



**CENTRO UNIVERSITÁRIO RITTER DOS REIS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E BEM-ESTAR
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA
DIEIVISSON SANTOS**

**ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DA DECREÍNA CONTRA
trichophyton rubrum e *candida albicans***

Porto alegre
2022

CENTRO UNIVERSITÁRIO RITTER DOS REIS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E BEM-ESTAR
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA
DIEIVISSON SANTOS

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DA DECREÍNA CONTRA
trichophyton rubrum e candida albicans

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Centro Universitário Ritter dos Reis como parte das exigências para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientador: : Prof^a. Dra. Priscilla Maciel
Quatrin.

Porto Alegre
2022

AGRADECIMENTOS.

Agradeço primeiramente a meu Orixá, por me permitir chegar até aqui, e concluir este projeto de pesquisa, agradeço a minha mãe, por ser esta pessoa tão incansável, eu te amo!, ao meu irmão por sempre segurar minha mão quando eu precisei, ao meu companheiro por me dar suporte nos momentos que pensei em desistir, a todos que torceram pelo meu sucesso.

Agradeço também a minha orientadora Dra. Priscilla Maciel Quatrin, por todo o empenho, e dedicação para comigo e com o meu projeto, você foi o ALFA, para que eu pudesse realizar esta pesquisa, agradeço a todos os mestres que com maestria foram capazes de me passar o seu conhecimento.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Atividade antifúngica da decreína contra *trichophyton rubrum*.....11

Tabela 2 - atividade antifúngica da decreína contra *candida albicans*12

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas

RS Rio Grande do Sul 3

RPMI Roswell Park Memorial institute

MOPS ÁCIDO 3-[N-Morfilino] propanosulfônico

CLSI Clinical and Laboratory Standards Institute

PDA Potato Dextrose Ágar

CIM Concentração Inibitória Mínima

SUMÁRIO

1. ARTIGO CIENTÍFICO.....	7
1.1 RESUMO	7
1.2 INTRODUÇÃO	9
1.3 MÉTODOS	11
1.4 RESULTADOS	12
1.5 DISCUSSÃO	13
1.6 REFERÊNCIAS	16
ANEXO 1: NORMAS CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH, ANTIGA REVISTA HCPA	19

1. Artigo original.

ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DA DECREÍNA CONTRA *trichophyton rubrum* e *candida albicans*

ANTIFUNGAL ACTIVITY OF DECREIN AGAINST *candida albicans* and *trichophyton rubrum*

Dieivisson da Silva dos Santos¹ Priscila Maciel Quatrin²

¹ Discente do curso de Biomedicina, Centro Universitário Ritter dos Reis, (UNIRITTER). Dieivisson.biomed@gmail.com

² Professora da faculdade de ciências da saúde e bem-estar, Centro Universitário Ritter dos Reis (Uniritter). Porto alegre. Priscilla.quatrin@ulife.com.br

1.1 RESUMO

INTRODUÇÃO: A Decreína é um fármaco comercial que age inibindo o crescimento dos principais fungos causadores de onicomicose, possui em sua composição a Triclorocarbana, Alkil Dimetil Carboxilamina, Palmitato de trietanolamina e Solução hidroalcolica. O objetivo do estudo foi demonstrar a ação deste fármaco contra *Trichophyton rubrum* e *Candida albicans*, que estão entre os principais fungos causadores de onicomicose.

MÉTODOS: A ação da decreína foi avaliada através do teste de susceptibilidade aos antifúngicos padronizado pelo CLSI para fungos filamentosos e leveduriformes. O ciclopirox e o fluconazol também foram analisados em paralelo. O ensaio foi realizado em triplicata.

RESULTADOS: A ação da decreína foi avaliada contra 3 isolados clínicos de *Trychophyton rubrum* e *Candida albicans*, através do método de micro diluição em caldo. A atividade antifúngica da decreína contra os isolados de *T. rubrum* foi observada no poço 5 e poço 6. Já a atividade contra os isolados de *C. albicans* foi observada no poço 8, 6 e 5. Como a decreína não descreve a sua concentração do produto, não foi possível obter o real valor de CIM.

CONCLUSÃO: O presente estudo foi capaz de avaliar a ação da decreína contra os fungos *Trichophyton rubrum* e *Candida albicans*, apresentando resultados satisfatórios na avaliação da concentração inibitória, quando comparado aos outros antifúngicos utilizados.

SUMMARY

INTRODUCTION: Decreina is a commercial drug that acts by inhibiting the growth of the main fungi that cause onychomycosis. The aim of the study was to demonstrate the action of this drug against *Trichophyton* analyzed in parallel. The assay was performed in triplicate. *rubrum* and *Candida albicans*, which are among the main fungi causing onychomycosis.

METHODS: The action of decreina was evaluated using the CLSI standardized antifungal susceptibility test for filamentous and yeast-like fungi. Ciclopirox and fluconazole were also analyzed in parallel. The assay was performed in triplicate.

RESULTS: The action of decreina was evaluated against 3 clinical isolates of *Trychophyton rubrum* and *Candida albicans*, using the broth microdilution method. The antifungal activity of decreina against *Trychophyton rubrum* isolates was observed in wells 5 and 6. The activity against *Candida albicans* isolates was observed in wells 8, 6 and 5. As decreine does not describe its concentration of the product, it was not possible to obtain the real value of CIM.

CONCLUSION: The present study was able to evaluate the action of decreina against the fungi *Trychophyton rubrum* and *Candida albicans*, presenting satisfactory results in the evaluation of the inhibitory concentration, when compared to the other antifungal compounds or drougs.

1.2 INTRODUÇÃO:

A onicomicose é a onicopatía mais frequente, representando de entra a 40% de todas as onicopatías. Cerca de 10% da população mundial é afetada por onicomicose, a grande maioria dos acometidos são idosos, já que as unhas apresentam alterações na sua estrutura com o passar dos anos, ficando mais frágeis, facilitando assim a entrada de patógenos. Os fatores de higiene também podem influenciar, assim como circulação periférica deficiente, diabetes, trauma ungueal repetido, exposição mais prolongada ao patógeno fúngico, incapacidade de cortar as unhas dos pés pela limitação física e crescimento mais lento das unhas. ¹

É uma doença negligenciada, e com muitos obstáculos no seu tratamento, por ser uma patologia silenciosa, o diagnóstico é mais lento, influenciando assim no tratamento. A importância de novas opções terapêuticas se faz presente para auxiliar no combate a estas patologias de difícil e longo tratamento.

Os dermatófitos são um grupo de fungos capazes de invadir a derme onde há queratina, esta que é a camada mais superficial da pele. Outras regiões que também possuem queratina, como unhas e cabelos também podem ser afetadas. ²

É uma patologia que pode ser transmitida entre indivíduos, facilmente encontrado em saunas, banheiros, piscina, praia, objetos contaminados e calçados. A manifestação clínica é a longo prazo, visto que o crescimento das unhas como dos cabelos é lento, o que causa dificuldade para visualizar a ação do patógeno.³ No local de ação da dermatofitose, a presença de pelos é nula durante o processo infeccioso, nos pés tem tendência escamativa, na região intradigital pode apresentar bolhas com vermelhidão, nas unhas pode apresenta fragilidade, ficar quebradiça, por vezes delamina e esfarela, sob as unhas apresenta crescimento de ceratose ungueal, apresentando também o descolamento ungueal.⁴ Locais úmidos, escuros e de má higiene, são fatores facilitadores do seu crescimento.

De um modo geral, o controle de infecções fúngicas depende inicialmente da resposta imune do hospedeiro, pode também haver evasão do patógeno da resposta imunológica, o que leva a necessidade de utilizar fármacos antifúngicos. O tratamento é longo e oneroso, que envolve a formulação de fármacos pertencentes à classe dos azóis e das alilaminas, por exemplo, tendo como os principais exemplos a terbinafina, o itraconazol e o fluconazol. O Ciclopirox tópico também é uma opção terapêutica, sendo utilizado nesse

estudo de forma paralela à Decréina. A combinação de tratamento entre fármacos orais e tópicos tem se tornado comum, na tentativa de aumentar a resposta terapêutica.⁵

Um dos principais gêneros fúngicos da classe dos dermatófitos que causa a onicomicose é o *Trichophyton*, em especial o *T. rubrum*, este tem capacidade de supressão e invasão do sistema imunológico do hospedeiro, tipo de fungo caracterizado por invadir o estrato córneo e outras regiões queratinizadas, onde progridem secretando enzimas e deteriorando a queratina.⁶ *Candida albicans* é atualmente a levedura mais patogênica no homem, esta que possui o dimorfismo, que é a capacidade alterar sua morfologia dependendo da temperatura e do ph , pode se apresentar como blastoconídeos, ou com pseudo-hifas e micélios verdadeiros, um dos métodos de diagnósticos , e o mais utilizado é o PCR.⁷

O diagnóstico da onicomicose é realizado através do exame micológico direto e cultural, ambos possuem características específicas no exame, o cultural apresenta maior sensibilidade, mas quando utilizados juntos, apresentam maior exatidão na hora de liberar o resultado, um exame deste tipo quando bem realizado é fundamental para auxiliar no diagnóstico e tratamento clínico a ser seguido .⁸

Foi encontrado no mercado comercial um fármaco com potencial atividade antifúngica, que tem apresentado excelentes resultados no tratamento das onicomicoses, a decreína, que apresenta em sua composição triclorocarbana, alquil dimetil carboxilamina, palmitato de trietanolamina, s olução hidroalcóolica. Esse fármaco ainda não foi alvo de estudos científicos, sendo este o primeiro capaz de demonstrar a eficácia através dos testes realizados em comparativo com outros antifúngicos comerciais, o fluconazol e o ciclopirox.

1.3 MÉTODOS:

Este estudo foi realizado em parceria com o Laboratório de Pesquisa em Micologia Aplicada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (LPMA/UFRGS), com a intenção de analisar a inibição de crescimento fúngico quando em contato com a decreína, através do teste de microdiluição em caldo. Os isolados analisados foram *T. rubrum* TRU 45, TRU ATCC, TRU 47 e *C. albicans* CAMT01, CAMT02, CAMT05.

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) da decreína foi definida pelo método de microdiluição em caldo, de acordo com os protocolos e M38-A2 (fungos filamentosos) e M27-A3 (fungos leveduriformes) com modificações, ambos padronizados pelo CLSI⁹. Os inóculos fúngicos foram preparados em solução salina estéril 0,85%, posteriormente ajustados em espectrofotômetro (GT7220, Global Trade Technology) no comprimento de onda de 530 nm.

A suspensão final do inóculo contendo os conídios de fungos filamentosos foi obtida após diluições 1:50 em meio RPMI, para obtenção do inóculo teste duas vezes mais concentrado, sendo preparados a partir de culturas cultivadas em ágar batata dextrose (PDA) a 32 °C durante sete dias. Esta concentração é diluída 1:1 quando inoculada nos poços, resultando em um inóculo final. As microplacas foram incubadas a 32 °C por quatro dias (48h) e leitura da CIM foi realizada visualmente. Utilizamos também O ciclopirox nos testes para comparação, este é um antifúngico de amplo espectro, que possui atividade antiinflamatória e antibacteriana. O seu perfil antimicrobiano inclui quase todos os dermatófitos, leveduras, e bolores, deste forma é mais amplo do que a maioria dos antimicóticos.¹⁰

A suspensão final de levedura foi obtida após diluições 1:50 e 1:20, sendo a última realizada em meio RPMI para obtenção do inóculo teste duas vezes mais concentrado (1×10^3 a 5×10^3 UFC/mL), sendo preparados a partir de culturas cultivadas em ágar sabouraud dextrose (SDA) a 35 °C. Esta concentração foi diluída 1:1 quando inoculada nos poços, resultando em um inóculo final ($0,5 \times 10^3$ a $2,5 \times 10^3$). As microplacas foram incubadas a 35 °C por dois dias (96 h) e a leitura da CIM foi realizada visualmente. Utilizamos como comparativo o Fluconazol, é indicado para o tratamento de grande variedade de infecções fúngicas, exerce atividade sobre várias espécies de fungos causadores de micoses profundas e mucocutaneas¹¹

Todos os ensaios foram realizados em meio RPMI 1640, contendo Lglutamina (sem bicarbonato de sódio), tamponado a pH 7,0 com MOPS 0,165 mol/L, em triplicata. Em

paralelo foram realizados o controle de esterilidade (controle negativo) e o controle positivo para viabilidade de células fúngicas .¹²

1.4 RESULTADOS:

Após análise dos resultados, observamos que a Decreína apresenta um potencial antifúngico contra fungos dermatófitos do gênero *Trychophyton rubrum* pois foram observados os seguintes resultados:

Inibição do TRU 45 e TRU 47 até o poço 5, do TRU ATCC até o poço 6.

Em paralelo também foi analisada a ação do ciclopirox contra os isolados de *Trychophyton rubrum* que revelou uma CIM de 3,9 µg/mL contra os três isolados.

Tabela 1: atividade antifúngica da decreína contra T.rubrum

ISOLADO	DECREÍNA	CICLOPIROX
TRU 45	POÇO 5	3,9 µg/mL
TRU 47	POÇO 6	3,9 µg/mL
TRU ATCC	POÇO 5	3,9 µg/mL

Após a análise dos resultados, observamos que a decreína apresenta um potencial antifúngico contra fungos leveduriformes do Gênero *candida albicans*, pois foram observados os seguintes resultados:

Inibição do CAMT01 até o poço 8, CAMT02 até o poço 6, e CAMT05 até o poço 5.

Em paralelo também foi analisada a ação do Fluconazol contra os isolados de *candida albicans*, que revelou a CIM de 1,9 µg/mL contra os três isolados.

TABELA 2: atividade antifúngica da decreína contra *candida albicans*,

FUNGO	DECREÍNA	FUCONAZOL
CAMT01	POÇO 8	1,9 µg/mL
CAMT02	POÇO 6	1,9 µg/mL
CAMT05	POÇO 5	1,9 µg/mL

1.5 DISCUSSÃO:

Grande parte da população sofre de onicomicose causada por algum tipo de fungo, sendo dermatófito, filamentoso ou leveduriforme, as onicomicoses podem ser divididas em até 5 subtipos diferentes, (vale ressaltar que o indivíduo pode desenvolver mais de um subtipo), onicomicose subungueal distal lateral, este é o tipo mais comum na onicomicose subungueal, onde a invasão começa no hiponiquio e vai progredindo até envolver o leito ungueal distal, onicomicose superficial branca, onde a superfície superior da placa ungueal é afetada pelo fungo, pode apresentar pontos ou manchas brancas, Onicomicose subungueal proximal, se desenvolve quando o fungo atinge a superfície inferior da prega proximal, inicialmente na proximidade das cutículas, endonix onicomicose onde há infecção somente na placa ungueal, não atingindo o leito ungueal, Onicomicose distrófica total, quando há a destruição de toda a parede ungueal ¹³. Frente este mal, surge a Decreína com seu poder de reestruturação ungueal e inibição fúngica, que tem como proposta final a prevenção e o tratamento das micoses de unhas, em um curto espaço de tempo, entre 2 e 3 semanas de uso.¹⁴ E tem sido frequente o seu uso em consultórios de dermatologistas e podologistas espalhados pelo Brasil,

Este fármaco possui em sua composição o alquil dimetil (Cloreto de benzalcônio), que pode interferir com os mecanismos enzimáticos das bactérias, suas atividades antibacterianas se devem a sua reatividade química, os efeitos tóxicos se devem a ação química sobre os agentes celulares, que impedem o extravasamento dos componentes celulares através do citoplasma, para o exterior da célula, impedindo também a entrada de nutrientes para o interior dela. É um agente bacteriostático e seu uso deve ser restringido a desinfecção e antissepsia.¹⁵ Outro componente da decreína que tem ação antimicrobiana, é o triclosan, análogo de triclorocarban, que cria uma espécie de filme na estrutura celular, este que é capaz de inibir o crescimento de bactérias gram-positivas e gram-negativas.¹⁶

Nosso estudo revelou a eficiência da decreína quanto ao seu potencial antifúngico, quando em contato com isolados do fungo dermatófito *T. rubrum*, bem como isolados de fungos leveduriformes de *C. albicans*. Em relação à eficácia do composto frente aos dois gêneros fúngicos, os resultados foram similares, apresentando inibição no 5° e 6° poços de diluição para o *T. rubrum*, e 5° e 6° poços para *C. albicans*, com exceção de um isolado de

C. albicans (CAMT01) que demonstrou inibição no 8º poço. Nesse sentido, pode-se dizer que CAMT01 possui um perfil maior de sensibilidade, pois uma menor concentração da decréina foi capaz de inibir esse isolado.

Tanto o ciclopirox quanto o fluconazol, avaliados neste estudo frente isolados de *T. rubrum* e *C. albicans*, respectivamente, apresentaram baixas CIMs, corroborando com outros estudos publicados¹⁷

Vale ressaltar que mesmo com uma potente ação do fluconazol contra leveduras, este não é indicado para o tratamento de onicomicose, em função da baixa concentração que chega nas unhas, sendo mais indicado o ciclopirox¹⁸

H. Coelho (2004), testou a ação do fluconazol em contato com *T. rubrum*, que apresentou atividade elevada. O resultado obtido através do teste utilizando ciclopirox apresentou resultados semelhantes a outros já publicados, evidenciando a ação do fármaco contra o fungo dermatófito.¹⁹

Diversos tipos de tratamentos para onicomicose, estão disponíveis no mercado, são divididos em tratamentos tópicos e orais, ambos tem longa duração.

Vale ressaltar que nos orais, a ingestão do medicamento, por um grande período de tempo, pode acarretar em disfunção hepática²⁰. Os tratamentos normalmente são interrompidos pelo indivíduo que se julga curado, em um curto espaço de tempo, este se torna difícil pela duração e falta de conhecimento da população, o que justifica a necessidade de inserir no mercado, um tratamento eficaz, realizado a curto prazo²¹, desta forma, um estudo pioneiro, em relação a decréina é de grande importância, visto que esta apresenta resultados satisfatórios quando posta em contato com fungos filamentosos e leveduriformes, e que até o momento não possui nenhum estudo científico publicado nos bancos de dados nacionais e internacionais, sendo este o primeiro estudo. a decifrar os efeitos da decréina.

Baseado no estudo realizado, concomitante a revisão literária, pode-se entender que a ação da decréina vem dos agentes antimicrobianos cloreto de benzalcônio e triclosan. Ambos associados apresentam inibição no crescimento, e proteção celular, o que que o agente infeccioso ultrapasse a barreira de proteção, uma vez que o triclosan não permite que o agente já instado na camada celular cresça, enquanto o cloreto de benzalcônio cria uma barreira que impede uma nova invasão, não permitindo que o agente infeccioso afete a célula em tratamento. A decréina possui também outras formulações para uso tópico, óleo de massagem com finalidade de estimulação a circulação sanguínea, pomada intense indicado para prevenção e tratamento das fissuras plantares e hiperqueratose, e a decréina

gotas, que assim como a spray possui indicação para o tratamento de micoses de unhas de mãos e pés²².

Desta forma se entende que se faz extremamente necessário a discussão e informação a população, sobre este fármaco, que apresenta ação rápida, quando relacionado a outros tratamentos, que se entendem até 6 meses, quando este necessita de 2 a 3 semanas de uso, facilitando a adesão, visto que a população não consegue concluir o tratamento justamente por este ser extenso, estes acabam interrompendo o uso, por acreditar que estão curados após pouco tempo de uso, ou por não conseguir realizar o tratamento completo. Ainda se faz necessário a realização de novos estudos que venham verificar a ação da decreína em amplo espectro, realizando ensaios frente a outros fungos filamentosos e leveduriformes, e também ensaio in vivo (modelo de ensaio em unha de porco como substituta da unha humana), ainda realizar ensaios que verifiquem a toxicidade da decreína, avaliando interação cutânea.

1.6 REFERÊNCIAS:

- 1.: Cursi IB, Freitas LBCR, Neves MLP, Silva IC, Orofino-Costa R. Onicomicose por *Scytalidium* spp.: estudo clínico-epidemiológico em um hospital universitário do Rio de Janeiro, Brasil. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4):689-93.).
2. Peres NTA, Maranhão FCA, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatófitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):657-67.
3. Redução do eponíqueo: uma análise teórica Manuela Olsen Fleischmann¹ Palloma Kallinca da Rosa² Juliana Gallas³ Jerusa Adriano⁴ Univali Balneário camboriú
4. Peres NTA, Maranhão FCA, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatófitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):657-67
5. .: Peres NTA, Maranhão FCA, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatófitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):657-67
6. (Pereira, Carolina de Queiroz Moreira Identificação de espécies de fungos causadores de onicomicose em idosos institucionalizados no município de São Bernardo de Campo / Carolina de Queiroz Moreira Pereira. -- São Paulo, 2012. Dissertação(mestrado)-- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Dermatologia
7. Giolo, Muriel Padovani e Svidzinski, Terezinha Inez Estivalet Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [online]. 2010, v. 46, n. 3 [Acessado 21 Novembro 2022] , pp. 225-234. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442010000300009>>. Epub 16 Ago 2010. ISSN 1678-4774. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442010000300009>.
8. Método convencional para o diagnóstico de micoses: um estudo comparativo Priscilla Maciel Quatrin¹, Anderson Ramos Carvalho², Janaína Scarton³, Osmar Luís Magalhães de Oliveira³, Alexandre Meneghello Fuentefria^{1,2}
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standard, CLSI, Wayne, PA, USA, 3rd edn, 2008, Document M27-A3.

10. Subissi, A., Monti, D., Togni, G. et al. Ciclopirox. *Drogas* **70**, 2133-2152 (2010). <https://doi.org/10.2165/11538110-000000000-00000>

11. Análise químico-farmacêutica do fluconazol e especialidade farmacêutica cápsula Helenilze Coelho¹, Audrei Nunes Fernandes Matinatti¹, Magali Benjamim de Araújo^{1*}, Ana Maria Bergold², Francie Bueno² ¹ Departamento de Farmácia-Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas/Centro Universitário Federal, ² Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.)

12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved Standard, CLSI, Wayne, PA, USA, 3rd edn, 2008, Document M27-A3.

13. (Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL, Barankin B, Leung AAM, Wong AHC. Onychomycosis: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2020;14(1):32-45. doi: 10.2174/1872213X13666191026090713.

14. <http://decreina.com.br/produto/decreina-spray>

15. REVISTA BRASILEIRA DE ENFERMAGEM APLICAÇÃO DO CLORETO DE BENZALCÔNIO EM CENTRO CIRÚRGICO: ALGUMAS EXPERIÊNCIAS EM LABORATÓRIO * Terezinha Costa Carvalho Parlato ** Larceny Moreira Vital

16. Gnatta, Juliana Rizzo et al. Comparison of hand hygiene antimicrobial efficacy: Melaleuca alternifolia essential oil versus triclosan¹ ¹ Supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), process # 2011/18448-2 . *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [online]. 2013, v. 21, n. 06 [Acessado 19 Novembro 2022] , pp. 1212-1219. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0104-1169.2957.2356>>. ISSN 1518-8345. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.2957.2356>.

17. Quattrin PM, Dalla Lana DF, Bazana LCG, de Oliveira LFS, Teixeira ML, Silva EE, et al. 3-Selenocyanate-indoles as new agents to the treatment of superficial and mucocutaneous infections. *New J Chem* 2019;43:926–33

Gupta AK, Schouten JR, Lynch LE. Ciclopirox nail lacquer 8% for the treatment of onychomycosis: a Canadian perspective. *Skin Therapy Lett.* 2005 Sep;10(7):1-3. PMID:

18. (Dhamoon RK, Popli H, Gupta M. Novel Drug Delivery Strategies for the Treatment of Onychomycosis. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(1):24-38).

19. Comparative clinical evaluation of efficacy and safety of a formulation containing ciclopirox 8% in the form of a therapeutic nail lacquer in two different posologies for the treatment of onychomycosis of the toes
20. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.10, p. 96362-96373 oct. 2021
21. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.10, p. 96362-96373 oct. 2021
22. <https://decreina.com.br/>

ANEXO 1: NORMAS CLINICAL AND BIOMEDICAL RESEARCH, ANTIGA REVISTA HCPA

Instruções aos Autores

Escopo e política

A Clinical and Biomedical Research (CBR), antiga Revista HCPA, é uma publicação científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). É um periódico científico de acesso livre que tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes das Ciências da Saúde, incluindo pesquisa clínica e básica. Os critérios de seleção para publicação incluem: originalidade, relevância do tema, qualidade metodológica e adequação às normas editoriais da revista.

A CBR apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) [<http://www.who.int/ictrp/en/>] e do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) [http://www.icmje.org/clin_trial.pdf]. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido número de identificação do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) <http://www.ensaiosclinicos.gov.br> ou de outro banco de dados oficial dedicados ao registro de ensaios clínicos.

Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. Uma vez que o artigo seja aceito para publicação, os seus direitos autorais são automaticamente transferidos para a revista. O conteúdo do material enviado para publicação na CBR implica que o mesmo não tenha sido publicado e não esteja submetido a outra revista. Artigos publicados na CBR, para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. As submissões em inglês são fortemente encorajadas pelos editores. O manuscrito deve enquadrar-se em uma das diferentes categorias de artigos publicados pela revista, conforme a seguir:

Forma e preparação de artigos

SERÃO CONSIDERADOS PARA PUBLICAÇÃO

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos editores e submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 1000 palavras. Esta seção pode incluir o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

Instruções aos Autores

Artigos de Revisão

Artigos que objetivam sintetizar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema. Devem conter até 6.000 palavras. Esses artigos devem apresentar resumo, não estruturado com número não superior a 200 palavras (exceto revisões sistemáticas – ver estrutura de resumo em ‘Artigos Originais’) e uma lista abrangente, mas preferencialmente não superior a 80 referências. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documento suplementar em arquivos individuais.

Artigos Especiais

Manuscritos exclusivamente solicitados pelos editores, sobre tema de relevância científica, a autores com reconhecida expertise na área e que não se enquadrem nos critérios de Editorial.

Artigos Originais

Artigos com resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes que o leitor possa avaliar seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A sua estrutura de texto deve apresentar os tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. A(s) conclusão(ões) deve(m) estar no último parágrafo da Discussão, não sendo necessária uma seção específica. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Para os artigos originais, deve-se apresentar um resumo estruturado (Introdução, Métodos, Resultados e

Conclusões), caso o artigo for escrito no idioma português, deverá apresentar também o resumo e título em inglês. O Resumo e o Abstract não devem exceder 250 palavras. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras. Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

Instruções aos Autores

Relatos de Caso

São artigos baseados em casos peculiares e comentários sucintos sobre a importância do caso em relação ao conhecimento atual na área. Devem conter até 1.000 palavras, com um total de, no máximo, duas tabelas ou figuras e 15 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

A sua estrutura deve apresentar os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação do caso (Relato do Caso) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve21 Instruções aos Autores Clin Biomed Res 2018 3 limitar-se a fatos pertinentes aos casos. O sigilo em relação à identificação dos pacientes é fundamental, não devendo ser relatadas datas precisas, iniciais ou qualquer outra informação não relevante ao caso, mas que eventualmente possa identificar o paciente. Os Relatos de Caso devem ter Resumo não estruturado com no máximo 150 palavras.

Tabelas devem ser incluídas no mesmo arquivo do manuscrito (após as referências) e as figuras devem ser enviadas como documentos suplementares em arquivos individuais.

Relatos de Casos:

Imagens em Medicina Seção destinada à publicação de Imagens elucidativas, não usuais e/ou de amplo interesse de situações médicas. Deve conter até 500 palavras e um total de cinco referências. Duas a três imagens (resolução mínima de 300 dpi).

Cartas

Opiniões e comentários sobre artigo publicado na Revista, sobre temas de relevância científica e/ou observações clínicas preliminares. O texto deve ser breve com, no máximo, 500 palavras. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências. Não devem ter resumo.

Comunicações

Breves Comunicações breves são resultados preliminares de pesquisas originais ou estudos mais pontuais que contêm todas as informações relevantes para que o leitor possa avaliar os seus resultados e conclusões, bem como replicar a pesquisa. A estrutura é semelhante a artigos originais; no entanto, o resumo (Português, Espanhol, ou Inglês) não deve exceder 150 palavras e o texto não deve exceder 1.200 palavras. Ter no máximo duas Tabelas ou Figuras.

Instruções aos Autores

Suplementos

Além dos números regulares, a CBR publica o suplemento da Semana Científica do HCPA.

CONFLITOS DE INTERESSE

Conflitos de interesse surgem quando o autor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise. Os autores devem informar sobre possíveis conflitos de interesse na ocasião do envio do manuscrito. Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usá-la para tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por terceiros, que podem ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tornando Instruções aos Autores Clin Biomed Res 2018 4 o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se.

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente, e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, o paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de um paciente, como fotos com tarjas sobre os olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso de distorção de

dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometam os resultados do estudo.

EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS

Toda matéria relacionada com pesquisa em seres humanos e pesquisa em animais deve ter aprovação prévia de Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS 466/2012 e complementares e da Lei 11.794/2008 para estudos em animais. É importante indicar o número do registro do projeto no respectivo Comitê ou Comissão de Ética, bem como da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), se aplicável.

PREPARO DO ARTIGO

O cadastro no sistema como autor e posterior acesso com login e senha são obrigatórios para submissão e verificação do estágio das submissões.

Identificação: devem constar: a) Título do artigo, claro e conciso. Não usar abreviaturas. Título reduzido para constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) Nome completo dos autores; c) Afiliação dos autores com a indicação da instituição e a unidade de vínculo (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) Indicação do autor correspondente, acompanhada do endereço institucional completo; e) Trabalho apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

OS NOMES DE TODOS OS AUTORES DO MANUSCRITO DEVEM SER INDICADOS NO SISTEMA COM OS RESPECTIVOS ENDEREÇOS ELETRÔNICOS.

Resumo e Palavras-chave:

os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Verificar a estrutura e o número máximo de palavras conforme descrito para cada tipo de artigo específico (ver anteriormente). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões). As palavras-chave, expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidas pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings)

da National Library of Medicine, disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. As palavras-chave devem ser apresentadas em português e em inglês.

Manuscrito: deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos. As referências devem ser citadas no texto sobrescritas, conforme o exemplo: Texto1. texto1-3, texto4,6,9 .

Instruções aos Autores

Tabelas: devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, mas deve-se evitar a duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. As abreviações devem ser especificadas como nota de rodapé sem indicação numérica. As demais notas de rodapé deverão ser feitas em algarismos arábicos e sobrescritas.

Figuras e gráficos: as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos, etc.) devem ser enviadas em arquivos separados, em formato JPG (em alta resolução – no mínimo, 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. As figuras devem possuir um título e legenda (se necessário). Ambos devem preceder a figura propriamente dita.

Abreviações: as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. No restante do artigo, não é necessário repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: deve-se usar o nome genérico.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos: todos os aparelhos/equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que tenham colaborado para a realização do estudo, mas cuja contribuição não justifique suas inclusões como autores; neste item devem ser incluídos também os agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Conflitos de interesse: Caso haja algum conflito de interesse (ver anteriormente) o mesmo deve ser declarado. Caso não haja, colocar nesta seção: “Os autores declaram não haver conflito de interesse”

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências e apenas citados no texto. Caso entendam necessário, os editores podem solicitar a apresentação de trabalhos não publicados citados no manuscrito.

Exemplos de citação de referências:

Artigos de periódicos (de um até seis autores) Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? Rev Bras Psiquiatr. 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (mais de seis autores) Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J Med. 1986;315:157-61.

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J. 1994;84:15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland;1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from:

[URL:http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm).

Outros tipos de referência deverão seguir o documento

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References

http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Requisitos técnicos

Arquivo word (doc ou .rtf), digitado em espaço duplo, fonte tamanho 12, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas e as imagens enviadas em formato jpg ou tiff com resolução mínima de 300dpi.