.

Benefícios da implementação de um programa de gerenciamento de antimicrobiano

Neves (2015) descreveu em seu trabalho a implantação de um programa institucional de gerenciamento de antimicrobianos e os resultados iniciais obtidos. O programa foi dividido em programa de uso racional de antimicrobiano e programa de antibioticoprofilaxia cirúrgica. As estratégias utilizadas no programa foram auditoria prospectiva com intervenção, *time-out*, educação, perfil do consumo de antimicrobiano e outras. Os dados foram retirados de relatórios obtidos no sistema eletrônico ou em prontuários médicos. No programa de uso de antimicrobiano terapêutico houve uma taxa de adequação de 92% e no programa de antibioticoprofilaxia cirúrgica essa taxa foi de 98%. Ao final, observou-se aumento significativo justificado no consumo de ceftriaxona e queda significativa no consumo de cefepime e fluconazol. Após a descrição do programa composto por diversas estratégias foi possível confirmar que a implantação do mesmo só traz benefícios à instituição e ao paciente.

Okumura e colaboradores (2015) avaliaram um PGA com o farmacêutico clínico atuando ativamente e o seu efeito na mortalidade. Os dados foram obtidos através de prontuário médico eletrônico e do formulário de prescrição de antimicrobianos. A análise da prescrição foi efetuada a partir de duas estratégias: o PGA convencional e o PGA com atuação

ativa diária do farmacêutico clínico. Como resultado, a taxa de mortalidade em 30 dias foi menor com o PGA com atuação ativa do farmacêutico clínico em relação ao PGA convencional. Além disso, a DDD/1.000 pacientes-dia foi estatisticamente menor no PGA com atuação ativa do farmacêutico clínico. Em contrapartida, houve uma taxa mais alta de bactérias resistentes no PGA com atuação ativa do farmacêutico clínico, provavelmente pela maior identificação de bactérias devido a educação continuada. A taxa de redução de risco absoluto de 10% no PGA com atuação ativa do farmacêutico clínico foi considerada um importante efeito clínico. O trabalho corrobora com a importância de se realizar o máximo de intervenções possíveis para, assim, garantir o uso racional de antimicrobianos.

Okumura e colaboradores (2016) avaliaram se duas estratégias de PGA podem levar a resultados distintos de custo-efetividade. Foi comparado o PGA convencional com o PGA com atuação ativa do farmacêutico clínico. Ao final do estudo, foi observado que o PGA com atuação ativa do farmacêutico clínico era US \$ 2.119,70 mais caro que o PGA convencional, porém foi mais eficiente. Levando em consideração esse resultado e que os sistemas de saúde, que tem como objetivo tecnologias eficientes, o estudo serviu para concluir que o PGA com atuação ativa do farmacêutico clínico é o tipo de estratégia de gerenciamento mais interessante.

Zacchi (2016) teve como objetivo em seu estudo avaliar a eficácia do protocolo de terapia sequencial de antimicrobiano em um hospital oncológico. Durante o estudo, os pacientes foram divididos em dois grupos, o grupo controle e o grupo que sofreu intervenção, que consistia na troca de antimicrobiano intravenoso (IV) para via oral (VO), presentes no protocolo. No geral, não houve diferença estatística significativa entre os grupos no desfecho, excetuando-se os pacientes em uso de levofloxacino

e pacientes com neoplasia de mamas que, de acordo com os resultados, podem se beneficiar com a troca.

Marreiros (2016) avaliou quantitativamente a utilização de carbapenêmicos em um hospital no Brasil. Os dados foram obtidos através de Relatórios Mensais de Consumo por unidade de internação e o consumo foi expresso em DDD por 100 leitos-dia. Como resultado, o meropenem foi o carbapenêmico mais consumido, responsável por 9,17 DDD/100 leitos-dia. Também foram avaliados imipeném e ertapeném, esses dois últimos possuem valor de DDD dentro dos padrões encontrados em estudos realizados em outros hospitais. Esse trabalho reafirmou a necessidade de estratégias de controle da prescrição dos carbapenêmicos, a fim de evitar o esgotamento dos antimicrobianos, visto que os carbapenêmicos são considerados de última linha para microrganismos resistentes.

Dias (2019) mensurou o impacto de um programa de manejo de antimicrobiano em UTI neonatal e pediátrica em relação às taxas de IRAS, às taxas de resistência bacteriana, agentes causadores e analisou as solicitações de antimicrobianos de uso restrito. Os dados foram coletados através da ficha de vigilância de IRAS e prontuário dos pacientes. Após análise feita antes e depois da intervenção, foi possível observar que houve redução nas taxas de IRAS nas duas UTI's após a implantação do PGA, redução do tempo de internação e redução de bactérias resistentes. Além disso, houve alta taxa de confirmação de culturas nos pacientes em que houve solicitação de uso de antimicrobianos. O trabalho confirma que a boa execução de um programa de gerenciamento de antimicrobiano traz benefícios à instituição, ao paciente e a sociedade.

Pagnussat (2019) avaliou as atividades realizadas por um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos (PGA). Foram analisadas 637 prescrições, desse total houveram 171 intervenções. Como principal

sugestão está a suspensão de antimicrobiano, responsável por 74,7% das intervenções. Taxas de mortalidade, tempo de internação e surgimento de microrganismos multirresistentes não foram afetadas significativamente pelas intervenções, porém o tempo médio de uso de antimicrobiano, os dias de tratamento por 1.000 pacientes/dias e os dias sem uso de antimicrobianos sofreram impacto. Também foi calculado uma economia gerada de R\$101.854,93 e 216 dias sem uso de antimicrobiano. Em comparação com a literatura, esses resultados estão acima da média e sustentam a importância que um PGA tem no uso racional de antimicrobiano.

O estudo de Santos e colaboradores (2019) teve como objetivo definir os fluxos de trabalhos multidisciplinares no gerenciamento de antimicrobiano, o escopo de antibióticos que serão monitorados e analisar os resultados prévios sobre as intervenções. Para isso, foram criados grupos de trabalhos (farmácia, comissão de controle de infecção hospitalar -CCIH- e gerências clínicas do hospital), aperfeiçoamento de planilha para controle de dispensação de antimicrobiano e foram analisadas as intervenções realizadas em fevereiro/2019. Dentre as intervenções, 18% das prescrições tiveram redução na duração do tratamento, 9% estavam não conforme com o protocolo da CCIH e 8% sofreram ajuste de dose por função renal. Ao final do estudo, foi calculado o custo tratamento/dia para cada antimicrobiano prescrito e observou-se uma economia de R\$ 1.905,08. Essa redução de custos está ligada diretamente à atuação da equipe multidisciplinar e demonstra a necessidade de farmacêuticos clínicos e de produção na equipe.

Sato (2019) verificou a aplicação de ferramentas e atividades para os programas de uso de antimicrobianos. A coleta de dados ocorreu a partir de um questionário elaborada pela pesquisadora, que foi aplicado por telefone e correio eletrônico. Ao todo, 28 hospitais aceitaram participar do estudo. Após o preenchimento dos questionários, foi possível

observar que os participantes consideram como ações efetivas de controle de uso de antimicrobiano a presença nas unidades de internação, a participação do farmacêutico, um sistema informatizado, uma melhor comunicação entre a Administração e a equipe do PGA e a revisão de prescrição após certo tempo de tratamento. Além disso, ainda pontuaram como dificuldades encontradas no PGA, a falta de elaboração de indicadores, falta de recursos humanos, diferença entre o corpo clínico para realizar intervenções como o descalonamento e a falta de tecnologia de informações.

Castro (2019) avaliou o impacto da implantação do Programa *Stewardship* em um hospital, no Brasil. Para coletar os dados, o pesquisador utilizou as fichas de acompanhamento farmacoterapêutico e um banco de dados (planilha). As principais estratégias utilizadas no programa foram auditoria prospectiva interdisciplinar com sugestões e *feedbacks*, protocolo/formulário restrição para dispensação de antimicrobianos de reserva/estratégicos, diretriz e gestão do tempo de tratamento, escalonamento, descalonamento, *switch therapy* (terapia sequencial oral) e educação permanente. Dentre as estratégias, a mais sugerida foi otimização de dose e conclusão de tratamento. O estudo foi dividido em 2 períodos, os seis primeiros meses de implantação do programa e os seis últimos meses. Ao final, foi possível observar que houve diferença significativa na sobrevida dos pacientes no segundo período (85,95 dias) em relação ao primeiro (50,15 dias). A diferença na taxa de mortalidade não foi significativa. Também houve uma maior adesão no preenchimento do formulário de restrição no segundo período. E, com todos os seus resultados, foi possível obter uma economia de R\$45.906,04 com antimicrobianos durante o programa.

Silva e colaboradores (2020) mensuraram o consumo de antimicrobianos, incluindo carbapenêmicos e a taxa de IRAS. A coleta de dados foi realizada a partir dos prontuários dos pacientes e de fichas de vigilância

da CCIH. Ao analisar os resultados, foi possível observar que não houve tendência de aumento no consumo de antimicrobianos no geral e, ainda, houve redução de consumo dos carbapenêmicos nos últimos seis meses em comparação com os seis primeiros. Além disso, foram registradas oito IRAS, sendo que nenhuma das infecções estavam relacionadas às bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos (BGN-CR). Essa taxa é baixa se comparado com estudo anteriores.

Feitosa e colaboradores (2021) estimaram o consumo e o impacto econômico gerado pelos antimicrobianos em um hospital, no Brasil. O consumo foi estimado de acordo com indicadores, como DDD e Dias de Terapia (Days of Therapy – DOT) e o custo foi calculado através de valores por unidade em reais (R\$). No primeiro ano do estudo, foi demonstrado, a partir da DDD, que houve diminuição no consumo geral, seguido de aumento do consumo no ano posterior, principalmente para os carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas e glicopeptídeos. Em contrapartida, levando em consideração a DOT, houve diminuição nos dias de tratamento durante todo o período do estudo. Em relação aos custos, houve redução no primeiro ano (R\$338.136) e aumento no ano posterior (R\$977.999).

Silva (2021) avaliou o programa de controle de antimicrobianos através do consumo desses medicamentos em um hospital no Brasil. O consumo foi avaliado no período entre o ano de 2014 e 2020. Como resultados, o pesquisador não observou diferença estatística significativa no consumo geral de antimicrobianos. Também não identificou aumento global na incidência de bactérias resistentes, porém quando se olha individualmente houve aumento na incidência de *Enterobacteriaceae* resistentes aos carbapenêmicos e de *C. difficile*. Em relação à incidência de infecções hospitalares houve redução. Um resultado incomum, porém, esperado devido à pandemia de SARS-Cov2, no ano de 2020 houve alto

consumo de azitromicina e amoxicilina + clavulanato em pacientes suspeitos ou com diagnóstico de COVID-19. O estudo demonstrou a necessidade de manutenção de programas de gerenciamento já ativos e que fatores externos podem contribuir no consumo de antimicrobianos.

Bezerra e colaboradores (2021) avaliaram o perfil de consumo de antimicrobianos na UTI, após implementação de um PGA. O estudo foi dividido em dois momentos, o semestre anterior a implantação e o semestre posterior. Foram analisados 461 pacientes e o consumo foi calculado a partir da DDD/1.000 pacientes-dia. Pode-se analisar que o meropenem foi o antimicrobiano com maior DDD/1.000 pacientes-dia nos dois momentos do trabalho, seguido da vancomicina. No período pós implantação, houve redução estatística significativa no consumo de Meropenem e Polimixina B e um aumento para Piperacilina/Tazobactam (o que já foi observado em outros estudos que correlacionou a diminuição de Meropenem com o aumento de Piperacilina/Tazobactam). Além disso, também houve redução na solicitação de tratamento com antimicrobiano e na quantidade média mensal de antimicrobianos utilizados por paciente. O trabalho corroborou para mostrar que um PGA é uma ótima ferramenta no uso racional de antimicrobianos.

Rocha (2021) analisou o processo de implementação e os impactos benéficos ocasionados por um ciclo de melhoria no gerenciamento de antimicrobianos em um hospital. Foram realizadas avaliações do tipo antes e depois para melhoria da qualidade do gerenciamento de antimicrobianos. Para a coleta de dados, foram utilizadas prescrições, formulários de uso restrito de medicamentos e dados de consumo de antimicrobianos e resistência microbiana. A intervenção de melhoria foi participativa, multifacetada e baseada nos dados de uma avaliação prévia com cinco critérios de qualidade (três de processo e dois de resultados) e análise do contexto com o *Model for*

Understanding Success in Quality. Apesar disso, dois dos três critérios de avaliação transversal e quatro de seis subcritérios melhoraram significativamente. Ao final, o ciclo de melhoria aplicado foi considerado um modelo promissor para implementar boas práticas no gerenciamento de antimicrobianos em hospitais e pode ser ampliado para análise dos efeitos em outros contextos e maior escala.

Nascimento e colaboradores (2021) estimaram em seu trabalho o consumo de teicoplanina em um hospital de grande porte, após a implementação de PGA, utilizando a DDD como ferramenta. Para a coleta de dados, foram utilizadas todas as prescrições eletrônicas que continham o fármaco em estudo, durante o período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Durante o programa, houveram mudanças nos protocolos de uso de teicoplanina, anteriormente a dose de ataque podia durar no máximo 4 dias, já em 2018 a recomendação aumentou e foi de 5 dias no máximo. Ao final, observou-se que durante o ano de 2018 houve redução no consumo do antibiótico de 29,9% e em 2019, ocorreu uma nova redução de 13,9%. Somando os dois anos de implementação do programa, houve redução de 39,6% no consumo, mesmo com o aumento de mais 1 dia para a dose de ataque. Além disso, também se estima que a economia gerada foi de R\$ 14.305,53. Intervenções simples e baratas auxiliam na redução do consumo de antimicrobiano, gerando redução de custos e garantem a segurança do paciente.

DISCUSSÃO

Nesta revisão da literatura, foram incluídos 24 estudos sobre a atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos no Brasil. A maioria dos estudos incluídos foram publicados em revistas especializadas e revisadas por pares, que pode conferir uma certa qualidade à publicação. Porém, poucas revistas são indexadas em bases de dados consolidadas na área da saúde, como o Medline e Lilacs. Desta forma,

fica claro que a utilização do motor de busca do Google Acadêmico bem como busca manual em revistas farmacêuticas brasileiras e portal Periódicos CAPES para a recuperação de estudos brasileiros é de suma importância. Além disso, a maioria dos estudos foram publicados na língua portuguesa por se tratar de um tema regional, corroborando os resultados acima, uma vez que foram publicados em revistas ou diretórios locais. Ademais, quase todos os estudos foram conduzidos em ambiente hospitalar, onde há um grande benefício da implementação dos programas de gerenciamento de antimicrobianos, visto que há um maior risco de adquirir infecções relacionadas à assistência à saúde e, conseqüentemente, o surgimento de cepas resistentes. Contudo, é importante que pesquisas futuras em ambiente ambulatorial sejam encorajadas para avaliar o papel do farmacêutico neste contexto. Como esperado, quase totalidade dos trabalhos demonstrou resultados positivos frente à implementação do PGA relacionado ao desfecho clínico do paciente, à redução no consumo e custos ligados aos antimicrobianos, bem como evidenciou que o farmacêutico é um profissional indispensável na equipe interdisciplinar que compõem o programa de gerenciamento de antimicrobianos, garantindo o uso racional de medicamentos. Por fim, há uma necessidade de gerar dados robustos sobre o papel do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos, ressaltando em números os benefícios adquiridos pelas suas ações a fim de propor PGA com este profissional atuando de forma efetiva.

O guia de recomendações para o farmacêutico como membro executor do serviço de controle de infecção hospitalar, elaborado em 2019 pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar, indica que se deve gerar dados quantitativos relacionados ao consumo de antimicrobianos para que seja feita a análise dos resultados clínicos e econômicos (SBRAFH, 2019). Todos os estudos incluídos na

revisão utilizaram como dado para o consumo de antimicrobianos a DDD e DOT, corroborando como a sugestão do guia, sendo possível padronizar e comparar o consumo nas instituições, tendo conhecimento do que esperar no futuro.

Os líderes dos PGA devem possuir habilidades e conhecimentos para dirigir o programa, como por exemplo discutir abordagens de como medir o impacto gerado pelo PGA na instituição. Além do valor de DDD e DOT, alguns indicadores, explicitados por Cosgrove e colaboradores (2015), como o aumento de eventos adversos, redução da mortalidade, mudança na proporção de organismos resistentes, diminuição de *C. difficile* são utilizados para análise dos benefícios consequentes da implantação do programa. Silva (2021), que compôs essa revisão, utilizou alguns desses indicadores, além da taxa de consumo e custos de antimicrobiano, para mensurar os ganhos.

Nunes e colaboradores (2017) determinaram em seu estudo os principais PRM encontrados em neonatos que estavam em uso de antibioticoterapia e o principal PRM encontrado foi relacionado à efetividade, mais especificamente à subdose. Em um trabalho realizado por Riccieri e colaboradores (2021), foi desenvolvido uma ferramenta que uniu os dados de todas os PRM identificados na instituição de estudo e suas subcategorias para auxiliar na escolha da intervenção a ser realizada. Dentre as subcategorias relacionadas à subdose, está a subdose baseado em protocolos, subdose baseado em nível sérico do antimicrobiano e subdose baseada na depuração estimada de creatinina, edema ou obesidade. Essa especificação do problema é importante para que haja um olhar mais analítico e a escolha de intervenção seja otimizada. A literatura é escassa em relação a estudos com neonatos e a subdose tem maior risco para esses pacientes. Com essa ferramenta, os pesquisadores acreditam que outras instituições possam se beneficiar, tendo

potencial para utilizá-la em PGA (RICIERI et al., 2021). Sato (2019) observou em seu estudo que a estratégia de auditoria prospectiva com *feedback* foi a estratégia mais utilizada nos programas de gerenciamento de antimicrobiano analisados. Esses dados estão corroborando com a recomendação de Barlam (2016) que cita o uso dessa estratégia como componente central dos PGA.

A maioria estudos incluídos na revisão abordou a atuação do farmacêutico em PGA, principalmente em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Nesse ambiente, o papel do profissional é mais complexo, visto o perfil situacional. Os pacientes críticos possuem singularidades que dificultam no tratamento com antimicrobianos, como por exemplo o choque séptico, elevada depuração de creatinina, aumento do volume de distribuição, dentre outros (RIBEIRO et al., 2015). Moniz, Coelho e Póvoa (2021) relatam que a ameaça global emergente de resistência antimicrobiana e a falta de novos antimicrobianos justificam a implementação destes programas nas UTI. Por outro lado, Obreli Neto (2021) observou em seu estudo, realizado em uma unidade básica de saúde, que a presença do farmacêutico clínico contribuiu para, além da redução do número de prescrições contendo antimicrobiano e a redução do número médio de medicamentos por prescrição, garantir a diminuição do uso de antimicrobianos de segunda escolha e de alta toxicidade, além da detecção de interações medicamentosas. Wu e colaboradores (2021) demonstraram, através de uma revisão sistemática, evidências crescentes que dão suporte da atuação dos farmacêuticos comunitários nas prescrições de antimicrobianos a nível ambulatorial, diminuindo o uso inadequado.

Os estudos incluídos na categoria de atuação do farmacêutico no PGA mostraram um panorama geral de antes e depois da presença do farmacêutico na equipe interdisciplinar. Dados

como perfil microbiológico local, taxa de consumo de antimicrobianos, custos gerados direto e indiretamente e desfechos clínicos foram os mais observados. Foi possível perceber que o papel do profissional se caracteriza por diversas formas e demonstraram que sua atuação visa garantir o uso racional de antimicrobiano em três momentos: pré-prescrição, análise da prescrição e pós-prescrição.

No momento pré-prescrição, o profissional trabalha no treinamento da equipe que compõem o PGA, na elaboração de protocolos clínicos e desenvolvimentos de ferramentas para otimizar o uso desses medicamentos. Castro e colaboradores (2021) descreveram diversas estratégias, como a elaboração de formulário para prescrição de antimicrobianos, treinamento de farmacêuticos, inserção do profissional na visita multidisciplinar e a definição do fluxo de monitoramento de um PGA. Todas as fases desse estudo contaram com farmacêuticos.

Já no momento de análise de prescrição, o farmacêutico auxilia na posologia e indicação clínica, duração de tratamento, identifica possíveis interações medicamentosas potenciais e, se houver alguma não conformidade com base nas melhores evidências científicas, são realizadas as intervenções. Silva e colaboradores (2019) observaram que a intervenção mais realizada em seu estudo foi de ajuste de posologia com 51,65% dos casos, seguido de intervenções relacionadas à duração de tratamento (31,87%). Outro estudo é o descrito por Silva e colaboradores (2021b), que desenvolveram um nomograma de doses de vancomicina para pacientes pediátricos, garantindo a otimização da dose no momento da prescrição, de acordo com as informações pessoais de cada paciente. Já Obreli Neto e colaboradores (2011), após intervenções analisadas, observaram a redução do número de prescrições contendo antimicrobiano, do número médio de medicamentos por prescrição, do número médio de antimicrobianos por prescrição e o do

número de prescrições de antimicrobiano para um mesmo paciente em um intervalo menor ou igual a sete dias. Neste mesmo estudo, também houve diminuição de uso de antimicrobianos de segunda escolha e de alta toxicidade, além da detecção de interações medicamentosas potenciais.

E, por último, no momento pós-prescrição, foi possível observar o farmacêutico atua a fim de garantir o controle de resistência antimicrobiana, bem como detectar e resolver PRM. Nunes e colaboradores (2017) descreveram que, de toda amostra de neonatos analisada, 33,6% dos bebês possuíam ao menos um PRM, sendo que 84,8% estavam ligados à efetividade, propondo intervenções para garantir o resultado clínico esperado e a segurança do paciente. Além disso, Silva e colaboradores (2021a) coletou dados e observou que a classe de antimicrobianos mais prescritas no hospital foram os carbapenêmicos e penicilinas, que possuem um amplo espectro de ação, aumentando a probabilidade de surgimento de cepas resistentes. Desta forma, fica evidente que a participação do farmacêutico é de fundamental importância para auxiliar na mitigação do surgimento de resistência bacteriana.

Este estudo apresenta algumas limitações. Por se tratar uma revisão narrativa da literatura e, por não ser realizada de forma sistematizada, algumas publicações podem não ter sido recuperadas. Ademais, a extração pode ter sofrido falhas uma vez que não foi conduzida por dois pesquisadores de forma independente. Por fim, não houve avaliação da qualidade dos estudos levando em consideração as características inerentes de uma revisão narrativa da literatura.

CONCLUSÕES

Um razoável número de estudos sobre a atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos no Brasil foram encontrados. Em quase totalidade dos 16 trabalhos relacionados ao tema “benefícios

obtidos com a implantação dos programas de gerenciamento de antimicrobiano” foram observados resultados positivos, como a redução no consumo de antimicrobianos, redução de custos diretos e indiretos oriundos dessa classe terapêutica e diminuição de surgimento de bactérias resistentes. Em relação aos trabalhos que descreveram a atuação do farmacêutico no PGA, 8 ao total, todos enfatizaram a importância e o ganhos obtidos com a presença de um farmacêutico na equipe interdisciplinar que compõem o PGA.

Os estudos mostraram resultados positivos com a atuação do farmacêutico nos PGA do Brasil, principalmente em hospitais. Porém, há uma necessidade de pesquisas futuras robustas sobre o impacto da atuação do farmacêutico no gerenciamento de antimicrobianos no contexto brasileiro, tanto em ambiente hospitalar quanto em ambiente ambulatorial, para guiar ações no futuro.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL: NÃO HÁ.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES: NADA A DECLARAR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília, 2017. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/diretriz-nacional-sobre-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude/>. Acesso em: 30 out 2021.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Projeto Stewardship Brasil – Avaliação Nacional dos Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Adulto dos Hospitais Brasileiros. Brasília, 2019. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Projeto+Stewardship+Brasil/435012dc-4709-4796-ba78-a0235895d901?version=1.0>. Acesso em: 30 out 2021.

- BARLAM, T.F.; COSGROVE, S.E.; ABBO, L.M.; MACDOUGALL, C.; SCHUETZ, A.N.; SEPTIMUS, E.J.; SRINIVASAN, A.; DELLIT, T.H.; FALCK-YTTER, Y.T.; FISHMAN, N. O.; HAMILTON, C.W.; JENKINS, T.C.; LIPSETT, P.A.; MALANI, P.N.; MAY, L.S.; MORAN, G.J.; NEUHAUSER, M.M.; NEWLAND, J.G.; OHL, C.A.; SAMORE, M.H., SEO, S.K.; TRIVEDI, K.K. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 10, p. e51-e77, 2016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
- BEZERRA, V.S.; BEDOR, D.C.; OLIVEIRA, D.E.; SILVA, R.D.; GOMES, G.M.; LAVOR, A.L.; ARAÚJO, L.C.; GUERRA, D.M.; BARBOSA, V.X.; SANTANA, D.P. Avaliação do perfil de uso de antimicrobianos em uma unidade de terapia intensiva após implementação do Programa Stewardship. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 2, p. 511-511, 2021. <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2021.122.0551>.
- CASTRO, K.M., CAMPOS E REIS, H.P.L.; MORAIS E SILVA, R.; OLIVEIRA, A.B.; ALCÂNTARA NETO, J.M.; LUNA, A.M.P.T.; FONTELES, M.M.F.; PONCIANO, A.M.S.; LINHARES, M.G.O.S.; LIMA, L.P.; RODRIGUES, J.L.N. Implantação do programa Stewardship de antimicrobianos em hospital de ensino: um projeto piloto. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 33, n. 1, p. 86-94, 2021. <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v33.e1.a2021.pp86-94>.
- CASTRO, K. M. Gestão de antimicrobianos pelo programa Stewardship em um hospital público de ensino: análise da implantação. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- COSGROVE, S.E.; HERMSEN, E.D.; RYBAK, M.J.; FILE, T.M. Jr.; PARKER, S.K.; BARLAM, T.F.; Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Making-A-Difference in Infectious Diseases, National Foundation of Infectious Diseases, Pediatric Infectious Diseases Society, & Society of Infectious Disease Pharmacists. Guidance for the knowledge and skills required for antimicrobial stewardship leaders. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 35, n. 12, p. 1444-1451, 2014. <https://doi.org/10.1086/678592>.
- FEITOSA, T.S.; MENDES, A.L.R.; FERREIRA, P.R.B.; COELHO, M.L. Aplicações de indicadores como estratégia de gerenciamento do uso e custo dos antimicrobianos em um hospital universitário. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e43610615899-e43610615899, 2021. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15899>.
- DIAS, D. C. A. A. Análise de um programa de gestão de antimicrobianos em unidade de terapia intensiva pediátrica. 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde Materno-Infantil) - Universidade Federal Fluminense, Niterói.
- DUARTE, F.C.; DANELLI, T.; RIBEIRO, M.A.G.; PERUGINI, L.F.; VESPERO, E.C.; CARRARA-MARRONI, F.E.; PELISSON, M.; YAMAUCHI, L.M.; YAMADA-OGATTA, S. F.; ECHES PERUGINI, M.R. Bacteremia causada por *Staphylococcus aureus*: Uma análise de quinze anos da sensibilidade a antimicrobianos em um hospital terciário do Brasil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 8, n. 3, p. 232-238, 2018. <https://doi.org/10.17058/reci.v8i3.11245>
- FEDERICO, M. P.; FURTADO, G.H. Immediate and later impacts of antimicrobial consumption on carbapenem-resistant *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella spp.* in a teaching hospital in Brazil: a 10-year trend study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 37, n. 11, p. 2153-2158, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3352-1>
- GARAU, J.; BASSETTI, M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40, n.5, p. 948-952, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0675-z>
- LIMA, T.M.; ELIAS, S.C.; ESTRELA, R.C.E.; CARDOSO, F.L.L. Implementation of vancomycin dosing nomogram in an electronic prescribing system: an innovative tool in antibiotic stewardship. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 3, p. 567-572, 2014. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502014000300016>.
- MAGEDANZ, L.; SILLIPRANDI, E.M.; SANTOS, R.P. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: a quasi-experimental study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 34, n. 2, p. 290-294, 2012. <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9621-7>.
- MARÇAL, T.V.G.; COSTA, L.F.; NICOLETTI, D.R.; FERNANDES, M.T.C.; AMORIN, B.; HERMES, D. Incidência de KPC (*Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase) em adultos internados em hospitais nas regiões do Brasil de 2006 a 2016: revisão bibliográfica. *Saúde Coletiva* (Barueri), v. 11, n. 62, p. 5174-5191, 2021. <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i6p5174-5191>
- MARREIROS, J. C. Avaliação da utilização de carbapenemas em um hospital público federal da cidade do Rio de

Janeiro. 2016. Monografia (Residência em Farmácia Hospitalar) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, Niterói.

MONIZ, P.; COELHO, L.; PÓVOA, P. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit: the role of biomarkers, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. **Advances in Therapy**, v. 38, n. 1, p. 164-179, 2021. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01558-w>.

NASCIMENTO, A.S.; PASSARO, M.F.; SILVA, P.S.S.; RODRIGUEZ, S.F.; LIMA, T.M.; VISACRI, M.B. Impacto da implementação de um Programa de Gerenciamento de Antimicrobianos no consumo de teicoplanina. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 3, p. 10-17, 2021. <https://doi.org/10.29327/226760.3.3-2>

NEVES, A.B. Estratégias para Racionalizar Uso de Antimicrobianos em Pacientes Hospitalizados. 2015. Monografia (MBA Gestão em Saúde e Controle de Infecção Hospitalar). Faculdade Método de São Paulo. São Paulo.

NUNES, B.M.; XAVIER, T.C.; MARTINS, R.R. Problemas relacionados a medicamentos antimicrobianos em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 29, n. 3, p. 331-336, 2017. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170040>.

OBRELI NETO, P.R.; VIEIRA, J.C.; CUMAN, R.K.N. Impacto da atenção farmacêutica no uso racional de antimicrobianos em uma unidade básica de saúde no interior do Estado de São Paulo. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 33, n.2, p. 159-164, 2011. <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v33i2.8006>.

OKUMURA, L.M.; RIVEROS, B.S.; GOMES-DA-SILVA, M.M.; VERONEZE, I. A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, p. 255-261, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.02.005>.

OKUMURA, L.M.; SILVA, GOMES-DA-SILVA, M.M.; VERONEZE, I. Effects of a bundled antimicrobial stewardship program on mortality: a cohort study. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, p. 246-252, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.02.005>.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Global action plan on antimicrobial resistance. Genebra, 2015. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>. Acesso em: 30 out 2022.

O'NEILL, J. Tackling drug-resistant infections globally: final

report and recommendations. Review on antimicrobial resistance, 2016. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. Acesso em: 30 out 2022.

PAGNUSSAT, L.R. Avaliação de programa de gerenciamento de uso de antimicrobianos. 2019. Dissertação (Mestrado em Envelhecimento Humano). Faculdade de Educação Física e Fisioterapia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo.

RIBEIRO, G.E; XAVIER, A.R.; KANAAN, S.; LUGON, J.R. A importância da farmácia clínica no uso racional de antimicrobianos em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 47, v. 1-2, p. 14-17, 2015.

RICCIERI, M.C.; BARRETO, H.A.G.; PASQUINI-NETTO, H.; OKUMURA, L.M.; SOFKA, D.C.K.; FACHI, M.M.; MOTTA, F.A. PRAT tool: a harmonization of antimicrobial stewardship program interventions. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 42, p. 1-8, 2021. <https://doi.org/10.4322/2179-443X.0735>.

ROCHA, M.V.D. Melhoria da qualidade do gerenciamento de antimicrobianos em um hospital público. 2021. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão da Qualidade em Serviços de Saúde) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

SANTOS, K.C.; BARBOSA, M.J.; ARAÚJO, W.N.M.S.; SENA, V.V.; SOUZA, Q.T. Atuação da Farmácia Clínica e Hospitalar no Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Hospital Público do DF. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v. 8, n. 2, p. 153-159, 2019. <https://doi.org/10.36239/revisa.v8.n2.p153a159>.

SATO, S.A. Avaliação dos programas de uso racional de antimicrobianos em hospitais do estado de São Paulo. 2019. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo. <https://doi.org/10.11606/D.5.2019.tde-04102021-141905>.

SBRAFH. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar. Câmara Técnica: Cuidado Farmacêutico na Prevenção e Controle das Infecções Hospitalares. Guia de Recomendações para o Farmacêutico como Membro Executor do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar/Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar, São Paulo, 2019. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/site/public/temp/5d4abc440561b.pdf>. Acesso em: 30 out 2022.

SILVA, A.R.A.; ALMEIDA, A.T.; ARANTES, I.V.; OLIVEIRA,

J.V.M.; SCHWARZER, L.T. Análise do consumo de antimicrobianos e infecções relacionadas à assistência à saúde após implantação de um programa de gestão de antimicrobianos em unidade de tratamento intensivo neonatal do Rio de Janeiro. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 10, n. 2, p. 151-157, 2020. <https://doi.org/10.17058/jeic.v10i2.14018>.

SILVA, L.A.; SILVA, R.K.G.; SILVA, T.M.; SANTOS, J.I.; CABRAL, A.G.S. O farmacêutico clínico e os custos com antimicrobianos: um estudo em uma unidade de terapia intensiva. **Saúde Coletiva**, v. 11, n. 68, p. 7269-7278, 2021a. <https://doi.org/10.36489/saudecoletiva.2021v11i68p7269-7278>.

SILVA, M.P.; LUZ, L.D.S.; SOARES, T.C.A.E.; DANTAS, E.S.; TEIXEIRA, G.F.; LIMA, C.R.; LIMA, T.M. Desenvolvimento de um nomograma de doses de vancomicina para pacientes pediátricos: uma estratégia para o uso racional de antimicrobianos. **Revista Amazônica de Ciências Farmacêuticas**, v. 2, n. 1, p. 3-8, 2021b. <https://doi.org/10.17648/2675-5572.racf.v2n1.1>

SILVA, R.C.; CARDOSO, F.P.B.F.; ALVES, G.A.C.; DIAS, C.S. Farmacoconomia como instrumento de racionalização sobre o uso de antimicrobianos em um hospital universitário na Paraíba. **VI Congresso Internacional**

de Envelhecimento Humano, 2019. Disponível em: https://editorarealize.com.br/editora/anais/cieh/2019/TRABALHO_EV125_MD4_SA3_ID2789_10062019235506.pdf. Acesso em: 30 out 2022.

SILVA, C.F. Avaliação de um programa de controle de antimicrobianos em um hospital universitário. 2021. Dissertação (Mestrado em Doenças Pneumológicas). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

WU, J.H.; KHALID, F.; LANGFORD, B.J.; BEAHM, N.P.; MCINTYRE, M.; SCHWARTZ, K.L.; GARBER, G.; LEUNG, V. Community pharmacist prescribing of antimicrobials: A systematic review from an antimicrobial stewardship perspective. **Canadian Pharmacists Journal**, v. 154, n. 3, p. 179-192, 2021. <https://doi.org/10.1177/1715163521999417>.

ZACCHI, M.A. Avaliação da eficácia de programa de terapia sequencial de antimicrobiano em hospital oncológico. 2016. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas e Parasitárias). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Compostos naturais com ação inibitória contra *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*: uma revisão

Natural compounds with inhibitory action against Candida tropicalis and Candida glabrata: a review

Ana C. de Santana¹; Adrielle P. de Castro¹; Magna C. de Paiva¹

1. Laboratório de Diagnóstico Laboratorial e Microbiologia Clínica, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João del-Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

***Autor correspondente:** Magna Cristina de Paiva (ORCID: 0000-0001-9375-7261)

Laboratório de Diagnóstico Microbiológico, Campus Centro Oeste Dona Lindu/ Universidade Federal de São João Del-Rei. Rua Sebastião Gonçalves Coelho, n. 400, Bairro Chanadour, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35501-293. Telefone: +55 31 9 8451 8145. E-mail: magnacpaiva@ufsj.edu.br

Data de Submissão: 04/10/2021; Data do Aceite: 19/08/2022

Citar: SANTANA, A.C.; CASTRO, A.P.; PAIVA, M.C. Compostos naturais com ação inibitória contra *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*: uma revisão. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 4, n. 2, p. 21-32, 2022. DOI: 10.29327/226760.4.2-2

RESUMO

As espécies do gênero *Candida* são fungos oportunistas e como forma de adaptação e sobrevivência ao ambiente externo, desenvolvem mecanismos de resistência aos agentes antifúngicos. O aumento de infecções causadas por *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*, incentivou a busca por novas combinações de agentes antifúngicos, devido às limitadas opções terapêuticas. Esta revisão narrativa da literatura incluiu a busca de artigos em três bases de dados. PUBMED, SciELO e LILACS foram escolhidos por compreenderem estudos sobre a atividade de compostos naturais contra essas duas espécies de fungos. Utilizando os devidos descritores e critérios de elegibilidade, 33/408 publicações encontradas atenderam aos critérios de inclusão, sendo utilizadas para compor a presente revisão. O maior número de trabalhos publicados foi no Brasil, possivelmente devido à sua biodiversidade, mas países como Irã, África do Sul e Índia também vêm investigando o campo, explorando novos compostos naturais com atividade antifúngica. A divisão dos estudos foi entre compostos com ação inibitória contra uma das espécies selecionadas, e os compostos com ação inibitória contra ambas as espécies. Este último com o maior percentual (35%) relatado. Constatou-se também que a maioria dos compostos avaliados (72%) apresentou boa atividade antifúngica e são mais comumente utilizados na forma de extratos. Os dados desta revisão podem ser utilizados para aumentar as chances de cura e para um melhor manejo de pacientes com infecção por *C. tropicalis* e *C. glabrata*.

Palavras chaves: Resistência; antifúngicos; toxicidade; fungos; compostos naturais

ABSTRACT

Candida species are opportunistic fungi and, as a means of adaptation and survival to the external environment, develop resistance mechanisms to antifungal agents. The current increase on infections caused by *Candida tropicalis* and *Candida glabrata*, encouraged the search for new combinations of antifungal agents, due to the limited therapeutic options. This systematic literature review included the search for articles in three databases. PUBMED, SciELO and LILACS were chosen because they comprise studies on the activity of natural compounds against these two fungal species. Using the appropriate descriptors and eligibility criteria, 33/408 publications found met the inclusion criteria, being used to compose this review. The largest number of works published was in Brazil, possibly due to its biodiversity, but countries like Iran, South Africa and India have also been investigating the field exploring new natural compounds with antifungal

activity. The division of the studies was between compounds with inhibitory action against one of the selected species, and the compounds with inhibitory action against both species. The latter with the highest percentage (35%) reported. It was also found most of the evaluated compounds (72%) had good antifungal activity and are more commonly used in the form of extracts. The findings in this review can be used to increase the chances of cure and for better management of patients with infection caused by *C. tropicalis* and *C. glabrata*.

Key words: Resistance; antifungals; toxicity; fungi; natural compounds

INTRODUÇÃO

No gênero *Candida* são incluídas cerca de 200 espécies de leveduras, algumas presentes nas superfícies cutânea, oral, gastrointestinal, vaginal e mucosa humana (FILLER et al., 2006). Durante os últimos anos, o número de infecções fúngicas causadas por *Candida* spp. aumentou significativamente, sendo considerada a quarta causa de infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS), com taxa de mortalidade elevada quando a infecção é sistêmica (MEGRI et al., 2020). Historicamente, *Candida albicans* é a mais frequente causa de infecções, sobretudo vaginais e orais, porém outras espécies, incluindo *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*, representam sérias ameaças para pacientes imunodeprimidos, principalmente naqueles sob cuidados em instituições hospitalares (LOW et al., 2011).

A partir de 1990, ocorreram alterações na prevalência de infecções por *Candida* spp. causando diversos tipos de infecções, incluindo candidemia, e a prevalência de espécies não-*albicans* (CNA) tem aumentado (LAMOTH et al., 2018). Por exemplo, *C. tropicalis* tem sido considerada a espécie mais associada a candidemia na Argélia, ultrapassando o número de infecções causadas por *C. albicans* (MEGRI et al., 2020). Ainda, de acordo com RODRIGUES; HENRIQUES (2014), *C. glabrata* é responsável por infecções severas, sendo que sua habilidade de formar biofilmes tem impacto direto no tratamento.

Deve ser considerado que o tratamento de infecções por *Candida* spp. é desafiador. Alguns antifúngicos, como os da classe dos polienos (anfotericina B), por exemplo, apresentam diversos efeitos adversos e tóxicos como nefrotoxicidade, toxicidade hematológica e hepatotoxicidade (FALCI; PASQUALOTTO, 2015; CAMPOY; ADRIO, 2017). Além disso, os antifúngicos clinicamente disponíveis não apresentam alta eficácia para o tratamento das infecções, sobretudo invasivas, o tratamento é oneroso e deve ser realizado por um longo período de tempo, o que dificulta a adesão ao tratamento. Por outro lado, a ação fungistática de alguns compostos como os azólicos, favorecem a seleção de cepas resistentes (LANA et al.; 2016; ANDRADE JÚNIOR et al., 2020).

C. glabrata é intrinsecamente resistente a antifúngicos azólicos e já mostrou desenvolver uma rápida resistência às equinocandinas, um dos últimos compostos desenvolvidos para o manejo da candidemia (QUINDÓS, 2014). Ainda, estudos em diferentes países têm relatado o surgimento de *C. tropicalis* resistentes ao fluconazol, um composto azólico amplamente utilizado para tratar infecções por *Candida* spp. (ARASTEHFAR et al., 2019). Tornando esse cenário ainda mais ameaçador, tem sido relatado o surgimento de espécies multirresistentes, tais como *C. glabrata* (HEALEY; PERLIN, 2018) e *Candida auris* (JEFFERY-SMITH et al., 2018), para as quais as opções terapêuticas são extremamente limitadas e de grande preocupação no cenário clínico.

Com o aumento dos relatos de toxicidade e resistência antifúngica relacionados com os compostos antifúngicos disponíveis e o considerável número de infecções fúngicas por CNA, surge a necessidade da busca por novos compostos ativos. Vale ressaltar que o investimento da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos compostos é baixo, o que é atribuído ao custo elevado e a utilização por curto período de tempo, gerando menor retorno financeiro (ISHAM; GHANNOUM, 2010).

Diante deste cenário, pesquisadores têm buscado compostos naturais para completar o arsenal de antifúngicos, os quais apresentam a vantagem de serem fontes renováveis, alguns encontrados de forma abundante na natureza, além de apresentarem aplicações versáteis (AHMAD et al., 2010). Assim, este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, os compostos naturais com atividade antifúngica contra *C. tropicalis* e *C. glabrata*, duas espécies que têm se tornado causa frequente em infecções de difícil manejo terapêutico.

METODOLOGIA

Estratégias de busca

Foi conduzida uma revisão narrativa da literatura, visando responder à pergunta norteadora: "Quais os compostos naturais têm sido reportados na literatura com ação inibitória contra *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*?" Para tanto, foram empregados para pesquisa nos bancos de dados PUBMED/MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e LILACS os descritores: "composto", "natural", "Candida", "tropicalis", "glabrata", "extract", "compound", "extract Plant", "antifungals", "extract", "extraction" empregados juntamente com o operador booleano "AND" ou "OR". A busca foi realizada até o dia 08 de fevereiro de 2021. As etapas de busca, seleção, extração dos dados de interesse e análise dos

resultados observados nos artigos incluídos seguiram as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Seleção dos estudos, critérios de eleição e exclusão

Após a busca dos artigos nos bancos de dados citados anteriormente, foi realizada uma avaliação por pares dos artigos, por meio da leitura dos títulos e resumos das publicações e logo após, a exclusão de publicações em duplicatas.

Foram considerados elegíveis artigos disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, português ou espanhol, publicados no período de 2010 a 2020, e que responderam à pergunta norteadora do estudo.

Foram excluídos artigos de revisão, relatórios, catálogos, editoriais, notícias, relatos de casos, comentários, resultados de dissertação ou teses e resumos publicados em anais de congresso ou em revistas científicas.

Análise dos dados

Os artigos que preencheram todos os critérios de inclusão foram submetidos à leitura analítica do texto integral, sendo extraídos os seguintes dados: (i) autor, (ii) ano de publicação, (iii) localidade do estudo (iv) composto natural utilizado no estudo, (v) tipo de extrato empregado (extrato puro, extrato de óleo volátil, extratos etanólico, metanólico e aquoso de casca, raiz e caule, óleo essencial de casca e folhas, óleo essencial extraído das sementes, frutos maduros e verdes, botões de flores, pericarpos, casca de sementes), (vi) concentração do composto natural testado, (vii) concentração inibitória mínima (CIM) do composto natural, (viii) número amostral de *C. tropicalis* e/ou *C. glabrata* e (ix) limitações do estudo. Todos os dados de interesse foram resumidos em uma tabela, para posterior análise crítica e interpretação dos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As infecções por *C. tropicalis* e *C. glabrata* têm sido cada vez mais descritas, sendo relacionadas com susceptibilidades diminuídas aos compostos antifúngicos disponíveis, tornando o tratamento em monoterapia um desafio na atualidade. Portanto, a busca por novos agentes alternativos, que sejam seguros, eficazes e que apresentem poucos efeitos colaterais é de extrema necessidade. Neste estudo foram avaliadas as publicações da literatura do período de 10 anos (2010 a 2020) apresentando componentes bioativos naturais contra *C. tropicalis* e *C. glabrata*.

O processo de busca nas bases de dados resultou em um total de 408 artigos (389 no *PUBMED*, 15 no *LILACS* e 4 no *SciELO*) (Figura 1). Após identificação e exclusão de artigos repetidos entre as bases de dados, 160 estudos foram obtidos e analisados de acordo com os critérios de elegibilidade. Desses artigos, 68 foram excluídos e as principais razões de exclusão foram: artigos em duplicatas, artigos que não atendiam ao critério de elegibilidade e artigos que não continham as variáveis de interesse. Por fim, foram selecionados 33 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade para extração das variáveis de interesse.

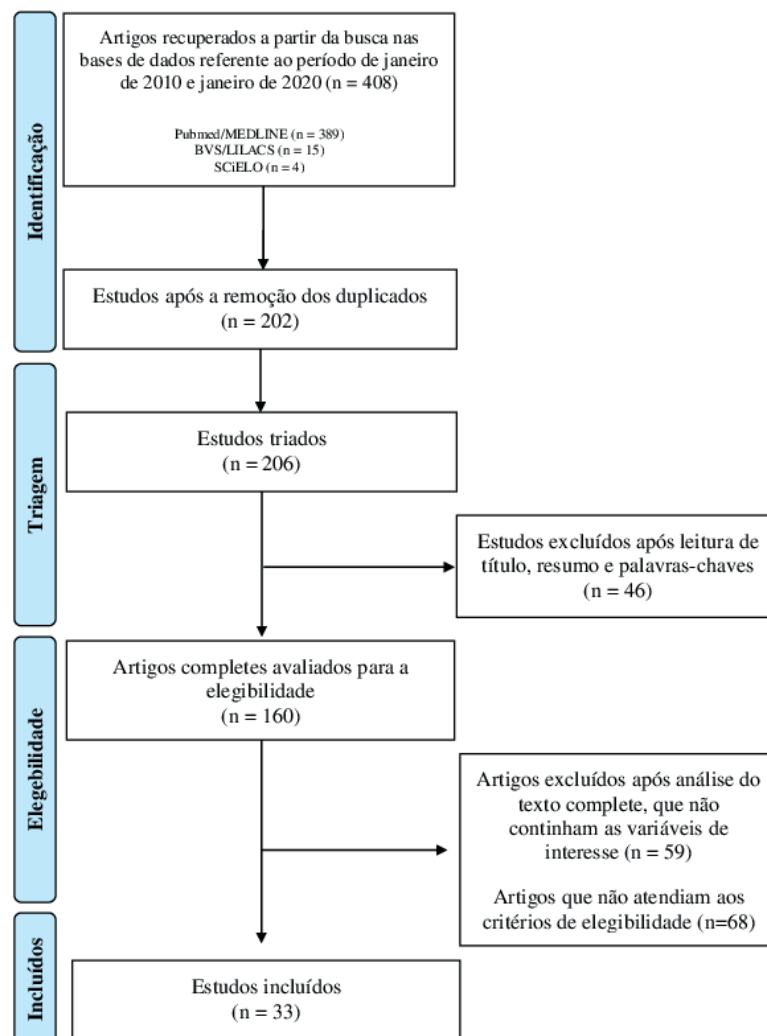


Figura 1 - Fluxograma dos artigos selecionados para a revisão narrativa segundo os critérios do PRISMA.

As características individuais dos estudos incluídos nesta revisão estão descritas separadamente na Tabela 1, de acordo com autor, ano de publicação, localidade do estudo, composto natural, forma farmacêutica, concentração do composto natural testado, concentração inibitória mínima (CIM) do composto natural e número amostral de *C. tropicalis* e *C. glabrata*.

Tabela 1: Descrição dos dados obtidos pela análise dos artigos selecionados (n=33) e publicados no período de 2010 a 2020.

Autor/ ano de publicação	Local de estudo	Origem do composto natural e nome popular quando há	Forma farmacêutica	Concentração do composto natural testado	Concentração inibitória mínima (CIM)	Número de amostras
Araújo et al., 2011	Brasil	<i>Leiothrixspiralis</i> Ruhland sempre-viva	Extrato metanólico das folhas	1 - 1.000 µg / mL	1-64 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
DeFreitaset al., 2012	Brasil	<i>Leiothrixspiralis</i> Ruhland sempre-viva	Extrato vegetal	7,8 -1000 µg / mL	1000µg /mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Tanih et al., 2012	África do Sul	<i>Sclerocary abirrea</i> marula	Extrato aquoso da casca do caule	0-10 mg / mL	0,625 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=1
Brito et al., 2012	Brasil	<i>Cajanuscajan</i> (L.) Millsp guandu	Extrato etanólico de folhas e raízes	0-1024 µg / mL	512 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Gehrke et al., 2013	Brasil	<i>Schinus lentiscifolius</i> Marchand aroeira-do-campo	Extrato aquoso da folha	125 a 250 µg / mL	15,5 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Oliveira et al., 2014	Brasil	<i>Lippia alba</i> erva cidreira do campo	Extratoetanólico das folhas	0-2.000µg / mL	62,5µg / mL (<i>C. glabrata</i>) 2.000µg / mL (<i>C. tropicalis</i>)	<i>C. glabrata</i> , n=1 <i>C. tropicalis</i> , n=1
Ibrahim et al., 2014	Malásia	<i>Alpiniamutica</i> Roxb. <i>Alpinialatilabris</i> Ridl.	Óleos essenciais de frutos verdes e maduros	0-50 mg / mL	5,0 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=1
Omoruyiet al., 2014	África do Sul	<i>Mesembryanthemum edule</i> Bálsamo	Óleo essencial	0,005-5 mg / mL	0,02-1,25 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=1
Boukhatem et al., 2014	Argélia	<i>Cymbopogon citratus</i> capim-limão	Óleo essencial	20, 40 e 60 µl do óleo essencial total sem informação da concentração	Não se aplica	<i>C. tropicalis</i> , n=8
Nogueiraet al., 2014	Brasil	<i>Padinasanctae-crucis</i> alga marrom	Extrato e óleo essencial	0-1024 µg / mL	128 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Kumar et al., 2014	Índia	<i>Cice rarietinum</i> grão-de-bico	Sementes	0-600 µg/ mL	1,56 -12,5 µg/ mL	<i>C. tropicalis</i> , n=46
Mendes et al., 2015	Brasil	<i>Curatella americana</i> L. (<i>Dilleniaceae</i>) cajueiro-bravo	Extrato bruto da casca e do caule	0,5-500 µg / mL	15,3 -31,3 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Shialy et al., 2015	Irã	<i>Pistacia atlantica</i> carvalho, pistache	Frutos e folhas	6,25-12,5 mg / mL (<i>C. glabrata</i>) 6,25-25 mg / mL (<i>C. tropicalis</i>)	12,5 -25 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=1 <i>C. tropicalis</i> , n=1
Sharifi-Rad et al., 2015	Irã	<i>Satureja intermedia</i>	Óleo essencial	0,001-0,025 mg / mL e 0,001-0,1 mg / mL	3,4 a 4,2 mg / mL	<i>C. glabrata</i> n=2
De Toledo et al., 2016	Brasil	<i>Cymbopogonnardus</i> (L.) citronela	Óleo essencial da folha	7,8 a 1000 µg / mL	500 µg / mL (<i>C. glabrata</i>) 32 a 64 g/mL (<i>C. tropicalis</i>)	<i>C. glabrata</i> , n=04 <i>C. tropicalis</i> , n=04

Autor/ ano de publicação	Local de estudo	Origem do composto natural e nome popular quando há	Forma farmacêutica	Concentração do composto natural testado	Concentração inibitória mínima (CIM)	Número de amostras
Correia et al., 201	Brasil	1- <i>Eugenia dysenterica</i> cagaita 2- <i>Pouteriaramiflora</i> Massaranduba	1. extrato aquoso 2. extrato bruto	0-1000 µg / mL	1- 125 µg / mL (<i>C.tropicalis</i>) 2- 500 µg para (<i>C.tropicalis</i>)	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1
Goel et al., 2016	Índia	<i>Olea europaea</i> oliveira <i>Cinnamomum verum</i> canela	Óleo essencial	50 µl do óleo essencial total sem informação da concentração	Não se aplica	<i>C. tropicalis</i> , n=38
Oliveira et al., 2018	Brasil	<i>Banisteriopsisargyrophylla</i> cipó-Prata	Extrato etanólico	31,25 e 93,75 µg / mL	2,83 µg / mL (<i>C. glabrata</i>) 5,86–46,87 µg / mL (<i>C. glabrata</i> e <i>C. tropicalis</i>)	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1
De Macêdo et al., 2018	Brasil	<i>Psidiumsalutare</i> (Kunth) araçá-do-campo	Óleo essencial	8.192 a 8 µg / mL	16.384 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1
Lavaee et al., 2018	Irã	<i>Punica granatum</i> romã	Extrato etanólico, metanólico e aquoso da casca e raiz	0,05 e 0,2 mg / mL	0,05 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=10
Mardani et al., 2018	Irã	<i>Lawsonia inermis</i> hena <i>Ziziphus spina christi</i> espinho jujuba de Cristo	Folhas de <i>L. inermis</i> Frutos de <i>Z.spina christi</i>	0,05-25 µg / mL	0,05-1,6 µg / mL	<i>C. glabrata</i> . n=8
Gucwa et al., 2018	Polônia	<i>Própolis polonesa</i>	Extrato etanólico	0.01–5% (v/v)	0.31–>2,5% (v/v)	<i>C. glabrata</i> , n= 1
Janeczko et al., 2019	Polônia	<i>Silybum marianum</i> cardo mariano	Casca das sementes	3,9-2000 µg / mL	1200 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1
Martins et al., 2019	Brasil	<i>Inga laurina</i> ingá-feijão	Extrato etanólico das folhas	0,05 – 3.000 µg / mL	11,7 µg / mL (<i>C. glabrata</i>) 93,8 µg / mL (<i>C. tropicalis</i>)	<i>C. glabrata</i> , n=1 <i>C. tropicalis</i> , n=1
D'Arrigo et al., 2019	Itália	<i>Pistacia vera</i> L. pistache	Óleo essencial da casca	2,50 e 5,0 mg / mL	1,25 a 5,0 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=3
He et al., 2019	China	<i>Clausena lansium</i> wampi	Folha e pericarpo	10 µl do óleo essencial total sem informação da concentração	Não se aplica	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1
Asong et al., 2019	África do Sul	<i>Drimia sanguinea</i> <i>Elephantorrhiza elephantina</i> <i>Helichrysum paronychioides</i> <i>Senecio longiflorus</i>	Rizoma, planta inteira, caule e folhas	0,25 - 400 mg / mL	1.3,125mg / mL 2.0,10mg / mL 3. 6,25mg / mL 4.3,125 mg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=4
Rodrigues et al., 2020	Brasil	<i>Mesosphaerum suaveolens</i> bamburral	Extrato da folha	1-1.024 µg / mL	≥ 16 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=02
Lemos et al., 2020	Brasil	<i>Mitracarpus frigidus</i>	Extrato da parte aérea	12,5 -200 µg / mL	50 µg / mL (<i>C. tropicalis</i>) 25µg /mL (<i>C. glabrata</i> .)	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1

Autor/ ano de publicação	Local de estudo	Origem do composto natural e nome popular quando há	Forma farmacêutica	Concentração do composto natural testado	Concentração inibitória mínima (CIM)	Número de amostras
Lee et al., 2018	Brasil	Gramíneas	Metabólito natural	1- 1000 µg / ml	580->1.000 µg / mL	<i>C. tropicalis</i> , n=4 <i>C. glabrata</i> , n=5
Yassin et al., 2020	Arábia Saudita	<i>Syzygium aromaticum</i> cravo-da-índia	Extrato dos botões das flores	0,125 – 4 mg/disco	0,125 mg/disco (<i>C. tropicalis</i>) 0,5 mg/disco (<i>C. glabrata</i>)	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1
Das et al., 2020	Índia	<i>Moringa oleifera</i> acácia branca, cedro	Extrato hidroalcoólico de folhas	7,8-1000 µg / mL	250 µg / mL	<i>C. glabrata</i> , n=1
Lucena et al., 2020	Equador	<i>Hedyosmum sp.</i> erva-de-soldado	Óleo essencial	0,062 x 10 ⁶ – 2 x 10 ⁶ µg/mL	0,25 x 10 ⁶ µg/ mL (<i>C. tropicalis</i>)	<i>C. tropicalis</i> , n=1 <i>C. glabrata</i> , n=1

Os estudos incluídos nesta revisão foram agrupados de acordo com a similaridade principal da análise – ação contra *C. glabrata* e *C. tropicalis*, espécies de interesse em função da crescente resistência aos antifúngicos descritos na literatura, independentemente do tipo de composto natural utilizado. Com este estudo foi possível observar que o interesse por compostos naturais com ação antifúngica é descrito em várias regiões em todo o mundo (Tabela 1).

O maior número de trabalhos publicados ocorreu no Brasil (47%; 16/34), considerado o país detentor da maior diversidade biológica do mundo, possuindo rica variedade cultural e étnica transmitida de geração a geração. Destaca-se ainda neste país o vasto acervo de conhecimentos sobre manejo e uso de plantas medicinais com diferentes propriedades terapêuticas, dentre elas, ação antifúngica (PERES et al., 2011). Os estudos realizados no Brasil incluíram plantas que são frequentemente usadas e de conhecimento popular como a ingá-feijão, araçá-do-campo e aroeira-do-campo. No entanto, trabalhos evidenciando ação antifúngica de plantas sobre *C. tropicalis* e *C. glabrata* foram conduzidos

também em países como Irã (4), África do Sul e Índia (3 cada), Polônia (2), além de Arábia Saudita, Itália, China, Malásia e Argélia (1 cada).

De uma maneira geral, os estudos apresentaram a atividade dos compostos naturais de forma mais específica contra apenas uma das espécies *C. glabrata* (32%, 11/33) ou *C. tropicalis* (29%, 10/33). Porém, 35% (12/33) dos estudos mostraram que o composto estudado apresentava ação simultânea contra as duas espécies estudadas, o que foi observado em estudos realizados em países como Arábia Saudita, Polônia e China, com compostos naturais originados de plantas conhecidas nestes países.

De acordo com MBAVENG et al. (2015), um composto natural apresenta boa atividade antifúngica quando a CIM é inferior a 10 µg/mL e baixa atividade quando superior a 100 µg/mL. Assim, dentre os artigos desta revisão, 72% dos compostos estudados apresentaram uma boa atividade antifúngica e, certamente, com mais pesquisas, poderão no futuro serem incluídos como opções terapêuticas antifúngicas.

Dos estudos citados, os compostos naturais que apresentaram menor CIM para *C. tropicalis* foram aqueles derivados da *Hedyosmum sp.*, uma planta

do Equador utilizada na forma de óleo (LUCENA et al., 2020) e do extrato metanólico da planta *Leiothrix spiralis Ruhland* popularmente conhecida como sempre viva (ARAÚJO et al., 2011). A atividade do extrato da planta sempre viva tem sido atribuída à quantidade de compostos fenólicos ativos na planta que agem contra fungos leveduriformes e, por possuírem uma alta capacidade de eliminação dos radicais livres, protegendo contra espécies reativas ao oxigênio (WARIS; AHSAN, 2006). Por outro lado, as menores CIMs obtidas para *C. glabrata* foram referentes às plantas *Lawsonia inermis*, *Ziziphus spina christi* (MARDANI et al., 20218), *Mitracarpus frigidus* (LEMONS et al., 2020) e *Inga laurina* (MARTINS et al., 2019), utilizando folhas e frutos moídos em pós finos e extrato da parte aérea da planta. A composição química destas plantas que pode estar associada à atividade antifúngica não foi explorada nos trabalhos, os quais são relativamente recentes, mas diante dos resultados promissores os pesquisadores sugerem a continuidade das pesquisas.

Deve ser ressaltado que os dados observados nos estudos incluídos nesta revisão são relevantes uma vez que as opções terapêuticas para o tratamento de infecções causadas por *C. tropicalis* e *C. glabrata* estão ficando limitadas em função da resistência aos antifúngicos (GIBBONS, 2008). Além disso, compostos naturais podem apresentar menor potencial de toxicidade ao organismo humano (GIORDANI et al., 2001). Essa característica é de grande importância uma vez que o tratamento de infecções fúngicas, sobretudo em pacientes graves, é considerado um desafio, já que esses organismos são eucariotos e o alvo de ação do antifúngico às vezes é similar ao humano, desencadeando diversos e graves efeitos tóxicos (HAIDA et al., 2007).

A maioria dos compostos avaliados nos estudos incluídos foi utilizada na forma de extratos. O extrato é uma forma farmacêutica que permite, de acordo com o próprio nome, extrair componentes ativos de uma

planta, podendo ser aquoso, alcoólico, etanólico ou metanólico. Apresenta vantagem de ser menos tóxico, de rápida degradação no ambiente e de ser obtido a partir de recursos renováveis (FERRAZ et al., 2008). Possivelmente, os extratos são mais utilizados pelo seu amplo e longo uso na medicina, com processos melhorados com o avanço da tecnologia, além de favorecer a estabilidade dos compostos ativos.

Outros achados nesta revisão revelam que compostos naturais, além daqueles relacionados à vegetação de florestas, podem ter ação antifúngica. Pode ser destacado o trabalho de NOGUEIRA et al. (2014) o qual mostrou que extratos e óleos essenciais de algas marrons marinhas (*Padinasanctae-crucis*) apresentaram atividade anti-*C. tropicalis* (CIM 128 µg / mL). É descrito na literatura que essas algas têm compostos tais como fenóis, taninos, flavonóides e terpenos, para os quais a atividade antimicrobiana é descrita (HOKY et al., 2001).

Interessantemente, um outro composto natural não derivado de planta, o extrato etanólico de própolis de abelhas *Apis mellifera*, mostrou atividade antifúngica (GUCWA et al., 2018). Muitos estudos têm descrito que o extrato de própolis apresenta diversas atividades como antissépticas, antifúngicas, bacteriostáticas, adstringentes, anti-inflamatórias, anestésicas e antioxidantes por ser rico em polifenóis e flavonoides (MORIO et al., 2017). No entanto, no trabalho citado, os autores mostraram a ação deste extrato apenas contra *C. glabrata*. Mais pesquisas devem ser conduzidas, considerando a composição da própolis bem como a disponibilidade de outras formas farmacêuticas, que poderiam favorecer sua atividade antifúngica.

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou o potencial da utilização de compostos naturais de origem diversa contra as espécies *C. tropicalis* e *C. glabrata*, o que é relevante considerando o reduzido arsenal terapêutico no

tratamento dessas infecções. Porém, é notória a necessidade de novas pesquisas e aprofundamento sobre o tema abordado visando a disponibilidade desses compostos para uso clínico, os quais trazem como uma das grandes vantagens serem provenientes de fontes renováveis.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

A.C.S. e M.C.P. realizaram as etapas de busca, seleção dos artigos e redação do manuscrito. A.P.C. auxiliou na interpretação dos dados, formatação e revisão crítica do manuscrito. M.C.P. participou no desenho do estudo, desenvolvimento do conteúdo intelectual, e revisão crítica do manuscrito.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal de São João del-Rei – Campus Centro Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO). A.P.C agradece a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, A. et al. Evaluation of ergosterol biosynthesis inhibitors as fungicidal against *Candida*, **Microbial Pathogenesis.**, v. 48, p. 35-41, 2010.

ARASTEHFAR, A. et al. Low level of antifungal resistance in Iranian isolates of *Candida glabrata* recovered from blood samples from multicenter (2015-2018): potential prognostic values of genotyping and sequencing of PDR1. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.63, n. 7, p. 02503-18, 2019.

ARAÚJO, M.G.; HILÁRIO, F.; NOGUEIRA, L.G.; VILEGAS, W.; SANTOS, L.C.; BAUAB, T.M. Chemical constituents of the methanolic extract of leaves of *Leiothrix spiralis* Ruhl and their antimicrobial activity. **Molecules**, v. 16, n. 12, p.10479-90, 2011. doi: 10.3390/molecules161210479.

ASLANI, N.; JANBABAEI, G.; ABASTABAR, M. et al. Identification of uncommon oral yeasts from cancer patients by MALDI-TOF mass spectrometry. **BMC Infectious Diseases**, v.18, p. 2, 2018.

ASONG, J.A.; AMOO, S.O.; MCGAW, L.J.; NKADIMENG, S.M.; AREMU, A.O.; OTANG-MBENG, W. Antimicrobial Activity, Antioxidant Potential, Cytotoxicity and Phytochemical Profiling of Four Plants Locally Used against Skin Diseases. **Plants** (Basel), v. 15, n. 18, p. 350, 2019. doi: 10.3390/plants8090350.

BRITO, S.A.; RODRIGUES F.F.; CAMPOS A.R.; DA COSTA, J.G. Evaluation of the antifungal activity and modulation between *Cajanus cajan* (L.) Mill sp. leaves and roots ethanolic extracts and conventional antifungals. **Pharmacognosy Magazine**, v.8, n. 30, p. 103-6, 2012. doi: 10.4103/0973-1296.96550.

CHOWDHARY, A., HAGEN, F., SHARMA, C., et al. Whole genome-based amplified fragment length polymorphism analysis reveals genetic diversity in *Candida africana*. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 556, 2017. doi: 10.3389/fmicb.2017.00556.

CH-Y. LOW, C.; ROTSTEIN. Emerging fungal infections in immunocompromised patients, **F1000 Medicine Reports**. v. 3, p. 14, 2011.

CORREIA A.F.; SILVEIRA D.; FONSECA-BAZZO Y.M.; MAGALHÃES P.O. et al. Activity of crude extracts from Brazilian cerrado plants against clinically relevant *Candida* species. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 11, n. 16, p. 203, 2016. doi: 10.1186/s12906-016-1164-3.

SANGLARD, D.; ODDS, F.C. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences, **Lancet Infectious Diseases**. v.28, p. 73-85, 2002.

D'ARRIGO, M.; BISIGNANO, C.; IRRERA, P.; SMERIGLIO, A.; ZAGAMI, R.; TROMBETTA, D.; ROMEO, O.; MANDALARI, G. In vitro evaluation of the activity of an essential oil from *Pistacia vera* L. variety Bronte hull against *Candida* sp. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.7, n. 19, p.1-6, 2019. doi: 10.1186/s12906-018-2425-0.

DAS, P.E.; ABU-YOUSEF, I.A.; MAJDALAWIEH, A.F.; NARASIMHAN, S.; POLTRONIERI, P. Green Synthesis of Encapsulated Copper Nanoparticles Using a Hydroalcoholic Extract of *Moringa oleifera* Leaves and

Assessment of Their Antioxidant and Antimicrobial Activities. **Molecules**, v. 28, n. 25, p. 555, 2020. doi: 10.3390/molecules25030555.

DE FREITAS ARAÚJO, M.G.; HILÁRIO, F.; VILEGAS, W. et al. Correlação entre propriedades antioxidantes, antimicrobianas, hemolíticas e antiproliferativas do extrato de folhas de *Leiothrix spiralis*. **Internacional Journal of Molecular Science**, v. 13, n. 7, p. 9260-9277, 2012. doi: 10.3390 / ijms13079260.

DE MACÊDO, D.G.; SOUZA, M.M.A.; MORAIS-BRAGA, M.F.B.; COUTINHO, H.D.M.; DOS SANTOS, A.T.L.; DA CRUZ, R.P.; DA COSTA, J.G.M.; RODRIGUES, F.F.G. et al. Effect of seasonality on chemical profile and antifungal activity of essential oil isolated from leaves *Psidium salutare* (Kunth) O. Berg. Peer. **Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology**, v. 1, n. 6, p. 5476, 2018. doi: 10.7717/peerj.5476.

DE TOLEDO, L.G.; RAMOS, M.A.; SPÓSITO, L.; CASTILHO, E.M.; PAVAN, F.R.; LOPES ÉDE, O. et al. Essential Oil of *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle: A Strategy to Combat Fungal Infections Caused by *Candida* Species. **Internacional Journal of Molecular Science**, v.9, n. 17, p. 1252, 2016. doi: 10.3390/ijms17081252.

FERRAZ, S.; LOPES, E. A.; AMORA, D. X. Controle de fitonematoides com o uso de extratos e óleos essenciais de plantas. In: POLTRONIERI, L. S.; ISHIDA, A. K. N. (Ed). Métodos alternativos de controle de insetos-praga, doenças e plantas daninhas. Panorama atual e perspectivas na agricultura. Belém: EMBRAPA Amazônia Oriental, 2008.

GEHRKE IT, NETO AT, PEDROSO M, MOSTARDEIRO CP, DA CRUZ IB, SILVA UF, ILHA V, DALCOL II, MOREL AF. Antimicrobial activity of *Schinus lentiscifolius* (*Anacardiaceae*). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 148, n. 2, p. 486-91, 2013. doi: 10.1016/j.jep.2013.04.043.

GIBBONS, S. Phytochemicals for bacterial resistance--strengths, weaknesses and opportunities. **Planta Medica**, v. 74, n. 6, p.594-602, 2008. doi: 10.1055/s-2008-1074518.

GIORDANI, R.; TREBAUX, J.; MASI, M.; REGLI, P. Enhanced antifungal activity of ketoconazole by *Euphorbia characias* latex against *Candida albicans*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 78, n. 1, p. 1-5, 2001.

GOEL, N.; ROHILLA, H.; SINGH, G.; PUNIA, P. Antifungal Activity of Cinnamon Oil and Olive Oil against *Candida* Spp. Isolated from Blood Stream Infections. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 8, p.09-11,

2016. doi: 10.7860/JCDR/2016/19958.8339.

GUCWA, K.; KUSZNIEREWICZ, B.; MILEWSKI, S.; VAN DIJCK, P.; SZWEDA, P. Antifungal Activity and Synergism with Azoles of Polish Propolis. **Pathogens**, v. 19, n. 7, p. 56, 2018. doi: 10.3390/pathogens7020056.

JANECZKO, M.; KOCHANOWICZ, E. Silymarin, a Popular Dietary Supplement Shows Anti-*Candida* Activity. **Antibiotics (Basel)**, v.31, n.8, p. 206, 2019. doi: 10.3390/antibiotics8040206.

HAIDA, K. S.; PARZIANELLO, L.; WERNER, S.; GARCIA, D. R. et al. Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de oito espécies de plantas medicinais. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, 11, n. 3, p. 185-192, 2007.

HE, X.; ZHANG, L.; CHEN, J.; SUI, J.; YI, G.; WU, J.; MA, Y. Correlation between Chemical Composition and Antifungal Activity of *Clausena lansium* Essential Oil against *Candida* spp. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1394. 2019. doi: 10.3390/molecules24071394.

HEALEY, K.R.; PERLIN, D.S. Fungal resistance to Echinocandins and the MDR phenomenon in *Candida glabrata*. **Journal of Fungi**, 4:E105, 2018.

HO, K.Y.; TSAI, C.C.; HUANG, J.S.; CHEN, C.P.; LIN, T.C.; LIN, C.C. Antimicrobial activity of tannin components from *Vaccinium vitis-idaea* L. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 53, n.2, p. 187-91, 2001. doi: 10.1211/0022357011775389.

IBRAHIM, H.; SIVASOTHY, Y.; SYAMSIR, D.R.; NAGOOR, N.H.; JAMIL, N.; AWANG, K. Essential oil composition and antimicrobial activities of two closely related species, *Alpinia mutica* Roxb. and *Alpinia latilabris* Ridl., from Peninsular Malaysia. **Scientific World Journal**, 430831, 2014. doi: 10.1155/2014/430831.

ISHAM, N.; GHANNOUM, M.A. Antifungal activity of miconazole against recent *Candida* strains. **Mycoses**, v. 53, n.5, p. 434-7, 2010.

JEFFERY-SMITH, A. et al. *Candida auris*: a review of the literature. **Clinical of Microbiology Reviews**, v. 31, p. 17-29, 2018.

KUMAR, S.; KAPOOR, V.; GILL, K.; SINGH, K.; XESS, I.; DAS, S.N.; DEY, S. Antifungal and antiproliferative protein from *Cicer arietinum*: a bioactive compound against emerging pathogens. **BioMed Research International**, v.2, p. 387203, 2014. doi: 10.1155/2014/387203.

LAMOTH, F.; LOCKHART, S.R.; BERKOW, E.L.; CALANDRA, T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**, v. 73, p. i4-i13, 2018.

LAVAE, F.; MOTAGHI, D.; JASSBI, A.R.; JAFARIAN, H.; GHASEMI, F.; BADIEE, P. Antifungal effect of the bark and root extracts of *Punica granatum* on oral *Candida* isolates. **Current Medical Mycology**, v. 4, n. 4, p. 20-24, 2018. doi: 10.18502/cmm.4.4.382.

LEE, K.K.; KUBO, K.; ABDELAZIZ, J.A.; CUNNINGHAM, I.; DE SILVA DANTAS, A.; CHEN, X.; OKADA, H.; OHYA, Y.; GOW, N.A.R. Yeast species-specific, differential inhibition of β -1,3-glucan synthesis by poaic acid and caspofungin. **The Cell Surface**, v. 3, p. 12-25, 2018. doi: 10.1016/j.tcs.2018.09.001.

LEMOS, A.S.O.; FLORÊNCIO, J.R.; PINTO, N.C.C. Atividade antifúngica da escopoletina cumarínica natural contra células planctônicas e biofilmes de uma cepa multirresistente de *Candida tropicalis*. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1525, 2020. doi: 10.3389/fmicb.2020.01525.

LUCENA, M.E.; LATORRE, N.K. et al. Atividade antifúngica do óleo essencial de *Hedyosmum* sp. contra espécies do gênero *Candida*. *Kasmera*. 20 de julho de 2020. Acesso em 2 de março de 2021. Disponível em: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/31678>.

PFALLER, M.A.; DIEKEMA, D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical of Microbiology Reviews**, v. 20, p. 133-163, 2007.

MARDANI, M.; BADIEE, P.; GHARIBNAVAZ, M.; JASSEBI, A.; JAFARIAN, H.; GHASSEMI, F. Comparison of anti-*Candida* activities of the ancient plants *Lawsonia inermis* and *Ziziphus spina christi* with antifungal drugs in *Candida* species isolated from oral cavity. **Journal of Conservative Dentistry**, v.21, n.4, p. 359-362, 2018. doi: 10.4103/JCD.JCD_291_17.

MARTINS, C.M.; DE MORAIS, S.A.L.; MARTINS, M.M.; CUNHA, L.C.S.; DA SILVA, C.V. et al. Chemical Composition, Antifungal, and Cytotoxicity Activities of *Inga laurina* (Sw.) Willd Leaves. **Scientific World Journal**, v. 3, p. 658, 2019. doi: 10.1155/2019/9423658.

MBAVENG, A. T.; SANDJO, L. P.; TANKEO, S. B.; NDIFOR, A. R. et al. Antibacterial activity of nineteen selected natural

products against multi-drug resistant Gram-negative phenotypes. **Springer Plus**, v. 4, n. 1, p. 823, 2015.

MEGRI, Y.; ARASTEHFAR, A. et al. *Candida tropicalis* is the most prevalent yeast species causing candidemia in Algeria: the urgent need for antifungal stewardship and infection control measures. **Antimicrobial Resistance and Infectious Control**, v. 9, p. 50, 2020. doi: 10.1186/s13756-020-00710-z.

MENDES DE TOLEDO, C.E.; SANTOS, P.R.; PALAZZO DE MELLO, J.C.; DIAS FILHO, B.P.; NAKAMURA, C.V.; UEDA-NAKAMURA, T. Antifungal Properties of Crude Extracts, Fractions, and Purified Compounds from Bark of *Curatella americana* L. (Dilleniaceae) against *Candida* Species. **Evidence Based Complementary and Alternative Medicine**, 673962, 2015. doi: 10.1155/2015/673962.

MORIO, F.; JENSEN, R.H.; LE PAPE, P.; ARENDRUP, M.C. Molecular basis of antifungal drug resistance in yeasts. **Internacional Journal of Antimicrobial Agents**, v.50, n. 5, p. 599-606, 2017. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.05.012. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669835.

NOGUEIRA, L.F.; MORAIS, E.C.; BRITO, M.A.; SANTOS, B.S. et al. Evaluation of antibacterial, antifungal and modulatory activity of methanol and ethanol extracts of *Padina sanctae-crucis*. **African Health Science**, v. 14, n. 2, p. 372-6, 2014. doi: 10.4314/ahs.v14i2.12.

OLIVEIRA, D.M.; SILVA, T.F.R.; MARTINS, M.M.; DE MORAIS, S.A.L. et al. Antifungal and cytotoxicity activities of *Banisteriopsis argyrophylla* leaves. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 70, n. 11, p. 1541-1552, 2018. doi: 10.1111/jphp.12996.

OLIVEIRA, G.T.; FERREIRA, J.M.; ROSA, L.H.; SIQUEIRA, E.P.; JOHANN, S.; LIMA, L.A. In vitro antifungal activities of leaf extracts of *Lippia alba* (Verbenaceae) against clinically important yeast species. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.47, n. 2, p. 247-250, 2014. doi: 10.1590/0037-8682-0008-2013.

OMORUYI, B.E.; AFOLAYAN, A.J.; BRADLEY, G. Chemical composition profiling and antifungal activity of the essential oil and plant extracts of *Mesembryanthemum edule* (L.) bolus leaves. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicine**, v. 11, n. 4, p. 19-30, 2014. doi: 10.4314/ajtcam.v11i4.4.

PERES, M.B.; VERCILLO, U.E.; DIAS, B.F. DE S. Avaliação do Estado de Conservação da Fauna Brasileira e a Lista

de Espécies Ameaçadas: o que significa, qual sua importância, como fazer? **Biodiversidade Brasileira**, p. 45–48, 2011.

QUINDÓS, G. Epidemiology of candidemia and invasive candidiasis. A changingface. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.31, p. 42–48, 2014.

RODRIGUES COSTA, A.; BEZERRA, J.W.A.; PEREIRA DA CRUZ, R. et al. Atividade antibiótica e modulatória *in vitro* de *Mesosphaerum suaveolens* (L.) Kuntze contra cepas de *Candida*. **Antibiotics (Basel)**, v. 9, n. 2, p. 46, 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020046>.

S.G. FILLER, D.C. Sheppard, Fungal invasion of normally non-phagocytic host cells, **PLoS Pathogens**, v.2, p.129, 2006.

SANTOS, N. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 13, p. 64-70, 2004. doi: 10.1590/S0104-07072004000500007.

SHARIFI-RAD, J.; SHARIFI-RAD, M.; HOSEINI-ALFATEMI, S.M. et al. Composition, Cytotoxic and Antimicrobial Activities of *Satureja intermedia* C.A.Mey Essential Oil. **Internacinal**

Journal of Molecular Sciences, v. 3, n. 8, p. 17812-25, 2015. doi: 10.3390/ijms160817812.

SHIALY, Z.; ZARRIN, M.; SADEGHI NEJAD, B.; YUSEF NAANAIE, S. *In vitro* antifungal properties of *Pistacia atlantica* and olive extracts on different fungal species. **Current Medicine Mycology**, v.1, n. 4, p. 40-45, 2015. doi: 10.18869/acadpub.cmm.1.4.40.

TANIH, N.F.; NDIP, R.N. Evaluation of the Acetone and Aqueous Extracts of Mature Stem Bark of *Sclerocarya birrea* for Antioxidant and Antimicrobial Properties. **Evidence Based Complementary and Alternative Medicine**, 834156, 2012. doi: 10.1155/2012/834156.

WARIS, G.; AHSAN, H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. **Journal of Carcinogenesis**, v. 11, p. 5-14, 2006. doi: 10.1186/1477-3163-5-14.

WON, E.J.; KIM, S.H.; SHIN, M.G.; SHI, J.H. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* bloodstream isolates with Y132F mutation in ERG11 gene, South Korea. **Emerging of Infectious Diseases**, v. 24, p. 1768-70, 2018.

Implantação do cuidado farmacêutico em uma Clínica-Escola de Fisioterapia

Implementation of pharmaceutical care in a physical therapy clinic-school

Rayssa F. Loiola; Andressa R. Passos; Liliana B. Vieira; Luciene A. M. Marques; Tiago M. dos Reis; Ricardo R. Rascado*

Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

***Autor correspondente:** Prof. Dr. Ricardo Radighieri Rascado. Nº ORCID: 0000-0003-0130-3110

Endereço: Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNIFAL, Campus Alfenas, Rua Gabriel Monteiro da Silva, nº 700, Centro – CEP: 37130-001.

E-mail: ricardo.rascado@unifal-mg.edu.br; Telefone: 35 991712168

Data de Submissão: 13/01/2022; Data do Aceite: 22/05/2022

Citar: LOIOLA et al. Implantação do cuidado farmacêutico em uma Clínica-Escola de Fisioterapia. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 4, n. 2, p. 33-42, 2022. DOI: 10.29327/226760.4.2-3

RESUMO

As doenças crônicas remetem normalmente a comorbidades e uso contínuo de medicamentos para a melhora da saúde, deixando o indivíduo suscetível à polifarmácia e problemas na farmacoterapia. Este artigo tem como objetivo descrever a atuação clínica de farmacêuticos e estagiários de Farmácia em uma Clínica-Escola de Fisioterapia, durante o período de março de 2019 a março de 2020, ofertando serviços clínicos de acompanhamento farmacoterapêutico, rastreamento e educação em saúde. Trata-se de um estudo prospectivo, descritivo e quantitativo de indivíduos acima de 50 anos, que realizavam o uso de polifarmácia e que apresentavam problemas e/ou dúvidas na farmacoterapia. A coleta dos dados referentes aos pacientes foi registrada por meio de formulário elaborado pelos autores e a metodologia utilizada nos acompanhamentos foi o Método Dadér. Foram analisados o perfil sociodemográfico, morbidades/comorbidades, medicamentos e problemas relacionados com os medicamentos (PRMs). Participaram do estudo 39 pacientes, incluindo serviços de rastreamento em saúde (n=9), acompanhamento farmacoterapêutico (n=30) e educação em saúde (n=39). Os usuários dos serviços eram idosos com predomínio do gênero masculino (56,7%), hipertensos e diabéticos, com consumo de 325 medicamentos (média de 10,83 medicamentos/paciente) sendo 35,4% do sistema cardiovascular. Foram identificados 87 PRMs e 75,9% de prevalência de interações medicamentosas. Durante o estudo houve grande apoio dos fisioterapeutas da Clínica-Escola no encaminhamento dos pacientes aos serviços farmacêuticos. O predomínio de polifarmácia e PRMs apresentados pelos pacientes evidenciaram a necessidade de um profissional farmacêutico no ambiente do estudo, para o restabelecimento integral da saúde e melhoria da farmacoterapia, garantindo o uso racional de medicamentos.

Palavras chaves: Polifarmácia; Serviços de Assistência Farmacêutica; Educação em saúde; Tratamento Farmacológico; Assistência Farmacêutica

ABSTRACT

Chronic diseases usually refer to comorbidities and the continuous use of drugs to improve health, leaving the individual susceptible to polypharmacy and problems in pharmacotherapy. This article aims to describe the clinical performance of pharmacists and interns in a Physiotherapy School Clinic, during the period from March 2019 to March 2020, offering clinical services of pharmacotherapeutic follow-up, screening and health education. This is a prospective, descriptive and quantitative study of individuals over 50 years of age, who used polypharmacy and who had problems and/or doubts regarding pharmacotherapy. The collection of data referring to the patients was recorded using a form prepared by the authors and the methodology used in the follow-ups was the Dadér Method. Socio-demographic profile, associated morbidities/comorbidities, medications and drug related problems (DRPs) were analyzed. Thirty-nine patients participated in the study in health screening services (n=9), pharmacotherapeutic follow-up (n=30) and health education (n=39). Service users were elderly, predominantly male (56.7%), hypertensive and diabetic, with consumption of 325 medications

(average of 10.83 medications/patient), 35.4% of which were from the cardiovascular system, with 87 DRPs and 75.9% prevalence of drug interactions. During the study there was great support from the physiotherapists of the School Clinic in referring patients to pharmaceutical services. The predominance of polypharmacy and DRPs presented by the patients evidenced the need for a pharmaceutical professional in the study environment, for the integral restoration of health and improvement of pharmacotherapy, ensuring the rational use of medicines.

Key words: Polypharmacy; pharmaceutical services; health education; drug therapy; pharmaceutical services

INTRODUÇÃO

Ao longo do tempo, a atuação do profissional farmacêutico sofreu grandes transformações e, com isso, atribuições clínicas foram designadas a esse profissional, como por exemplo, acompanhamento farmacoterapêutico, farmacêutico na atenção oncológica e na prescrição de medicamentos isentos de prescrição (MIPs). Com isso, resgatou-se a atuação do farmacêutico no âmbito do cuidado à saúde dos pacientes chamada de atenção farmacêutica, que posteriormente levou o nome de cuidado farmacêutico (CFF, 2016). Esse modelo de prática tem como objetivo detectar e resolver as complicações ocasionadas por medicamentos a fim de promover a qualidade de vida dos pacientes, especialmente aqueles que fazem uso de polifarmácia, como os pacientes com doenças crônicas (CFF, 2016). O termo polifarmácia pode ser definido, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), como o uso frequente de quatro ou mais medicamentos por um paciente, com ou sem prescrição médica (WHO, 2017).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são morbidades com início gradual, de duração lenta e de certo modo incerta, que em geral mostram múltiplas causas, dentre elas, fatores genéticos, hábitos de vidas e alterações fisiológicas no decorrer do tempo (BRASIL, 2011; RENZO et al., 2018).

O processo de envelhecimento vem acompanhado de alterações que propiciam o surgimento de DCNT, levando muita das vezes ao uso de polifarmácia (SILVEIRA et al., 2014). Juntamente com

o desenvolvimento destes dois fatores, surgem também desafios como a falta de conhecimento quanto à terapia farmacológica, elevados números de consultas médicas e baixa frequência no uso de recursos não-farmacológicos para o manejo das doenças. Isso justifica a procura por serviços clínicos realizados por farmacêuticos tais como educação e rastreamento em saúde, e acompanhamento farmacoterapêutico (RAMANATH, NEDUMBALLI, 2012; LONGO et al., 2013).

O acompanhamento farmacoterapêutico é uma prática em que se analisa as dificuldades apresentadas pelo paciente em relação aos medicamentos, com intuito de identificar, resolver e prevenir tais problemas relacionados, tudo isso de maneira documentada. Esta prática consiste na perspectiva de continuidade do cuidado provido pelo farmacêutico durante várias consultas com o paciente (CFF, 2016).

Já o rastreamento em saúde é realizado com pacientes assintomáticos ou que podem vir desenvolver algum tipo de doença ou condição de saúde. Essa identificação é realizada por meio de exames, procedimentos específicos ou entrevistas por meio de formulários validados, que perante confirmação da suspeita esses pacientes são encaminhados para outro serviço de saúde específico para melhor avaliação e realização dos tratamentos necessários (CFF, 2013f).

Por sua vez, a educação em saúde se difere das demais, pois tem como objetivo auxiliar o paciente a um correto tratamento medicamentoso, e orientar em relação a atitudes e comportamentos que devem ser tomados para assegurar a melhoria de vida, contribuindo assim para a redução do uso irracional de medicamentos, que ocorre na grande maioria pela automedicação sem conhecimento (CFF, 2016; DANDOLINI et al., 2012).

Neste contexto, vale ressaltar ainda que o cuidado em saúde foi inserido recentemente nas atribuições do profissional farmacêutico. O Conselho Federal de Farmácia (CFF) realizou a publicação das primeiras resoluções que regulamentam as atribuições clínicas destes profissionais em 2013 (nº585 e nº586) (CFF, 2013f). Em 2017 determinou-se a atualização das Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) do curso superior de Farmácia, exigindo a implementação de disciplinas voltadas à saúde pública (BRASIL, 2017). A introdução de disciplinas e estágios na área torna o profissional farmacêutico mais estimulado a atuar de forma multidisciplinar e colaborativa no propósito de cuidado em saúde dos pacientes, além de fortalecer o emprego racional de medicamentos (COSTA et al., 2017).

Perante o exposto, o estudo tem por objetivo descrever a atuação clínica de farmacêuticos e estagiários do curso de Farmácia no serviço implantado em uma Clínica-Escola de Fisioterapia, analisando os resultados dos atendimentos realizados e considerando o perfil das pessoas atendidas, os desafios e as potencialidades enfrentadas no decorrer do período de oferta dos serviços clínicos farmacêuticos.

METODOLOGIA

Tipo de estudo, período de análise e local

Trata-se de um estudo prospectivo, descritivo e quantitativo realizado durante o período de março de 2019 a março de 2020. O local definido para a

implantação da proposta foi a Clínica-Escola de Fisioterapia, pertencente a uma Instituição de Ensino Superior (IES) pública, localizada em um município do sul de Minas Gerais, que realiza atendimentos secundários a pacientes oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS). A Clínica-Escola de Fisioterapia conta com diversos professores e fisioterapeutas em seu quadro de recursos humanos, mas, como a maioria dos pacientes do atendimento na fisioterapia são usuários de polifarmácia, identificou-se a necessidade do acompanhamento farmacêutico, e com isso, foi estabelecida uma parceria com os docentes e acadêmicos da Faculdade de Farmácia, que visa o restabelecimento integral da saúde dos usuários da Clínica-Escola.

População de estudo

Foram incluídos no estudo indivíduos com idade acima de 50 anos, atendidos pela Clínica-Escola de Fisioterapia, que realizavam o uso de medicamentos caracterizados como polifarmácia e que apresentavam problemas na farmacoterapia e/ou dúvidas em relação a utilização de medicamentos. Critérios de exclusão: Os pacientes convidados que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram excluídos do estudo.

Variáveis analisadas

Foram analisadas as seguintes variáveis: sociodemográficas (gênero, faixa etária e escolaridade), morbidades e comorbidades associadas, medicamentos utilizados, problemas relacionados com os medicamentos (PRMs) e intervenções farmacêuticas realizadas.

Coleta e Análise dos dados

A coleta dos dados referentes aos pacientes acompanhados foi registrada por meio de formulário padrão elaborado pelos autores, contendo uma avaliação inicial com a coleta de informações sociodemográficas, condição clínica, doença e problemas de saúde, hábitos de vida e alimentares,

revisão por sistemas (corpo humano), medicamentos e exames laboratoriais, avaliação II constituída pelo plano de cuidado e intervenções, e uma avaliação final contendo os resultados do acompanhamento.

A metodologia utilizada nos acompanhamentos foi o Método Dadér, que permite avaliar a história farmacoterapêutica e problemas relacionados com os medicamentos (PRM), para após realizar as intervenções farmacêuticas. Os PRMs foram determinados segundo o Consenso de Granada (CONSENSO, 2007).

Para analisar as interações medicamentosas foi utilizada a ferramenta "Interactions Checker" disponível na plataforma "Drugs.com". Foi considerado polifarmácia o consumo de quatro ou mais medicamentos conforme os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2017). Os medicamentos foram classificados de acordo com a Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) – Classification System; essa ferramenta pode ser acessada pela página do WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO, 2018).

O processamento e análise dos dados foram realizados no Microsoft Excel® 2016. Análises quantitativas foram realizadas utilizando estatística descritiva por meio de ferramentas como frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão.

O planejamento estratégico situacional para a implantação dos serviços farmacêuticos

A implantação da proposta se deu perante registro de um projeto de extensão pela Pró-reitora de Extensão da IES, e pelo envolvimento de docentes e discentes do curso de Farmácia no desenvolvimento e execução do processo de estabelecimento de serviços. Foram ofertados três serviços clínicos no âmbito do Cuidado Farmacêutico: educação em saúde, rastreamento em saúde e acompanhamento farmacoterapêutico. A escolha desses serviços se justificou pelas condições estruturais do local, pela

disponibilidade dos recursos necessários e pelo perfil de demandas em saúde do público atendido.

As consultas foram realizadas em consultório na Clínica-Escola de Fisioterapia. Cada consulta de acompanhamento farmacoterapêutico durava em média 60 minutos e os retornos, 30 minutos em média. A periodicidade de agendamento dependia de cada caso clínico. No entanto, a média era de 30 dias para o retorno. Nos casos em que era necessária a interação com o profissional prescritor, o retorno ocorria após a consulta do paciente com o profissional.

O rastreamento em saúde tinha duração de 15 minutos. Os pacientes foram abordados diretamente pelos acadêmicos de Farmácia, enquanto aguardavam na sala de espera pelo atendimento da Fisioterapia. No rastreamento, foram executados os procedimentos de aferição da pressão arterial e determinação da glicemia capilar. Caso o paciente apresentasse algum parâmetro alterado, era realizado o convite para participar do acompanhamento farmacoterapêutico.

A educação em saúde ocorreu em conjunto ao acompanhamento farmacoterapêutico e ao rastreamento em saúde, sempre realizado diante de uma dúvida ou questionamento do paciente sobre seu atendimento. Alguns pacientes captados no rastreamento em saúde receberam o serviço de educação em saúde, visto que não tinham a necessidade do acompanhamento farmacoterapêutico. Na maioria das vezes, esse procedimento tinha duração de 15 a 30 minutos, conforme o assunto abordado. Neste processo eram utilizados recursos didáticos como o fornecimento de moldes para facilitar a localização e rodízio da aplicação de insulina, caixas para organizar medicamentos de pacientes em polifarmácia e folhetos com dicas sobre alimentação saudável para auxiliá-los em uma dieta balanceada.

Aspectos operacionais do início da oferta dos serviços farmacêuticos

Após aprovação do projeto e estruturação, os serviços clínicos no âmbito do Cuidado Farmacêutico passaram a ser divulgados junto à equipe da Clínica-Escola de Fisioterapia, utilizando para isso, reuniões como estratégia de alinhamento entre docentes e acadêmicos envolvidos nos atendimentos prestados pela Clínica-Escola. Estratégias adicionais como distribuição de panfleto explicativo também foram utilizadas para a divulgação dos serviços clínicos, especialmente para as pessoas da sala de espera da Clínica-Escola.

Inicialmente os serviços foram ofertados pelos docentes e discentes estagiários do curso de Farmácia em atividade na Clínica-Escola, desta forma, os pacientes chegavam ao consultório farmacêutico por encaminhamento e/ou por demonstrar interesse durante o processo de divulgação realizado na sala de espera.

Os discentes do curso de Farmácia envolvidos na execução dos serviços farmacêuticos possuíam conhecimento teórico inicial pelo cumprimento de disciplinas da graduação relacionadas ao Cuidado Farmacêutico, e foram treinados utilizando o modelo conceitual formativo proposto por Miller (PANUNCIO, TRONCON, 2014), no qual a competência para a atuação clínica provém da formação de bases cognitivas ("saber" e "saber como fazer"), habilidades ("mostrar como faz") e atitudes ("fazer"). Os discentes foram supervisionados e orientados durante todo tempo por docente farmacêutico.

Os serviços farmacêuticos foram realizados aos pacientes da Clínica-Escola sem restrição de gênero e para todas as idades, desde que os indivíduos fossem usuários de medicamentos (preferencialmente os que fazem uso de polifarmácia), com suspeitas de problemas na farmacoterapia ou que apresentavam dúvidas sobre utilização dos medicamentos.

Aspectos éticos

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL) sob o número CAAE: 22901819.0.0000.5142. Os participantes que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período do estudo foram atendidos no consultório farmacêutico 39 pacientes, sendo 30 nos serviços de acompanhamento farmacoterapêutico e 9 no rastreamento em saúde. Todos os pacientes atendidos (39) receberam o serviço de educação em saúde. Entretanto, durante o período de estudo, todos os pacientes do rastreamento em saúde não continuaram no serviço. Foram contabilizadas 9 desistências, na qual 6 pacientes (66,7%) compareceram somente na avaliação inicial e 3 pacientes (33,3%) compareceram somente em duas avaliações. Apenas um paciente relatou que o motivo da desistência foi por ter recebido alta da Clínica-Escola de Fisioterapia.

A busca ativa como forma de abordagem motivou alguns atendimentos, entretanto, a maior parte dos pacientes (90%) foram encaminhados à equipe do Cuidado Farmacêutico pela Clínica-Escola da Fisioterapia.

Os pacientes atendidos nos serviços farmacêuticos apresentaram uma prevalência do gênero masculino, sendo 56,7% homens, diferente do que se encontra na literatura (GERLACK et al., 2015; LIMA et al., 2016; VIEIRO et al., 2020). Este fato ocorre pelo estudo ser realizado em local diferente e pelos indivíduos do gênero masculino atendidos na Clínica-Escola de Fisioterapia terem o perfil de utilização de polifarmácia e problemas na farmacoterapia.

A faixa etária média foi de 66 anos (DP=11,4), sendo 73,3% com 60 anos ou mais, caracterizando a população atendida como idosa. Em relação

à escolaridade dos pacientes, 66,7% possuíam ensino fundamental incompleto, 20,0% possuíam ensino fundamental completo, 6,7% ensino médio completo, 3,3% ensino superior e somente 3,3% foi relatado analfabetismo.

Os principais problemas de saúde apresentados pelos pacientes foram dislipidemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus associados, e hipertensão arterial isolada (tabela 1). Outros estudos, mostraram semelhanças com os resultados apresentados. O estudo realizado por Gerlack et al. (2015), mostrou uma prevalência de hipertensão arterial (74,1%), depressão (63,0%), dislipidemia (51,9%) e diabetes mellitus e osteoartrose, ambas em 40,7%, em uma população de 27 pacientes. E outro estudo conduzido por Vieiro et al. (2020), observou que 69,0% sofriam de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e 22,0% declararam ser diabéticos, em um total de 200 pacientes.

Tabela 1. Problemas de saúde referidos pelos pacientes atendidos nos serviços farmacêuticos (n=30)

Problemas de saúde	Número de pacientes (%)
Dislipidemia	50,0%
Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus	43,3%
Hipertensão Arterial	40,0%
Hipotireoidismo	30,0%
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	10,0%
Parkinson	3,3%
Depressão	3,3%
Esquizofrenia	3,3%
Epilepsia	3,3%

Fonte: Elaborada pelos autores do artigo (2021).

Interessante notar que os pacientes apresentaram mais frequentemente, dores no corpo e hipertensão arterial como queixas primárias, que são aquelas que motivam os pacientes a procurar o serviço. Em contrapartida, quando consideramos as queixas secundárias, ou seja, os demais problemas de saúde encontrados e que não motivaram a procura

pelo atendimento, novamente a diabetes mellitus e hipertensão arterial aparecem nas queixas, acompanhadas pelas dores no corpo (tabela 2 e 3).

Tabela 2. Queixas de saúde primárias referidas pelos pacientes atendidos nos serviços farmacêuticos (n=30)

Queixas de saúde primárias	Número de pacientes (%)
Dores no corpo	33,3%
Hipertensão Arterial	20,0%
Falta de ar	6,7%
Tontura	6,7%
Ansiedade	3,33%
Artrose	3,33%
Evolução de Parkinson	3,33%
Depressão	3,33%
Perda auditiva severa	3,33%
Polifarmácia	3,33%
Ganho de peso	3,33%
Refluxo	3,33%
Diabetes Mellitus	3,33%
Danos do Infarto	3,33%

Fonte: Elaborada pelos autores do artigo (2021).

Tabela 3. Queixas de saúde secundárias referidas pelos pacientes atendidos nos serviços farmacêuticos (n=30)

Queixas de saúde secundárias	Número de pacientes (%)
Diabetes Mellitus	33,3%
Dores no corpo	33,3%
Hipertensão	33,3%
Hipotireoidismo	23,3%
Cansaço	20,0%
Nervosismo	16,7%
Crises de labirintite	13,3%
Ansiedade	10,0%
Artrose	10,0%
Danos do Acidente Vascular Cerebral	10,0%
Dislipidemia	10,0%
Asma	6,7%
Hipotensão	6,7%
Perda de visão	6,7%

Fonte: Elaborada pelos autores do artigo (2021).

Com relação aos medicamentos autodeclarados pelos pacientes avaliados, verificou-se segundo a classificação ATC, que as classes terapêuticas mais prevalentes foram do sistema cardiovascular (35,4%), sistema nervoso (22,5%) e trato alimentar e metabolismo (20,6%), de um total de 325 medicamentos. Comparando este resultado com estudos semelhantes, como Silva et al. (2013), nota-se que os idosos faziam uso de medicamentos pertencentes à classe do sistema cardiovascular (n=743, 42,8%), trato alimentar e metabolismo (n=412, 23,7%) e do sistema nervoso (n=317, 18,2%). Em outro estudo realizado por Vieiro et al. (2020), verificou-se que as classes terapêuticas mais utilizadas foram do sistema cardiovascular (n=360, 46,04%) e trato alimentar e metabolismo (n=170, 21,74%).

Um achado importante é a utilização de polifarmácia pelos idosos, seja este, por apresentarem morbidades e comorbidades ou pelas manifestações clínicas apresentadas pelo envelhecimento. Em diversos estudos são relatados um percentual considerável de idosos que fazem uso de polifarmácia, como citado por Gerlack et al. (2015), que em uma amostra de 27 pacientes acompanhados em um ambulatório multiprofissional de um hospital, apresentaram uma média de 7,6 (DP=1,99) medicamentos por pacientes. Em outro estudo realizado por Vieiro et al. (2020), em uma amostra de 200 pacientes de um ambulatório universitário, foi encontrado que 36,0% dos pacientes utilizavam em média 3,91 (DP=2,35) medicamentos. Em decorrência desses achados, o presente estudo difere em termos de quantidade, pois foram encontrados uma média de 10,83 (DP=5,05), variando de 2 a 20 medicamentos encontrados relatados nos prontuários. A alta taxa de pacientes que fazem uso de polifarmácia apresentado pelo estudo, poderia ser devido à complexidade dos casos e/ou necessidade de acompanhamento de outros profissionais da saúde.

Em relação dos PRMs, foram encontrados um total de 87 distribuído em 19 pacientes, sendo os mais frequentes as interações medicamentosas (75,9%), uso incorreto de medicamentos (9,2%), seja este referente ao horário e frequência, e reação adversa (6,9%). Resultados semelhantes foram encontrados por Gerlack et al. (2015), que identificou 86 PRMs em um total de 27 pacientes, sendo as interações medicamentosas (20,9%), probabilidade de efeitos adversos (17,4%) e administração incorreta (16,3%) as mais frequentes.

Em relação às intervenções farmacêuticas, foram realizadas cerca de 57 intervenções com os pacientes do acompanhamento farmacoterapêutico, variando de 1 a 6 intervenções dependendo da necessidade. Destes, a maior parte teve as intervenções não aceitas (52,4%), justificadas pela não aceitação do médico após o encaminhamento e falta de adesão do paciente. Porém, houve cerca de 47,6% dos pacientes que tiveram as intervenções aceitas com resultados satisfatórios, seja este por motivo de prescrição de medicamentos que podem ser receitados pelo farmacêutico, mudança na administração de medicamentos, mudança do medicamento (após aceite médico) e educação em saúde.

Dentre os pacientes do acompanhamento farmacoterapêutico (n=30), foi realizado o controle da pressão arterial e glicemia capilar, onde, 52,4% apresentaram hipertensão arterial associado ao diabetes mellitus. Ao final do acompanhamento, 45,5% dos pacientes conseguiram obter o controle de ambos os parâmetros; 36,4% dos pacientes obtiveram controle somente da glicemia capilar; 9,1% obtiveram controle somente da pressão arterial e 9,1% não obtiveram nenhum controle. Alguns pacientes apresentaram somente hipertensão arterial (33,3%), destes, 57,1% não obtiveram controle e 42,9% obtiveram controle. Apenas 14,3% dos pacientes não apresentaram alterações na pressão arterial e glicemia.

Desafios e potencialidades dos serviços ofertados

Grande parte dos pacientes atendidos foram encaminhados pela Clínica-Escola da Fisioterapia (90,0%), presume-se que isso tenha acontecido, pois esses profissionais têm conhecimento da relevância da atuação dos farmacêuticos na clínica para a promoção da saúde dos pacientes que fazem uso de polifarmácia.

Como demonstrado por Leite et al. (2017), os profissionais farmacêuticos estão bem distantes ainda das atividades educativas na atenção básica. A ausência da educação em saúde talvez seja um dos motivos da utilização inadequada dos medicamentos, dificuldade em compreender a própria doença ou o próprio tratamento medicamentoso, resultando em baixa adesão ao tratamento por parte de alguns pacientes.

Alguns interferentes foram observados durante a implantação dos serviços clínicos farmacêuticos. A implantação desses serviços geralmente acontece em hospitais e Unidade Básica de Saúde (UBS) como relatados por Bernardi et al. (2014) e Obreli et al. (2015), nos quais existe uma série de profissionais atuando no mesmo local, o que facilita o atendimento multiprofissional que corrobora com os serviços farmacêuticos. No caso da Clínica-Escola, a falta de um apoio multiprofissional no local de atendimento e a indisponibilidade dos prontuários, que ficam arquivados em meio físico nas UBS, diminuíram a agilidade na resolução de problemas relacionados aos medicamentos (PRM), dificultando a elaboração de intervenções e análise de resultados, pois os farmacêuticos necessitavam entrar em contato com os prescritores em várias intervenções. Em algumas situações, onde não era possível falar com os prescritores, foi feito o envio de carta ao profissional levada pelo próprio paciente durante a realização da próxima consulta, desta forma, isso não impossibilitou a prática do Cuidado Farmacêutico.

O horário de atendimento aos pacientes era restrito, das 07:00 às 11:00 horas, pois a sala disponibilizada não era exclusiva para o atendimento farmacêutico. Além disso, o paciente quando finalizava o atendimento com a equipe de Fisioterapia dificilmente retornava apenas para o atendimento farmacêutico, e muitos destes residiam em cidades vizinhas e dependia de transporte disponibilizado pela prefeitura, o que limitou o atendimento, fazendo com que alguns pacientes desistissem das consultas. O atendimento também foi limitado ao calendário letivo da universidade, uma vez que a Clínica-Escola não realiza atendimentos durante o período de férias acadêmicas.

Os docentes da clínica de Fisioterapia tiveram um papel importante e facilitador, pois permitiram o atendimento farmacêutico e mantiveram um relacionamento agradável e colaborativo durante a oferta do serviço.

CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que a maior parte das pessoas atendidas foram idosos do gênero masculino, que apresentaram como principais problemas de saúde a hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia. Os resultados evidenciaram ainda alta taxa de polifarmácia nos pacientes atendidos, além da existência de PRMs expressivos, especialmente de interações medicamentosas. Entre os pacientes idosos as taxas de polifarmácia, interações medicamentosas e PRMs podem ser minimizadas com a presença dos serviços clínicos do farmacêutico. Paralelamente à oferta dos serviços clínicos farmacêuticos, foi observado a percepção da importância dos serviços clínicos farmacêuticos pelos docentes e discentes da Clínica-Escola de Fisioterapia, uma vez que grande parte dos pacientes atendidos foram encaminhados por esses profissionais. Desta forma, fica claro que a presença de farmacêutico clínico em equipes de saúde

pode contribuir para a resolução de problemas na farmacoterapia que não seriam solucionados por outros profissionais de saúde. Este trabalho demonstra que o farmacêutico pode contribuir significativamente com a reabilitação dos pacientes auxiliando na resolução dos problemas encontrados durante a utilização de medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e o Instituto de Ciências da Motricidade da Universidade Federal de Alfenas.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesses que possam interferir na imparcialidade deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNARDI, E.A.T.; RODRIGUES, R.; TOMPOROSKI, G.G., ANDREZEJEVSKI, V.M.S. Implantação da avaliação farmacêutica da prescrição médica e as ações de Farmácia clínica em um hospital oncológico do sul do Brasil. **Revista Espaço para a Saúde**, v. 15, n. 2, p. 29-36, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº 546, de 7 de abril de 2017. Institui diretrizes curriculares nacionais do curso de graduação em Farmácia. Brasília, 2017. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/19119823/doi-2017-06-16-resolucao-n-546-de-7-de-abril-de-2017-19119722. Acesso em: 05 out 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília, 2011. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf. Acesso em: 13 jul 2022.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Brasília, 2013f. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>. Acesso em: 05 out 2021.

CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília: CFF, 2016. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf. Acesso em: 05 out 2021.

CONSENSO. COMITE DE CONSENSO. Third consensus of Granada on drug related problems (DRP) and negative outcomes associated with medication (NOM). **ARS Pharma**, v. 48, n. 1, p. 5-17, 2007.

Costa, E.A.; Araújo, P.S.; Penaforte, T.R.; Barreto, J. L.; Guerra Junior, A.A.; Acurcio, F.A.; Guibu, I.A.; Alvares, J.; Costa, K.S.; Karnikowski, M.G.O.; Soeiro, O.M.; Leite, S.N. Concepções de assistência farmacêutica na atenção primária à saúde, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. suppl 2, 5s, 2017. Doi: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007107>. Acesso em: 05 out 2021.

DANDOLINI, B.W.; BATISTA, L.DE.B.; SOUZA, L.H.F.DE.; GALATO, D.; PIOVEZAN, A.P. Uso racional de antibióticos: uma experiência para educação em saúde com escolares. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 5, p. 1323-1331, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000500026>.

GERLACK, L.F.; WERLANG, M.C.; BOS, A.J.G. Problemas relacionados ao uso de medicamentos em idosos atendidos em ambulatório multiprofissional de hospital Universitário no Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviço de Saúde**: São Paulo, v. 6, n. 1, p. 13-17, 2015.

Leite, S.N.; Bernardo, N.L.M.C.; Álvares, J.; Guerra Junior, A.A.; Ediná Alves Costa Acurcio, F.A.; Guibu, I.A.; Costa, K.S.; Karnikowski, M.G.O.; Soeiro, O.M.; Soares, L.. Medicine dispensing service in primary health care of SUS. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, n. suppl 2, 11s, 2017. Doi: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051007121>.

LIMA, T.A.M.; FAZAN, E.R.; PEREIRA, L.L.V.; GODOY, M.F. Acompanhamento farmacoterapêutico em idosos. **Arquivo Ciências da Saúde**, v. 23, n. 1, p. 52-57, 2016.

LONGO, D.L. et al. (ed). **Medicina Interna de Harrison**. 18º ed., Porto Alegre: AMGH, 2013.

OBRELI-NETO, P.R. et al. Economic evaluation of a pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: a 36-month randomized controlled clinical trial. **Journal of Managed Care Specialty Pharmacy**,

v. 21, n. 1, p. 66-75, 2015. Doi: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.1.66>. Acesso em: 05 out 2021.

PANÚNCIO-PINTO, M.P.; TRONCON, L.E.DE.A. Avaliação do estudante – aspectos gerais. *Revista da USP, Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 47, n. 3, p. 314-323, 2014. Doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v47i3p314-323>.

RAMANATH, K.V.; NEDUMBALLI, S. Assessment of Medication Related Problems in Geriatric Patients of a Rural Tertiary Care Hospital. *Journal of Young Pharmacists*, v. 4, n. 4, p. 273-278, 2012. Doi: <https://doi.org/10.4103/0975-1483.104372>.

RENZO, L.DI.; CIOCCOLONI, G.; SALIMEI, P.S.; CERAVOLO, I.; LORENZO, A.DE.; GRATTERI, S. Alcoholic Beverage and Meal Choices for the Prevention of Noncommunicable Diseases: A Randomized Nutrigenomic Trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2018, p. 13, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5461436>.

SILVA, A.F.; ABREU, C.R.DE.O.; BARBOSA, E.M.S.; RAPOSO, N.R.B.; CHICOUREL, E.L. Problemas relacionados aos medicamentos em idosos fragilizados da zona da mata mineira, Brasil. *Revista Brasileira de Geriatria e*

Gerontologia, v. 16, n. 4, p. 691-704, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1809-98232013000400004>.

SILVEIRA, E.A.; DALASTRA, L.; PAGOTTO, V. Polypharmacy, chronic diseases and nutritional markers in community-dwelling older. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 17, n. 4, p. 818-829, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1590/1809-45032014000400002>.

VIEIRO, M.M.; PERSEGUINO, M.G.; RASTELLI, V.M.F.; VISMARI, L. Análise do perfil sociodemográfico e de utilização de medicamentos de idosos atendidos em ambulatório universitário. *Revista de Gestão em Sistema de Saúde*, v. 9, n. 3, p. 479-498, 2020. Doi: <https://doi.org/10.5585/rgss.v9i3.14523>.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Medication Without Harm – Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6>. Acesso em: 05 out 2021.

WHO. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2018. Disponível em: https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/. Acesso em: 19 de jun. de 2022.

Natural or synthetic? Classification of common preservatives in food and drug industry by artificial intelligence

Natural ou sintético? Classificação de conservantes farmacêuticos e alimentícios por meio de inteligência artificial

Douglas Vieira Thomaz¹; Uriel Abe Contardi²; Pierre Alexandre dos Santos¹; Renê Oliveira do Couto^{3*}

1. Faculdade de Farmácia (FF), Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

2. Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Cornélio Procópio, Paraná, Brasil.

3. Laboratório de Desenvolvimento Farmacotécnico (LADEF), Campus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO), Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ), Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

***Author to whom correspondence should be addressed:** Renê Oliveira do Couto (<https://orcid.org/0000-0002-3748-3427>)

Laboratório de Desenvolvimento Farmacotécnico (LADEF), Campus Centro-Oeste Dona Lindu (CCO), Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ). Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Bairro Chanadour. ZIP code 35501-296 – Divinópolis (MG), Brasil

Email: rocouto@ufsj.edu.br

Data de Submissão: 14/01/2022; Data do Aceite: 03/08/2022

Citar: THOMAZ et al. Natural or synthetic? Classification of common preservatives in food and drug industry by artificial intelligence. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 4, n. 2, p. 43-61, 2022. DOI: 10.29327/226760.4.2-4

ABSTRACT

Monoaromatic antioxidants are one of the major classes of small druggable molecules whose use is widespread as preservatives in pharmaceutical and foodstuff industry. The differentiation of these compounds according to their source is notably difficult due to their shared structural features. This work showcases how to promote the classification of natural and synthetic monoaromatic antioxidants using multivariate analysis, data mining and machine learning algorithms. Physicochemical and biopharmaceutical molecular descriptors were selected and calculated to render alignment and classification models using principal components analysis, data mining, support-vector machines (linear kernel) and multilayer perceptron. We showcased that physicochemical and biopharmaceutical molecular predictors may be suitable attributes for differentiating natural and synthetic monoaromatic antioxidants, since their outputs from multivariate analysis, data mining and machine learning algorithms generated a reliable and accurate model for prompt classification of natural and synthetic monoaromatic antioxidants. Moreover, all classification models yielded accuracies above 80%. This work therefore sheds light on the use of artificial intelligence in the development of classifiers for pharmaceutical and foodstuff applications.

Key words: Antioxidants; Cheminformatics; Multivariate Analysis; Preservatives, Pharmaceutical

RESUMO

Os antioxidantes monoaromáticos são uma das principais classes de pequenas moléculas farmacológicas cujo uso como conservantes é difundido na indústria farmacêutica e alimentícia. A diferenciação desses compostos de acordo com sua origem é notavelmente difícil devido às suas características estruturais compartilhadas. Este trabalho mostra como promover a classificação de antioxidantes monoaromáticos naturais e sintéticos usando análise multivariada, mineração de dados e algoritmos de aprendizado de máquina. Descritores moleculares físico-químicos e biofarmacêuticos foram selecionados e calculados para renderizar modelos de alinhamento e classificação usando análise de componentes principais, mineração de dados, máquinas de suporte de vetores (kernel linear) e perceptron multicamadas. Mostramos que preditores moleculares físico-químicos e biofarmacêuticos podem ser atributos adequados para diferenciar antioxidantes monoaromáticos naturais e sintéticos, uma vez que seus resultados de análise multivariada, mineração de

dados e algoritmos de aprendizado de máquina geraram um modelo confiável e preciso para classificação imediata de antioxidantes monoaromáticos naturais e sintéticos. Além disso, todos os modelos de classificação apresentaram acurácias acima de 80%. Este trabalho, portanto, lança luz sobre o uso da inteligência artificial no desenvolvimento de classificadores para aplicações farmacêuticas e alimentícias.

Palavras chaves: Antioxidantes; Quimioinformática; Análise multivariada; Conservantes Farmacêuticos

1. INTRODUCTION

The secondary metabolism of plants and other organisms houses a myriad of biologically active compounds with potentially therapeutic applicability (WANG *et al.*, 2020). Although several biochemical pathways are known to foster the expression of secondary metabolites, the shikimic acid pathway is widely considered as the main contributor when the biosynthesis of antioxidants is concerned, especially upon drought stress (SOUZA *et al.*, 2021; YADAV *et al.*, 2021) mainly through phytohormones homeostasis and their signaling networks, which further initiate the biosynthesis of secondary metabolites (SMs). Among these free-radical scavenging metabolic products are monoaromatic phenolic compounds, which are acknowledged to exhibit thermodynamic feasibility to mop up reactive oxygen species, as well as interact with several bodily receptors; thereby promoting anti-inflammatory effects; gastroprotective, neuroprotective as well as anticancer activities (ALVES *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2021; THOMAZ *et al.*, 2018a)

Regarding the building block of monoaromatic antioxidants, the good electron acceptor/donor behavior provided by the resonance allow these molecules to participate in charge-transfer reactions with many other chemical species (THOMAZ *et al.*, 2020). Owing to this feature, many researchers have exploited the phenolic moiety as the backbone of synthetic antioxidant compounds, thereby employing medicinal chemistry strategies such as bioisosterism and latentiation to putatively enhance the antioxidant properties of these additives in

drug, foodstuff and cosmetics (ARRUDA *et al.*, 2020; MOREIRA *et al.*, 2022; NAGARAJAN *et al.*, 2020).

Both natural (MORENO *et al.*, 2019; THOMAZ *et al.*, 2018a) and synthetic (LIU, MABURY, 2020; RESENDE *et al.*, 2021) monoaromatic antioxidant compounds are known to showcase fairly diverse chemical structures, what usually turns the prediction of their biological activities and physicochemical behavior a strenuous task if *in vitro* and *in vivo* tests are considered. In this sense, high-throughput computational analysis of molecular descriptors would allow preliminary evaluation of selected attributes, and better shed light on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of these compounds; as well as their medicinal uses (THORNBURG *et al.*, 2018).

Nonetheless, *in silico* studies of small druggable molecules are becoming ever-more present in chemistry due to the leap of processing power since the transition from analog computers to digital information (AGONI *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020b). Moreover, the availability of machine learning approaches as well as online servers for small molecule-targeted cheminformatic studies such as feature alignment/ pharmacophore/ toxicophore modeling further broadens the appeal of these methods, thereby allowing readily obtainable information concerning their predicted physicochemical features, absorption/ distribution/ metabolism/ excretion/ toxicity (ADMET), as well as classification according to particular attributes (FERREIRA, ANDRICOPULO, 2019).

Considering the application of the processing power of computers into physicochemical investigations, several authors have reported the implementation of semiempirical and *ab initio* quantum chemistry calculations in order to better investigate redox features which are whether/or not involved in antioxidant capacity (ALASADY *et al.*, 2020; KUMAR *et al.*, 2021; LEUNG *et al.*, 2018).

In this sense, the extended Hückel method (EHM) has been used to determine the energies of σ and π molecular orbitals, in order to trace correlations to the thermodynamical feasibility of electron-transfer (CONTARDI *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2017); while other authors made use of more computational power-demanding density-functional theory calculations (AYOUBI-CHIANEH, KASSAEE, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2019).

Nevertheless, the correlation of orbital energies to general physicochemical features such as molecular weight (MW); number of hydrogen bond donors (Dhb) and acceptors (AHb); as well as routable bonds (RB); topological surface area (TSA); partition coefficient (Log P) and water solubility (WS) is not as often explored (HUANG *et al.*, 2020a).

Literature describes that ADMET of small druggable molecules such as monoaromatic antioxidants is heavily determined by their chemical structure. In this sense, the gastrointestinal absorption (GI) and blood-brain barrier permeability (BBB) of natural products change according to their physicochemical features (FERREIRA, ANDRICOPULO, 2019). Nonetheless, many reports on structure-activity relationship for computer-aided drug discovery/design make use of physicochemical parameters as molecular descriptors; henceforth implementing several statistical tools to mine data and uncover patterns which describe the potential biologic activity/features of groups of compounds (LU *et al.*, 2018; USHA *et al.*, 2018).

The implementation of *in silico* classifiers is becoming more common with the advance and availability of open-sourced libraries. The accessibility of these tools allows researchers to develop data separation platforms based on statistical modeling (*e.g.*, multivariate analysis) or non-statistical approaches using artificial intelligence for several applications in science. In fact, it has been reported the development of classifiers based on distinct data processing methods, such as associating principal components (PCA) and/or hierarchical cluster analysis, as well as supervised machine learning tools such as support-vector machines (SVM) to stablish reliable cheminformatic classifiers (SOROKINA, STEINBECK, 2020). Moreover, the pharmacometrics and pharmaceutical properties of natural products such as phenolic antioxidants have been successfully explored and reliably categorized by computational approaches; what further highlights the applicability of this technology (CAPECCHI, REYMOND, 2021; LI *et al.*, 2021; NAGY *et al.*, 2022).

Therefore, owing to the relevance of combining different techniques into the study of the physicochemical behavior and classification of natural and synthetic products of medicinal and/or industrial significance, we hereby report how to perform the cheminformatic classification of natural and synthetic monoaromatic antioxidants by multivariate analysis, data mining and machine learning algorithms. The classification tool developed in this work was based on self-fit of constrained data and is intended to show how natural products can be differentiated by their intrinsic physicochemical and biopharmaceutical features, even though their chemical structures share many similarities.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Molecule selection

Herein, 20 natural monoaromatic antioxidants were selected following products of secondary plant metabolism from the shikimic acid biosynthetic pathway. The selected natural products were: gallic acid (GAc); ellagic acid (EAc); phloroglucinol (PG); benzoic acid (BAc); *p*-hydroxy benzoic acid (*p*-HBAC); gentisic acid (GenAc); 3,4 dihydroxy benzoic acid (3,4 di-HBAC); *p*-amino benzoic acid (*p*-ABAc); salicylic acid (SalAc); vanillic acid (VanAc); syringic acid (SyrAc); phenyl pyruvic acid (PhPAC); *p*-hydroxy phenyl pyruvic acid (*p*-HPhPAC); phenylalanine (PhAl); tyrosine (Tyr); cinnamic acid (CinAc); *p*-hydroxy cinnamic acid (*p*-HCinAc); 3,4 dihydroxy cinnamic acid (3,4 di-HCinAc); ferulic acid (FerAc); and synapinic acid (SynAc).

Moreover, 20 synthetic monoaromatic antioxidants commonly used in foodstuff and cosmetics were selected, namely: methyl paraben (MetPar); ethyl paraben (EtPar); propyl paraben (ProPar); isopropyl paraben (IsoProPar); butyl paraben (ButPar); isobutyl paraben (IsoButPar); heptyl paraben (HepPar); butyl hydroxy toluene (BHT); butylated hydroxy anisole (BHA); *t*-butyl hydroquinone (TBHQ); 2,4,5 tri-hydroxy butyphenone (THBP); *o*-cresol (*o*-Cre); *m*-cresol (*m*-Cre); *p*-cresol (*p*-Cre); chlorocresol (ClCre); 2 phenoxy ethanol (PhEt); pyrogallol (PyrGa); propyl gallate (PropGa); ethoxyquin (EtQuin); and 2,4 dichloro phenoxy acetamide (2,4-DA).

2.2. Data gathering and pretreatment

The information regarding the physicochemical and pharmacokinetic properties of the selected compounds was gathered from PubChem database (KIM *et al.*, 2021), which was used to retrieve the isomeric (when available) or canonical simplified molecular-input line-entry system (SMILES) of each compound. Moreover, PubChem

built-in features were also used to compute MW with PubChem 2.1; Log P with XLogP3 3.0; as well as DHb, AHb, RB and TSA with Cactvs 3.4.6.11. Thereafter, each SMILES was individually inputted into pkCSM database, wherein GI and BBB were also computed (PIRES *et al.*, 2015).

The SMILES-string of each compound was converted to a three-dimensional rendering of their chemical structures and submitted to steric energy minimization procedures, which involved force field approaches from classic molecular mechanics (MM2) and assisted model building and energy refinement (AMBER) toolsets (NETO *et al.*, 2019), which are detailed further in the methods section. All calculations were performed on Chem3D[®] Software and UCSF Chimera software (version 1.13.1) (PETTERSEN *et al.*, 2004). The resulting model (.mol2 extension) underwent editing whereupon charges were assigned using Biovia Discovery Studio[®] software. Manual corrections regarding aromatic bonds were also conducted and all structures were thoroughly reviewed before further experiments.

2.3. Alignment determination and rendering

To calculate the alignment of the compounds to investigate their shared structural features, a pharmacophore-modeling algorithm was used. Therefore, all treated structures were added to a single .mol2 extension file using UCSF Chimera software, and submitted to PharmaGist Webserver (SCHNEIDMAN-DUHOVNY *et al.*, 2008). The work conditions were: 5 output pharmacophores; minimum of 3 features in the predicted model; and the following weightings for contributor modelling: 3.0 for aromatic rings; 1.0 for charge (anion/cation); 1.5 for hydrogen bond (donor/acceptor); and 0.3 for hydrophobic contributors. Thereafter, the calculated models which presented the highest amount of hits (alignments) and highest score were rendered in 3D using Biovia Discovery Studio[®] software.

2.4. EHM and determination of molecular orbital energies

The semiempirical EHM was applied to all molecules aiming to evaluate the energy-gap between orbitals, which can be associated to the thermodynamic feasibility of redox reactions (RODRIGUES *et al.*, 2019). Following a previously described protocol (THOMAZ *et al.*, 2022), the EHM calculations were performed in order to compute the energies of the highest occupied molecular orbitals (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbitals (LUMO).

The energy gap between HOMO and LUMO (ΔE) is inversely proportional to the redox reactivity of molecules, what therefore provides a quantitative insight on the required energy to promote charge transfer in the frontier orbitals. All calculations were conducted *in silico* post steric energy minimization by force field and classic molecular mechanics-based approaches (*i.e.*, MM2 and AMBER). Furthermore, the ΔE ($n_{\text{Orbital}} = 0$) was expressed in eV.

2.5. Energy refinement by MM2 and AMBER

To standardize the handling of cheminformatic data in this work, all molecules underwent energy refinement by MM2 and AMBER. As previously described (THOMAZ *et al.*, 2022), MM2 is a force field-based method which reliably reproduces the geometry of molecules at equilibrium by implementing a large set of continuously refined parameters, which are updated according to data regarding individual atoms and classes of organic compounds (HALGREN, 1992; PONDER, RICHARDS, 1987) a subject to which little attention has been given to date. We first show that the commonly used Lennard-Jones and Exp-6 potentials fail to account for the high quality rare-gas data but that a relatively simple distance-buffered potential (Buf-14-7, eq 10). This approach was selected to preliminarily minimize the steric energy of the compounds herein investigated and was accompanied by the application of AMBER. The minimum root-mean

square gradient herein used to optimize the structures was of 0.010.

2.6. Statistical modeling

In this work, multivariate statistics in the form of PCA was performed (JOLLIFFE, CADIMA, 2016). This approach was selected to minimize dimensions basing on variance/correlation matrix, and to segregate observational variables based on their shared features. The two first components of the PCA were extracted and graphically represented as a biplot of the loadings and scores, with eigenvectors also represented therewithin. Moreover, a data mining approach was also used in the form of a feature selection algorithm employing MW; Log P; DHb; AHb; RB; TSA; WS; GI and BBB as continuous predictive variables, while ΔE was selected as a continuous dependent variable.

The results were expressed as importance table containing the f and p-values of the mined data. The f-value was herein used to indicate which variable impacted the most on the model and was calculated by the ratio of the variation between the dataset means and within the datasets. Furthermore, statistically significant difference was attributed to $p < 0.05$, and the calculations were carried out in Statistica® 12 software (StatSoft, Oklahoma, USA).

2.7. Machine learning algorithm

2.7.1. Support-Vector Machine (SVM)

The supervised machine learning model SVM was herein used to provide classification of the full dataset (CERVANTES *et al.*, 2020). This method consists of a non-probabilistic binary linear classifier which uses hyperplanes for multidimensional analysis. In this sense, the datasets associated to each attribute are scattered into the hyperplane and selected kernel-vectors are used to replace every dot product to better segregate/classify data. The kernel function herein selected was linear, being the code written in python language. The training set

was randomly selected from the train dataset which encompassed 70% of all data, and the validation was carried out in the remaining 30% data.

Regarding SVM hyperparameters, the random state for the kernel implementation was of 0, and the random state of the selected test group was screened between 0 to 3. The final selected random state was the one which presented better response in the confusion matrix. This was performed to reduce the intrinsic bias associated to random selection in the small dataset herein used. The accuracy of the model, standard deviation and the confusion matrix were calculated and rendered in python. The following libraries were used in this work: sklearn; matplotlib and numpy, while plotly was used in graphics rendering.

Two SVM works were carried out in this work. The first considered as inputs all attributes, namely: MW; Log P; DHb; AHb; RB; TSA; WS; GI; BBB, and ΔE ; being the outputs the main classes: natural and synthetic monoaromatic antioxidants. The second SVM work considered the dimension-reduced first two PC from the PCA model encompassing all data. This was performed to evaluate if the dimension-reduction promoted by the PCA would putatively improve the accuracy of the model. Results were presented as accuracy and standard deviation values, as well as confusion matrixes.

2.7.2. Multilayer Perceptron (MLP)

The MLP approach was herein used to allow data classification from inputted attributes (TANG *et al.*, 2016). MLP is a feedforward artificial neural network which uses backpropagation-based supervised machine learning, thereby allowing the use of layers of nodes (*i.e.*, input, hidden and output layers) whereupon non-linear activation functions are assigned (NAGY *et al.*, 2022). The work conditions for MLP implementation were alpha of 1e-05; automatic batch size; beta1 of 0.9; beta2 of 0.999; epsilon of 1e-08, sizes of hidden layers of (5,2); constant

learning rate and beginning at 0.001. Moreover, the total number of iterations was of 500; the momentum was set to 0.9; the power was set to $t = 0.5$; random state set to 1 and validation fraction to 0.1. Furthermore, the training set encompassed 70% of all data, and the validation was carried out in the remaining 30% data. The following libraries were used in this work: sklearn; matplotlib and numpy, while plotly was used in graphics rendering.

Two MLP works were carried out in this work. The first considered as inputs all attributes, namely: MW; Log P; DHb; AHb; RB; TSA; WS; GI; BBB, and ΔE ; being the outputs the main classes: natural and synthetic monoaromatic antioxidants. The second MLP work considered the dimension-reduced first two PC from the PCA model encompassing all data. This was performed to evaluate if the dimension-reduction promoted by the PCA would putatively improve the accuracy of the model. Results were presented as accuracy and standard deviation values, as well as confusion matrixes.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Alignment modeling and data preparation for multivariate analysis

The first step in this study comprised the collection and treatment of data for the alignment investigation and multivariate analysis. Therefore, the collected datasets were segregated into two major groups, each containing 20 molecules; thereby resulting in 40 molecules in total.

The first dataset corresponded to monoaromatic antioxidants of natural origin, while the second dataset encompassed the synthetic antioxidants. Each dataset was composed of two files: *i.* the MM2 and AMBER-treated .mol2 extension file containing all chemical structures (which was submitted to PharmaGist webserver); and *ii.* the numeric data containing the SMILES-ID, selected molecular descriptors and corresponding ΔE of each compound.

The highest scoring alignment models for each dataset are presented in Figure 1, while the physicochemical/ pharmacokinetic data is presented in Table 1.

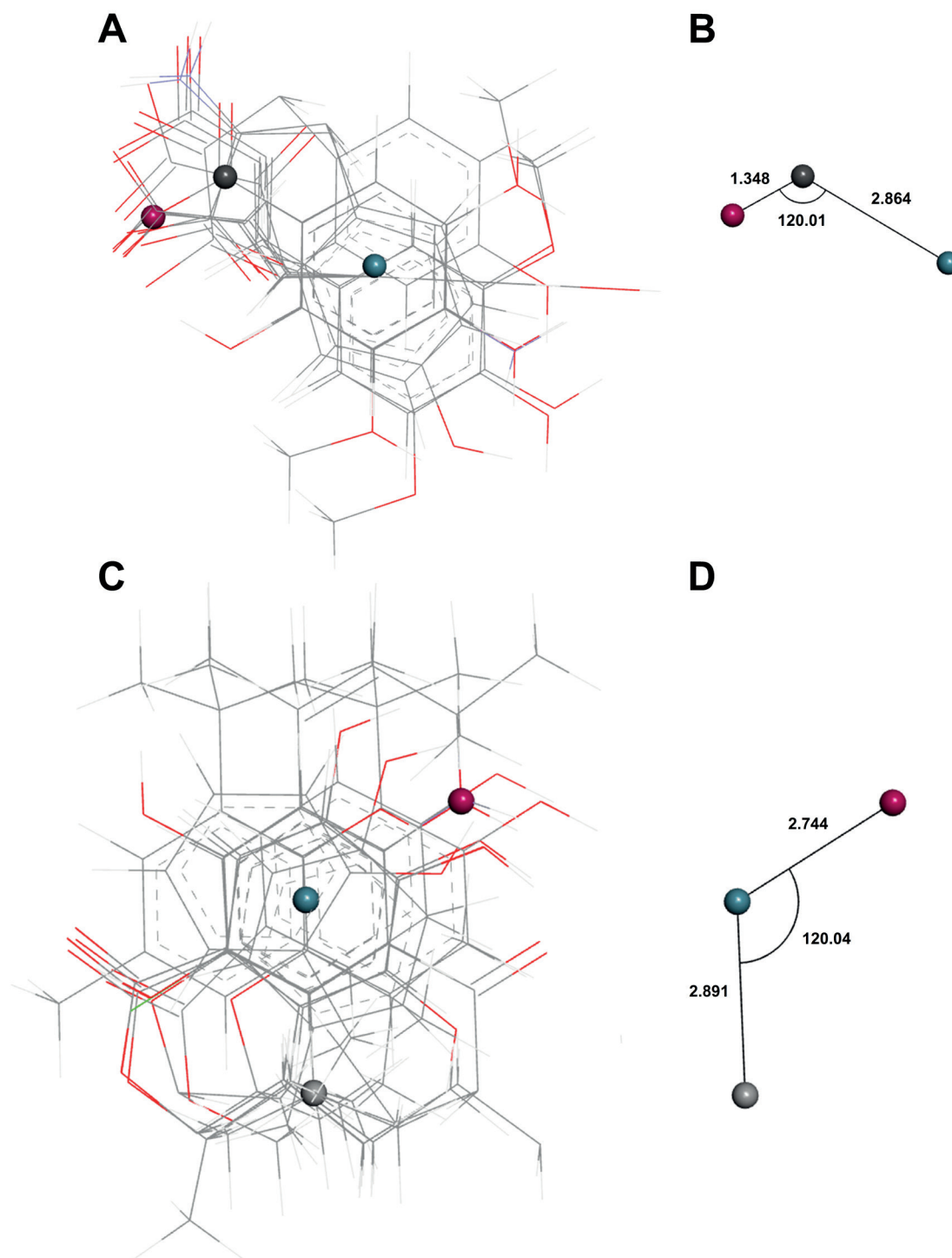


Figure 1. Frontal view of the highest scoring alignment model of natural (A) monoaromatic phenolic antioxidants and their respective distances in Å (B), 18 of the 20 inputted molecules showcased hit (score: 22.000). Frontal view of the highest scoring alignment model of synthetic monoaromatic antioxidants (C) and their respective distances in Å (D), 17 of the 20 inputted molecules showcased hit (score: 20.365). Aromatic contributors in cyan, hydrogen bond contributors in red, positive charge contributors in black and grey.

Table 1. Abbreviation, SMILES-ID, physicochemical and pharmacokinetic data of the natural and synthetic monoaromatic antioxidants herein investigated.

Name	MW*	Log P*	DHb*	AHb*	RB*	TSA*	WS*	GI#	BBB#	$\Delta E\ddagger$
GAc	170.12	0.7	4	5	1	98	-2.56	43.374	-1.102	-8.016
EAc	302.19	1.1	4	8	0	134	-3.181	86.684	-1.272	-6.827
PG	126.11	0.2	3	3	0	60.7	-1.408	83.549	-0.466	-14.874
Bac	122.12	1.9	1	2	1	37.3	-1.738	100	-0.22	-8.713
<i>p</i> -HBAc	138.12	1.6	2	3	1	57.5	-1.877	83.961	-0.334	-9.461
GenAc	154.12	1.6	3	4	1	77.8	-2.009	80.078	-0.697	-8.010
3,4 di-HBAc	154.12	1.1	3	4	1	77.8	-2.069	71.174	-0.683	-8.447
<i>p</i> -ABAc	197.14	0.8	2	3	1	63.3	-1.907	81.966	-0.389	-8.988
SalAc	138.12	2.3	2	3	1	57.5	-1.808	83.887	-0.334	-8.733
VanAc	168.15	1.4	2	4	2	66.8	-1.838	78.152	-0.38	-8.318
SyrAc	198.17	1	2	5	3	76	-2.223	73.076	-0.191	-8.069
PhPAc	164.16	1.3	1	3	3	54.4	-2.016	80.367	-0.173	-4.348
<i>p</i> -HPhPAc	180.16	0.9	2	4	3	74.6	-1.902	75.043	0.019	-4.358
PhAl	165.19	-1.5	2	3	3	63.3	-2.89	76.21	-0.271	-10.608
Tyr	181.19	-2.3	3	4	3	83.6	-2.89	73.014	-0.698	-10.653
CinAc	148.16	2.1	1	2	2	37.3	-2.608	94.833	0.446	-6.958
<i>p</i> -HCinAc	164.16	1.5	2	3	2	57.5	-2.378	93.378	-0.225	-7.161
3,4 di-HCinAc	180.16	1.2	3	4	2	77.8	-2.33	69.407	-0.647	-6.170
FerAc	194.18	1.5	2	4	3	66.8	-2.817	93.685	-0.239	-6.116
SynAc	224.21	1.5	2	5	4	76	-2.869	93.064	-0.247	-5.847
MetPar	152.15	2	1	3	2	46.5	-1.881	89.457	-0.222	-9.001
EtPar	166.17	2.5	1	3	3	46.5	-2.098	93.728	0.352	-8.912
ProPar	180.2	3	1	3	4	46.5	-2.409	93.328	0.303	-8.873
IsoProPar	180.2	2.8	1	3	3	46.5	-2.501	94.581	0.273	-8.870
ButPar	194.23	3.6	1	3	5	46.5	-2.735	92.708	0.288	-8.859
IsoButPar	194.23	3.4	1	3	4	46.5	-2.785	93.564	0.267	-8.851
HepPar	236.31	4.8	2	3	8	46.5	-3.934	92.856	-0.504	-8.848
BHT	220.35	5.3	1	1	2	20.2	-4.834	91.904	0.434	-12.88
BHA	180.24	3.2	1	2	2	29.5	-2.774	92.762	0.361	-11.841
TBHQ	166.22	2.8	2	2	1	40.5	-1.682	91.427	0.388	-11.912
THBP	196.20	1.9	3	4	3	77.8	-2.096	92.812	-0.868	-7.358
<i>o</i> -Cre	108.14	2	1	1	0	20.2	-0.961	93.067	0.348	-13.256
<i>m</i> -Cre	108.14	2	1	1	0	20.2	-0.961	93.067	0.348	-13.435
<i>p</i> -Cre	108.14	1.9	1	1	0	20.2	-0.961	93.067	0.348	-12.837
ClCre	142.58	3.1	1	1	0	20.2	-1.539	91.406	0.289	-11.250
PhEt	138.16	1.2	1	2	3	29.5	-0.742	85.558	-0.125	-12.729
PyrGa	126.11	0.5	3	3	0	60.7	-1.408	83.549	-0.441	-12.997
PropGa	212.20	1.8	3	5	4	87	-2.113	92.439	-1.132	-7.779

Name	MW*	Log P*	DHb*	AHb*	RB*	TSA*	WS*	GI#	BBB#	ΔE†
EtQuin	217.31	3.1	1	2	2	21.3	-3.365	92.118	0.403	-9.527
2,4-DA	220.05	2.2	1	2	3	52.3	-2.131	91.855	-0.04	-11.186

* MW was computed by PubChem 2.1 and is expressed in g mol^{-1} ; Log P was computed by XLogP3 3.0; DHb/AHb/ RB and TSA (in Å^2) were computed by Cactvs 3.4.6.11; # Data retrieved from PKCSM, WS is expressed in numeric Log mol l^{-1} ; GI is expressed in %; BBB is expressed in numeric Log BB. † ΔE in eV = (HOMO-LUMO) energy values, which were obtained by EHM. Data from synthetic monoaromatic phenolic antioxidants.

The alignment calculation evidenced that 18 of the 20 inputted molecules of the monoaromatic antioxidants of natural origin superimposed in a high-scored model (*i.e.*, 22.000); while 17 of the 20 inputted synthetic antioxidants superimposed in a high-scored model (*i.e.*, 20.365). Moreover, the main contributors in each model were negatively charged (hydrogen bond donors), positively charged and aromatic; being the angle between them of $\approx 120^\circ$ in both models.

As can be seen in Table 1, the SMILES-ID of each compound was particular and singular to each of them, which is an expected finding since this string describes their chemical structure. Regarding the physicochemical and pharmacokinetic features, MW ranged from $108.14 \text{ g mol}^{-1}$ to $302.19 \text{ g mol}^{-1}$; Log P ranged from 0.2 to 5.3; DHb ranged from a single donor to 4 donors; AHb ranged from a single acceptor to 8 acceptors; RB ranged from no routable bond to 8 routable; TSA ranged from 20.2 Å^2 to 134 Å^2 ; WS ranged from $-4.834 \text{ Log mol l}^{-1}$ to $-0.742 \text{ Log mol l}^{-1}$; GI ranged from 43.374% to 100%; BBB ranged from -1.102 Log BB to 0.446 Log BB ; and ΔE ranged from -14.874 eV to -4.348 eV .

Monoaromatic phenolic antioxidants are known to exhibit antioxidant behavior due to their thermodynamic feasibility to undergo oxidation (ALVES *et al.*, 2020) it was evaluated the phenolic content, redox behavior and antioxidant capacity of several selected teas and tisanes from Brazilian market. The samples were classified as simple (single herb, thereby donating one proton and one electron to stabilize free radicals/reactive oxygen species (THOMAZ *et al.*, 2018b). This process is

favored by the electron donor-acceptor properties of aromatic compounds, as well as to the influence of the hydroxyl group, which acts as a ring activator by increasing the electron density of the aryl moiety (THOMAZ *et al.*, 2020). In this sense, the presence of aromatic and negatively charged contributor in the modeling is an expected finding.

Moreover, when taking into account that the highly electronegative oxygen in the hydroxyl promotes a permanent dipole on the molecule due to its inductive effect on adjacent carbon atoms; the presence of a positively-charged contributor is also an expected finding (CONTARDI *et al.*, 2020). This same effect may also be promoted by the aromatic ring on atoms directly bounded to it, what also explains the different positions of the positively charged contributors in both models.

3.2. Multivariate analysis

To correlate the information of all datasets, PCA was performed. Therefore, all physicochemical/ pharmacokinetic descriptors were inputted as variables, while the names of the molecules were selected as observational labels for the scoring plot of the model. PCA was performed in three separate experiments, namely: *i.* a simultaneous calculation encompassing all datasets (*i.e.*, natural and synthetic monoaromatic antioxidants); *ii.* a calculation encompassing the dataset of the natural monoaromatic antioxidants; and *iii.* a calculation encompassing the dataset of the synthetic monoaromatic antioxidants. Results are presented as PCA biplots and correlation matrixes in Figure 2 and Table 2, respectively.

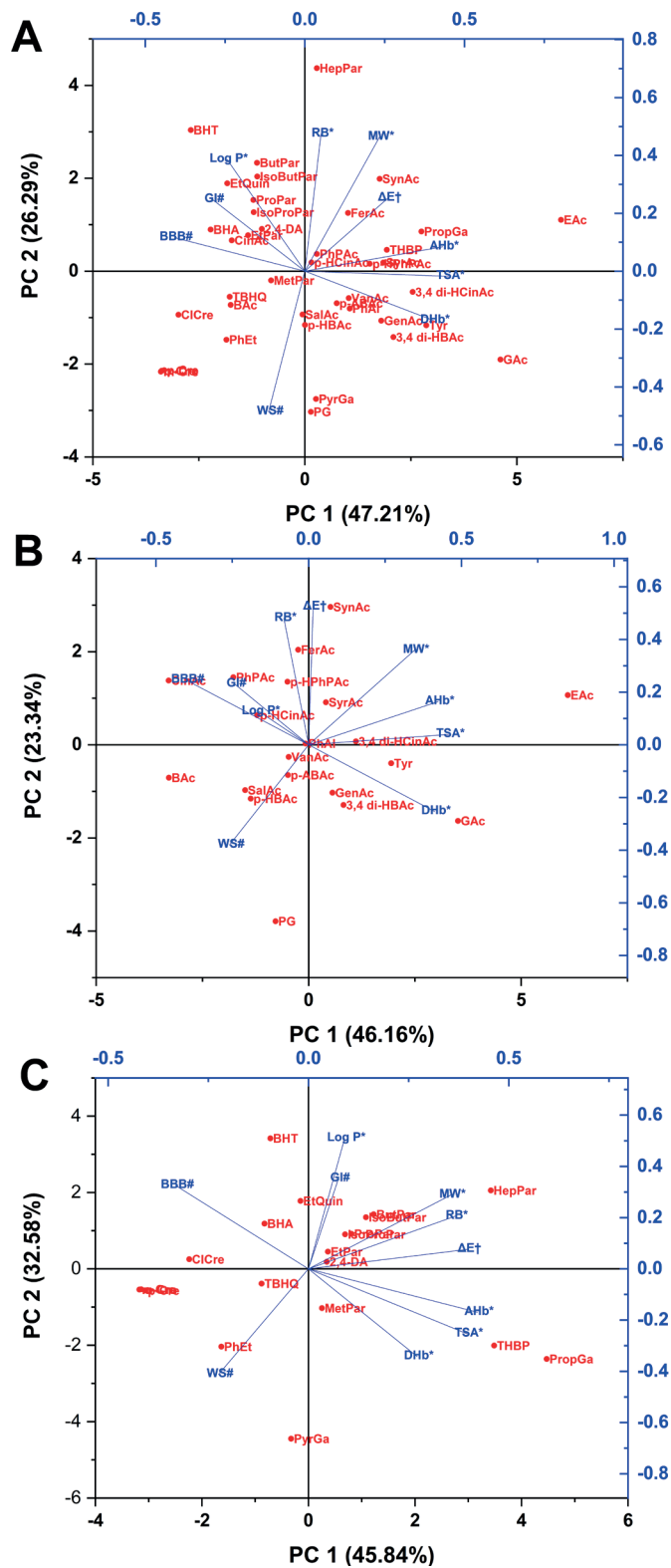


Figure 2. PCA biplot of all datasets (A), biplot of the data from monoaromatic antioxidants of natural origin (B), and the dataset from synthetic monoaromatic antioxidants (C).

Table 2. Correlation matrix of the physicochemical and pharmacokinetic data of all monoaromatic antioxidants herein investigated.

All	MW*	Log P*	DHb*	AHb*	RB*	TSA*	WS#	GI#	BBB#	ΔE†
MW*	1	0.20243	0.25879	0.5914	0.50299	0.492	-0.74114	0.02451	-0.29748	0.43338
Log P*	0.20243	1	-0.52278	-0.39306	0.28059	-0.53005	-0.32953	0.55336	0.50845	-0.07532
DHb*	0.25879	-0.52278	1	0.75165	-0.16963	0.85873	-0.07455	-0.62228	-0.88467	0.22596
AHb*	0.5914	-0.39306	0.75165	1	0.17115	0.95441	-0.25031	-0.43676	-0.77227	0.61332
RB*	0.50299	0.28059	-0.16963	0.17115	1	0.05424	-0.51258	0.15959	0.01233	0.38741
TSA*	0.492	-0.53005	0.85873	0.95441	0.05424	1	-0.17502	-0.55081	-0.85905	0.54922
WS#	-0.74114	-0.32953	-0.07455	-0.25031	-0.51258	-0.17502	1	-0.01996	0.04517	-0.28821
GI#	0.02451	0.55336	-0.62228	-0.43676	0.15959	-0.55081	-0.01996	1	0.53522	-0.19288
BBB#	-0.29748	0.50845	-0.88467	-0.77227	0.01233	-0.85905	0.04517	0.53522	1	-0.3422
ΔE†	0.43338	-0.07532	0.22596	0.61332	0.38741	0.54922	-0.28821	-0.19288	-0.3422	1
Natural	MW*	Log P*	DHb*	AHb*	RB*	TSA*	WS#	GI#	BBB#	ΔE†
MW*	1	-0.10235	0.4062	0.86428	0.14173	0.78392	-0.67687	-0.01275	-0.4235	0.38805
Log P*	-0.10235	1	-0.32196	-0.09398	-0.23839	-0.25898	0.34356	0.38227	0.26103	0.46238
DHb*	0.4062	-0.32196	1	0.70005	-0.43383	0.84985	-0.27926	-0.60195	-0.89815	-0.24695
AHb*	0.86428	-0.09398	0.70005	1	-0.05604	0.95166	-0.52922	-0.3017	-0.68746	0.23743
RB*	0.14173	-0.23839	-0.43383	-0.05604	1	-0.17233	-0.39302	0.05558	0.48795	0.46517
TSA*	0.78392	-0.25898	0.84985	0.95166	-0.17233	1	-0.50946	-0.46501	-0.82208	0.1169
WS#	-0.67687	0.34356	-0.27926	-0.52922	-0.39302	-0.50946	1	0.02778	0.23792	-0.28361
GI#	-0.01275	0.38227	-0.60195	-0.3017	0.05558	-0.46501	0.02778	1	0.52094	0.06748
BBB#	-0.4235	0.26103	-0.89815	-0.68746	0.48795	-0.82208	0.23792	0.52094	1	0.19322
ΔE†	0.38805	0.46238	-0.24695	0.23743	0.46517	0.1169	-0.28361	0.06748	0.19322	1
Synthetic	MW*	Log P*	DHb*	AHb*	RB*	TSA*	WS#	GI#	BBB#	ΔE†
MW*	1	0.62218	0.15997	0.46637	0.74797	0.40126	-0.83629	0.30785	-0.26216	0.61716
Log P*	0.62218	1	-0.32514	-0.15972	0.47976	-0.2802	-0.85383	0.52293	0.34485	0.1939
DHb*	0.15997	-0.32514	1	0.62452	0.11644	0.75567	0.04788	-0.31543	-0.82394	0.25397
AHb*	0.46637	-0.15972	0.62452	1	0.59867	0.92973	-0.15977	0.00177	-0.73272	0.81796
RB*	0.74797	0.47976	0.11644	0.59867	1	0.45198	-0.56768	0.25641	-0.35638	0.69041
TSA*	0.40126	-0.2802	0.75567	0.92973	0.45198	1	-0.04144	-0.0725	-0.81561	0.6699
WS#	-0.83629	-0.85383	0.04788	-0.15977	-0.56768	-0.04144	1	-0.32652	-0.05267	-0.36704
GI#	0.30785	0.52293	-0.31543	0.00177	0.25641	-0.0725	-0.32652	1	0.29895	0.3942
BBB#	-0.26216	0.34485	-0.82394	-0.73272	-0.35638	-0.81561	-0.05267	0.29895	1	-0.43452
ΔE†	0.61716	0.1939	0.25397	0.81796	0.69041	0.6699	-0.36704	0.3942	-0.43452	1

* MW was computed by PubChem 2.1 and is expressed in g mol⁻¹; Log P was computed by XLogP3 3.0; DHb/AHb/ RB and TSA (in Å²) were computed by Cactvs 3.4.6.11; # Data retrieved from PkCSM, WS is expressed in numeric Log mol l⁻¹; GI is expressed in %; BBB is expressed in numeric Log BB. † ΔE in eV = (HOMO-LUMO) energy values, which were obtained by EHM. Data from synthetic monoaromatic phenolic antioxidants. **Bold values represent the most representative correlations.**

Results showed that the first two PCs in the calculations encompassing all data accounted for 73.5% of all variances; while the first two PCs of the calculations encompassing the datasets of natural and synthetic monoaromatic antioxidants accounted for 69.5% and 78.42%, respectively.

Concerning the PCA encompassing all datasets, Figure 2.A depicted that the descriptive eigenvectors representing Log P, GI and BBB were displaced in the II quadrant of the biplot; while those of RB, MW, ΔE and AHb were displaced in the I quadrant. Moreover, the eigenvectors of TSA and DHb were in the IV quadrant of the biplot, while WS eigenvector was located in the III quadrant. The displacement and convergence of these eigenvectors could also be noted in the correlation matrix (Table 2). Furthermore, although there was no absolute clustering of the scores in the biplot; some grouping could be suggested such as the phenylpropanoids in the I quadrant, the parabens in the II quadrant, the cresols in the III quadrant, and the short-chained phenols in the IV quadrant.

Regarding the PCA encompassing the antioxidants of natural origin, Figure 2.B, presented that the descriptive eigenvectors representing Log P, GI and BBB were also displaced in the II quadrant of the biplot, though their convergence was bigger than what seen in Figure 2.A, and RB eigenvector is now in this quadrant. The eigenvectors representing MW, ΔE and AHb were again displaced in the I quadrant, however the TSA eigenvector is now in this quadrant. Moreover, the eigenvector of DHb was in the IV quadrant of the biplot; while WS eigenvector was in the III quadrant, as in Figure 2.A. The displacement and convergence of these eigenvectors was also suggested in the correlation matrix (Table 2). Furthermore, some grouping of short-chained phenols on the III and IV quadrants could be suggested.

The PCA encompassing the antioxidants of synthetic nature presented the highest amount of accounted variance by the first two PCs, what is presented in the correlation matrix (Table 2). The eigenvectors also were differently displaced from what was seen in Figures 2.A and B, being that Log P and GI eigenvectors are now in the I quadrant, while AHb eigenvector is in the IV quadrant (Figure 2.C). Moreover, some grouping could be suggested for parabens in the I quadrant and for cresols in the III quadrant.

When taking into account that a higher partition coefficient value (*i.e.*, Log P) indicates the propension of chemicals to solubilize in less-polar media, considering an interface between two immiscible solvents (polar and less-polar) at equilibrium, it can be suggested that the convergence between Log P, GI and BBB eigenvectors is in agreement with the literature (THOMPSON *et al.*, 2012). This interpretation is since the penetration of compounds through the tissues of the GI tract and endothelial epithelium is favored by less-polar compounds (*i.e.*, greater Log P). Moreover, the very lipophilic nature of the outer-phospholipidic bilayer of both enteral and endothelial cells also suggest that small lipophilic compounds are more feasible to permeate through them, what is nonetheless widely reported (CHARALABIDIS *et al.*, 2019; MATSUMURA *et al.*, 2020).

Considering that all compounds shared a monoaromatic core, the increase of their MW also suggested higher structural complexity. In this sense, the increase in RB is an expected finding, as the increase of the atom count of non-aromatic substituents would increase the amount of frontally-overlapped orbitals (σ bonds); which are known to exhibit rotativity (KRAPP *et al.*, 2006) Pauli repulsion ΔE_{Pauli} and attractive orbital interactions ΔE_{orb} . The energy terms are compared with the orbital overlaps at different interatomic distances. The quasiclassical electrostatic interactions between two

electrons occupying 1s, 2s, 2p (σ). Moreover, owing to the fact that hydroxyl moieties are good donors and acceptors of hydrogen bonds (NETO *et al.*, 2019), some degree of correlation between their respective eigenvectors is expected; what was nonetheless hinted by the PCA and the correlation matrix.

3.3. Application of the feature selection algorithm

After multivariate analysis, all datasets were submitted to a feature selection data mining algorithm. Therefore, MW; Log P; DHb; AHb; RB; TSA; WS; GI and BBB were inputted as continuous predictive variables, while ΔE was selected as a continuous dependent variable. The results are presented in Table 3.

Table 3. Feature selection of the continuous predictors for the dependent variable ΔE † according to the data mining model. The predictors were ranked according to their F and p values.

Predictor	F-value	p-value
WS#	6.377698	0.000068
AHb*	5.836442	0.000539
MW*	3.401675	0.007892
RB*	3.028577	0.022904
TSA*	2.865562	0.019340
DHb*	1.908551	0.145647
Log P*	1.862857	0.102604
GI#	1.477862	0.222744
BBB#	1.415533	0.229178

* MW was computed by PubChem 2.1 and is expressed in g mol⁻¹; Log P was computed by XLogP3 3.0; DHb/AHb/ RB and TSA (in Å²) were computed by Cactvs 3.4.6.11; # Data retrieved from PKCSM, WS is expressed in numeric Log mol l⁻¹; GI is expressed in %; BBB is expressed in numeric Log BB. † ΔE in eV = (HOMO-LUMO) energy values, which were obtained by EHM. Data from synthetic monoaromatic phenolic antioxidants.

Results presented that the feature selection data mining algorithm favored WS, AHb, MW, RB and TSA as the main contributors to the model; being that all of them presented statistically significant difference

and importance (Table 3). On the other hand, DHb; Log P; GI and BBB did not present statistically significant difference.

Considering that aryl-bound moieties containing highly electronegative atoms enhance the reactivity of the compound, and thereby turns it more susceptible to undergo redox reactions (CONTARDI *et al.*, 2020); the significant contribution of WS and AHb is an expected trend. This can be justified by the fact that the permanent dipole promoted by electronegative atoms such as oxygen leads to a higher feasibility of hydration (what is opposed by Log P as well as lipophilicity-based parameters such as GI and BBB) (BANERJEE *et al.*, 1980).

3.4. Machine learning algorithms

3.4.1. SVM and MLP results

The SVM employing linear kernel function used in this work aimed to establish a classifier model of all datasets; thereby allowing the separation of the natural and synthetic monoaromatic antioxidants according to their imputed features. Therefore, two main approaches were conducted: *i.* a linear-kernel SVM calculation was implemented on all dataset, and *ii.* a linear-kernel SVM calculation was implemented with the dataset provided by the first two PCs (*i.e.*, the ones which explained the highest amount of cumulative variance in the model).

Although the use of the first two PCs would be counter-intuitive due to the data loss of the dimension reduction provided by the PCA, it must be considered that PCA is a common tool in hierarchical clustering analysis and *in tandem* with classification approaches. Furthermore, the MLP implementation in this work was intended to evaluate if the use of an artificial neural network would provide improvement of the classification in comparison to the SVM non-probabilistic binary linear classifier. Therefore, two main MLP works were conducted akin to SVM, namely: *i.* a MLP calculation using all dataset, and *ii.* a MLP calculation using the dataset provided by the first two PCs (*i.e.*, the ones which explained the highest amount of cumulative variance in the model). Results are presented in Figure 3.

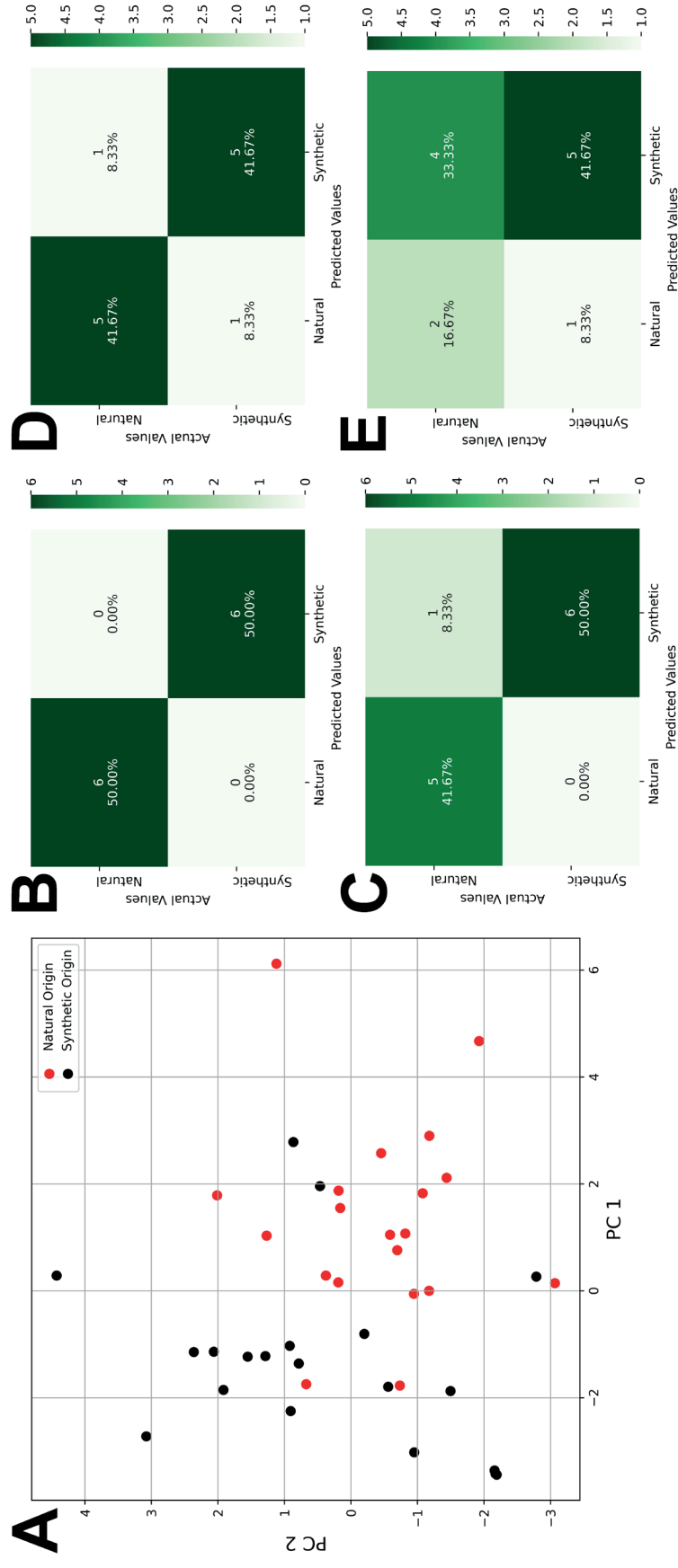


Figure 3. PCA score plot of all datasets with classification of the inputs as natural or synthetic monoaromatic antioxidants (**A**). Confusion matrix of the SVM linear kernel algorithm- results employing all attributes of the complete dataset (**B**). Confusion matrix of the SVM linear kernel algorithm- results employing the first two PCs of the PCA using all dataset as inputs (**C**). Confusion matrix of the MLP algorithm- results employing all attributes of the complete dataset (**D**). Confusion matrix of the MLP algorithm- results employing the first two PCs of the PCA using all dataset as inputs (**E**).

The PCA scoring plot allowed the partial differentiation of the scattered data, what is nonetheless a remarkable finding (Figure 3.A). The SVM accuracy and standard deviation results for both models were 85 % and 20 %; although their responses differed as presented in the confusion matrix (Figure 3.B and C). Moreover, MLP yielded 80% accuracy and 18.71% standard deviation in both works, although the confusion matrix exhibited different responses according to the imputed data (Figure 3. D and E).

The PCA scoring plot (Figure 3.A) also suggested that the information therewithin contained in the datasets could be classified, although some overlap could be noticed. In this sense, the application of SVM linear kernel-vectors and MLP would most likely allow the segregation of the datasets upon calculations using PC1 and PC2 as inputs. However, the overall results (*i.e.*, accuracy and standard deviation) were the same upon SVM and MLP using all attributes and PC1/PC2 as inputs, what is a remarkable finding. Although PCA is a statistical dimension-reduction method, this effect seemingly didn't impact the accuracy and standard deviation of both SVM and MLP models.

Regarding SVM, the confusion matrixes presented difference, since the one using all datasets exhibited 50% of hits regarding true positives; no false positive regarding natural monoaromatic antioxidants; no false positives regarding synthetic monoaromatic antioxidants, and 50% true positives regarding synthetic antioxidants. On the other hand, the confusion matrix containing the first two PCs as inputs presented 41.67 % of hits regarding true positives; 8.33% of false positive regarding natural monoaromatic antioxidants; no false positives regarding synthetic monoaromatic antioxidants, and 50% true positives regarding synthetic antioxidants.

Concerning MLP, the confusion matrixes presented that the one using all datasets exhibited 41.67% of

hits regarding true positives; 8.33% of false positive regarding natural monoaromatic antioxidants; 8.33% of false positives regarding synthetic monoaromatic antioxidants, and 41.67% true positives regarding synthetic antioxidants. On the other hand, the confusion matrix containing the first two PCs as inputs presented 16.67 % of hits regarding true positives; 33.33% of false positive regarding natural monoaromatic antioxidants; 8.33% of false positives regarding synthetic monoaromatic antioxidants, and 41.67% true positives regarding synthetic antioxidants.

In this sense, it can be suggested that both SVM and MLP approaches presented similar accuracies and standard deviations; although the dimension reduction promoted by the PCA seemingly impaired the adequate classification of the compounds in natural and synthetic. Therefore, the best results were obtained by imputing all attributes in the SVM calculations, while MLP calculations with all attributes yielded the second-best results. This is an important finding to refine the application of machine learning classifiers based on physicochemical and biopharmaceutical descriptors of small molecules, as the adequate selection of the tool is critical for potential applications in discrimination analysis, such as the classification of food and drug preservatives according to their sourcing that was herein described.

Even though our results are promising, this investigation was intended as a proof-of-concept, and more studies are to be performed to further shed light on the use of mathematical and machine learning classifiers to evaluate the similarities and distinctions between datasets composed by the biopharmaceutical and physicochemical descriptors of food and drug preservatives from natural and synthetic nature.

The limitations of this work are: i) the reduced number of substances evaluated; ii) the absence of experimental data regarding their antioxidant

activity; and iii) many properties that were considered are predicted values. Thus, we investigated a predictive model based on a mixture of empirical and predicted data, which increases bias.

4. CONCLUSIONS

This work showcased how to classify natural and synthetic monoaromatic antioxidants by means of multivariate analysis, data mining and machine learning algorithms. Altogether the data showcased that the alignment model suggested similarity between the major aromatic, negative and positively charged contributors. Moreover, the physicochemical and biopharmaceutical molecular descriptors remarkably correlated with each other, thereby allowing reliable and prompt classification of natural and synthetic monoaromatic antioxidants. Furthermore, we hope that this work sheds light on the use of artificial intelligence techniques to develop classification tools for natural products in scientific and industrial applications.

5. ACKNOWLEDGMENTS

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001

6. CONFLICTS OF INTEREST

None.

7. REFERENCES

AGONI, C.; OLOTU, F.A.; RAMHARACK, P.; SOLIMAN, M.E. Druggability and drug-likeness concepts in drug design: are biomodelling and predictive tools having their say? **Journal of Molecular Modeling**, v. 26, n. 120, p. 1-11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00894-020-04385-6>

ALASADY, S.A.; MUHAMAD, Y.H.; AHMED, R.S. Theoretical and thermodynamics studies of complexes formation between natural flavonoids and Hg (II) ion. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 11, n. 12, p. 2393–2404, 2020. DOI: <https://doi.org/10.31838/srp.2020.12.362>

ALVES, C.B. RODRIGUES, E.S.B.; THOMAZ, D.V.; AGUIAR

FILHO, A.M.; GIL, E.S.; COUTO, R.O. Correlation of polyphenol content and antioxidant capacity of selected teas and tisanes from Brazilian market. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 23, e2020036, p. 1-15, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-6723.03620>

ARRUDA, E.L.; JAPIASSU, K.B.; SOUZA, P.L.M.; ARAÚJO, K.C.F.; THOMAZ, D.V.; CORTEZ, A.P.; GARCIA, L.F.; VALADARES, M.C.; GIL, E.S.; OLIVEIRA, V. Zidovudine glycosylation by filamentous fungi leads to a better redox stability and improved cytotoxicity in B16F10 murine melanoma cells. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 14, p. 1688-1694, 2020. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871520620666200424112504>

AYOUBI-CHIANEH, M.; KASSAEI, M.Z. Novel silylphenol antioxidants by density functional theory. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 67, n. 11, p. 1986–1991, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jccs.202000131>

BANERJEE, S.; YALKOWSKY, S.H.; VALVANI, S.C. Water solubility and octanol/water partition coefficients of organics. limitations of the solubility-partition coefficient Correlation. **Environmental Science and Technology**, v. 14, n. 10, p. 1227–1229, 1980. DOI: <https://doi.org/10.1021/es60170a013>

CAPECCHI, A.; REYMOND, J.L. Classifying natural products from plants, fungi or bacteria using the COCONUT database and machine learning. **Journal of Cheminformatics**, v. 13, n. 82, p. 1-11, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00559-3>

CERVANTES, J.; GARCIA-LAMONT, F.; RODRÍGUEZ-MAZAHUA, L.; LOPEZ, A. A comprehensive survey on support vector machine classification: Applications, challenges and trends. **Neurocomputing**, v. 408, p. 189-215, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2019.10.118>

CHARALABIDIS, A.; SFOUNI, M.; BERGSTRÖM, C.; MACHERAS, P. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 566, p. 264–281, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.041>

CONTARDI, U.A.; MORIKAWA, M.; THOMAZ, D.V. Redox behavior of central-acting opioid tramadol and its possible role in oxidative stress. **Medical Sciences Forum**, v. 2, n. 1, p. 1-7, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/CAHD2020-08557>

FERREIRA, L.L.G.; ANDRICOPULO, A.D. ADMET modeling approaches in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 5, p. 1157–1165, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.015>

HALGREN, T. A. Representation of van der Waals (vdW) interactions in molecular mechanics force fields: Potential form, combination rules, and vdW parameters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, n. 20, p. 7827–7843, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja00046a032>

HUANG, C.; ZHOU, Y.; YANG, J.; CUI, Q.; LI, Y. A new metric quantifying chemical and biological property of small molecule metabolites and drugs. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, n. 594800, p. 1-9, 2020a. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.5948>

HUANG, C.; YANG, J.; CUI, Q. A simple and efficient metric quantifying druggable property of chemical small molecules. **bioRxiv**, p. 2020.07.13.199752, 2020b. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.199752>

JOLLIFFE, I.T.; CADIMA, J. Principal component analysis: a review and recent developments. **Philosophical Transactions of the Royal Society A - Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 374, n. 2065, p. 20150202, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>.

KIM, S.; CHEN, J.; CHENG, T.; GINDULYTE, A.; HE, J.; HE, S.; LI, Q.; SHOEMAKER, B.A.; THIESSEN, P.A.; YU, B.; ZASLAVSKY, L.; ZHANG, J.; BOLTON, E.E. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. **Nucleic acids research**, v. 49, n. D1, p. D1388–D1395, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>

KRAPP, A.; BICKELHAUPT, F.M.; FRENKING, G. Orbital overlap and chemical bonding. **Chemistry - A European Journal**, v. 12, n. 36, p. 9196–9216, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.200600564>

KUMAR, N.; GUSAIN, A.; KUMAR, J.; SINGHA, R.; HOTA, P.K. Anti-oxidation properties of 2-substituted furan derivatives: A mechanistic study. **Journal of Luminescence**, v. 230, p. 117725, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2020.117725>

LEUNG, R.; VENUS, C.; ZENG, T.; TSOPMO, A. Structure-function relationships of hydroxyl radical scavenging and chromium-VI reducing cysteine-tripeptides derived from rye secalin. **Food Chemistry**, v. 254, p. 165–169, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.190>

LI, S.; YU, Y.; BIAN, X.; YAO, L.; LI, M.; LOU, Y.R.; YUAN, J.; LIN, H.; LIU, L.; HAN, B.; XIANG, X. Prediction of oral hepatotoxic dose of natural products derived from traditional Chinese medicines based on SVM classifier and PBPK modeling. **Archives of Toxicology**, v. 95, n. 5, p. 1683-1701, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03023-1>

LIU, R.; MABURY, S.A. Synthetic phenolic antioxidants: A review of environmental occurrence, fate, human exposure, and toxicity. **Environmental Science and Technology**, v. 54, n. 19, p. 11706–11719, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c05077>

LU, W.; ZHANG, R.; JIANG, H.; ZHANG, H.; LUO, C. Computer-aided drug design in epigenetics. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, n. 57, p. 1–23, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.0005>

MATSUMURA, N.; HAYASHI, S.; AKIYAMA, Y.; ONO, A.; FUNAKI, S.; TAMURA, N.; KIMOTO, T.; JIKO, M.; HARUNA, Y.; SARASHINA, A.; ISHIDA, M.; NISHIYAMA, K.; FUSHIMI, M.; KOJIMA, Y.; YONEDA, K.; NAKANISHI, M.; KIM, S.; FUJITA, T.; SUGANO, K. Prediction characteristics of oral absorption simulation software evaluated using structurally diverse low-solubility drugs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 3, p. 1403–1416, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.12.009>

MOREIRA, L.K.S. SILVA, R.R.; SILVA, D.M.; MENDES, M.A.S.; BRITO, A.F.; CARVALHO, F.S.; SANZ, G.; RODRIGUES, M.F.; SILVA, A.C.G.; THOMAZ, D.V.; OLIVEIRA, V.; VAZ, B.G.; LIÃO, L.M.; VALADARES, M.C.; GIL, E.S.; COSTA, E.A.; NOËL, F.; MENEGATTI, R. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of new phenylpiperazine derivative LQFM005 and its hydroxylated metabolite in mice. **Behavioural Brain Research**, v. 417, p. 113582, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113582>

MORENO, E.K.G.; THOMAZ, D.V.; MACHADO, F.B.; LEITE, K.C.S.; RODRIGUES, E.S.B.; FERNANDES, M.A.; CARVALHO, M.F.; OLIVEIRA, M.T.; CAETANO, M.P.; PEIXOTO, C.E.C.; ISECKE, B.G.; GIL, E.S.; ISAAC MACÊDO, Y.L. Antioxidant study and electroanalytical investigation of selected herbal samples used in folk medicine. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 14, n. 1, p. 838–847, 2019. DOI: <https://doi.org/10.20964/2019.01.82>

NAGARAJAN, S.; NAGARAJAN, R.; KUMAR, J.; SALEMME, A.; TOGNA, A.R.; SASO, L.; BRUNO, F. Antioxidant activity of synthetic polymers of phenolic compounds. **Polymers**, v. 12, n. 8, p. 1–27, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym12081646>

NAGY, B.; GALATA, D.L.; FARKAS, A.; NAGY, Z.K. Application of Artificial Neural Networks in the Process Analytical Technology of Pharmaceutical Manufacturing—a Review. **The AAPS Journal**, v. 24, n. 74, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-022-00706-0>

NETO, L.F.L. BARRUFFINI, A.C.C.; THOMAZ, D.V.; MACHADO, F.B.; MACEDO, I.Y.L. *In silico* investigation of possible caffeine interactions with common inflammation-related targets. **Journal of Applied Biology and Biotechnology**, v. 7, n. 5, p. 31-34, 2019. DOI: <https://doi.org/10.7324/JABB.2019.70505>

OLIVEIRA, L.A.R.; SILVA, A.C.G.; THOMAZ, D.V.; BRANDÃO, F.; CONCEIÇÃO, E.C.; VALADARES, M.C.; BARA, M.T.F.; SILVEIRA, D. The potential of vouacapanes from *Pterodon emarginatus* Vogel against COVID-19 cytokine storm. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, 2021. DOI: <https://doi.org/10.34172/apb.2023.016>

OLIVEIRA, T.L.S.; Leite, K.C.S.; Macêdo, I.Y.L.; Morais, S.R.; Costa, E.A.; Paula, J.R.; Gil, E.S. Electrochemical behavior and antioxidant activity of hibalactone. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 12, n. 9, p. 7956–7964, 2017. DOI: <https://doi.org/10.20964/2017.09.54>

PETTERSEN, E.F.; GODDARD, T.D.; HUANG, C.C.; COUCH, G.S.; GREENBLATT, D.M.; MENG, E.C.; FERRIN, T.E. UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 13, p. 1605-1612, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>

PIRES, D.E.V.; BLUNDELL, T.L.; ASCHER, D.B. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 4066–4072, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>

PONDER, J.W.; RICHARDS, F.M. An efficient newton-like method for molecular mechanics energy minimization of large molecules. **Journal of Computational Chemistry**, v. 8, n. 7, p. 1016-1024, 1987. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.540080710>

RESENDE, D.D.F.; ALVES, G.C.S.; COUTO, R.O.; SANCHES, C.; CHEQUER, F.M.D. Can parabens be added to cosmetics without posing a risk to human health? A systematic review of its toxic effects. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 42, n. e706, p. 1–18, 2021. DOI: <https://doi.org/10.4322/2179-443X.0706>

RODRIGUES, E.S.B.; MACÊDO, I.Y.L.; LIMA, L.L.S.; THOMAZ, D.V.; CUNHA, C.E.P.; OLIVEIRA, M.T.; BALLAMINUT, N.; ALECRIM, M.F.; CARVALHO, M.F.; ISECKE, B.G.; LEITE, K.C.S.; MACHADO, F.B.; GUIMARÃES, F.F.; MENEGATTI, R.; SOMERSET, V.; GIL, E.S. Electrochemical characterization of central action tricyclic drugs by voltammetric techniques and density functional theory calculations. **Pharmaceuticals**, v. 12, n. 3, p. 116, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph12030116>

SCHNEIDMAN-DUHOVNY, D.; DROR, O.; INBAR, Y.; NUSSINOV, R.; WOLFSON, H.J. PharmaGist: a webserver for ligand-based pharmacophore detection. **Nucleic Acids Research**, v. 36, Web Server issue W223–W228, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkn187>

SOROKINA, M.; STEINBECK, C. Review on natural products databases: where to find data in 2020. **Journal of Cheminformatics**, v. 12, n. 20, p. 1- 51, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00424-9>

SOUZA, M.J.M.F.; THOMAZ, D.V.; KLOPPEL, L.L.; CARNEIRO, L.A.; ROCHA, M.C.; AGUIAR, D.V.A.; VAZ, B.G.; SOUSA, C.M.; SANTOS, P.A. Influence of organo-mineral supplementation on the production of secondary metabolites in in vitro-germinated *Bromelia balansae* Mez. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e411101118052, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.18052>

TANG, J.; DENG, C.; HUANG, G.B. Extreme learning machine for multilayer perceptron. **IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems**, v. 27, p. 809-821, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1109/TNNLS.2015.2424995>

THOMAZ, D.V.; PEIXOTO, L.F.; OLIVEIRA, T.S.; FAJEMIROYE, J.O.; NERI, H.F.S.; XAVIER, C.H.; COSTA, E.A.; SANTOS, F.C.AL.; GIL, E.S.; GHEDINI, P.C. Antioxidant and neuroprotective properties of *Eugenia dysenterica* leaves. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, n. 3250908, p. 1–9, 2018a. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/3250908>

THOMAZ, D.V.; COUTO, R.O.; ROBERTH, A.O.; OLIVEIRA, L.A.R.; LEITE, K.C.S.; BARA, M.T.F.; GHEDINI, P.C.; BOZINIS, M.C.V.; LOBÓN, G.S.; GIL, E.S. Assessment of Noni (*Morinda citrifolia* L.) product authenticity by solid state voltammetry. **International Journal of Electrochemical Science**, v. 13, n. 9, p. 8983–8994, 2018b. DOI: <https://doi.org/10.20964/2018.09.390>

THOMAZ, D.V.; OLIVEIRA, M.G.; RODRIGUES, E.S.B.; SILVA, V.B.; SANTOS, P.A. Physicochemical investigation of psoralen binding to double stranded dna through electroanalytical and cheminformatic approaches. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 6, p. 108, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph13060108>

THOMAZ, D.V.; COUTO, R.O.; GOLDONI, R.; MALITESTA, C.; MAZZOTTA, E.; TARTAGLIA, G.M. Redox profiling of selected apulian red wines in a single minute. **Antioxidants**, v. 11, n. 5, p. 859, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11050859>

THOMPSON, M.D.; BEARD, D.A.; WU, F. Use of partition coefficients in flow-limited physiologically-based pharmacokinetic modeling. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 39, p. 313–327, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10928-012-9252-6>

THORNBURG, C.C.; BRITT, J.R.; EVANS, J.R.; AKEE, R.K.; WHITT, J.A.; TRINH, S.K.; HARRIS, M.J.; THOMPSON, J.R.; EWING, T.L.; SHIPLEY, S.M.; GROTHAUS, P.G.; NEWMAN, D.J.; SCHNEIDER, J.P.; GRKOVIC, T.; O'KEEFE, B.R. NCI

program for natural product discovery: A publicly-accessible library of natural product fractions for high-throughput screening. **ACS Chemical Biology**, v. 13, n. 9, p. 2484–2497, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00389>

USHA, T.; SHANMUGARAJAN, D.; GOYAL, A.K.; KUMAR, C.S.; MIDDHA, S.K. Recent updates on computer-aided drug discovery: Time for a paradigm shift. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 30, p. 3296–3307, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026618666180101163651>

WANG, Z.; LI, S.; GE, S.; LIN, S. Review of distribution, extraction methods, and health benefits of bound phenolics in food plants. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 11, p. 3330–3343, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b06574>

YADAV, B.; JOGAWAT, A.; RAHMAN, M.S.; NARAYAN, O.P. Secondary metabolites in the drought stress tolerance of crop plants: A review. **Gene Reports**, v. 23, n. 101040, p. 1-14, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101040>



Rua Rodrigues Caldas, 493 – Santo Agostinho
Belo Horizonte/MG | CEP: 30190-120

www.crfmg.org.br
