



CIÊNCIAS DA SAÚDE

PESQUISAS APLICADAS EM FARMÁCIA

ORGANIZADORES
IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS
CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA



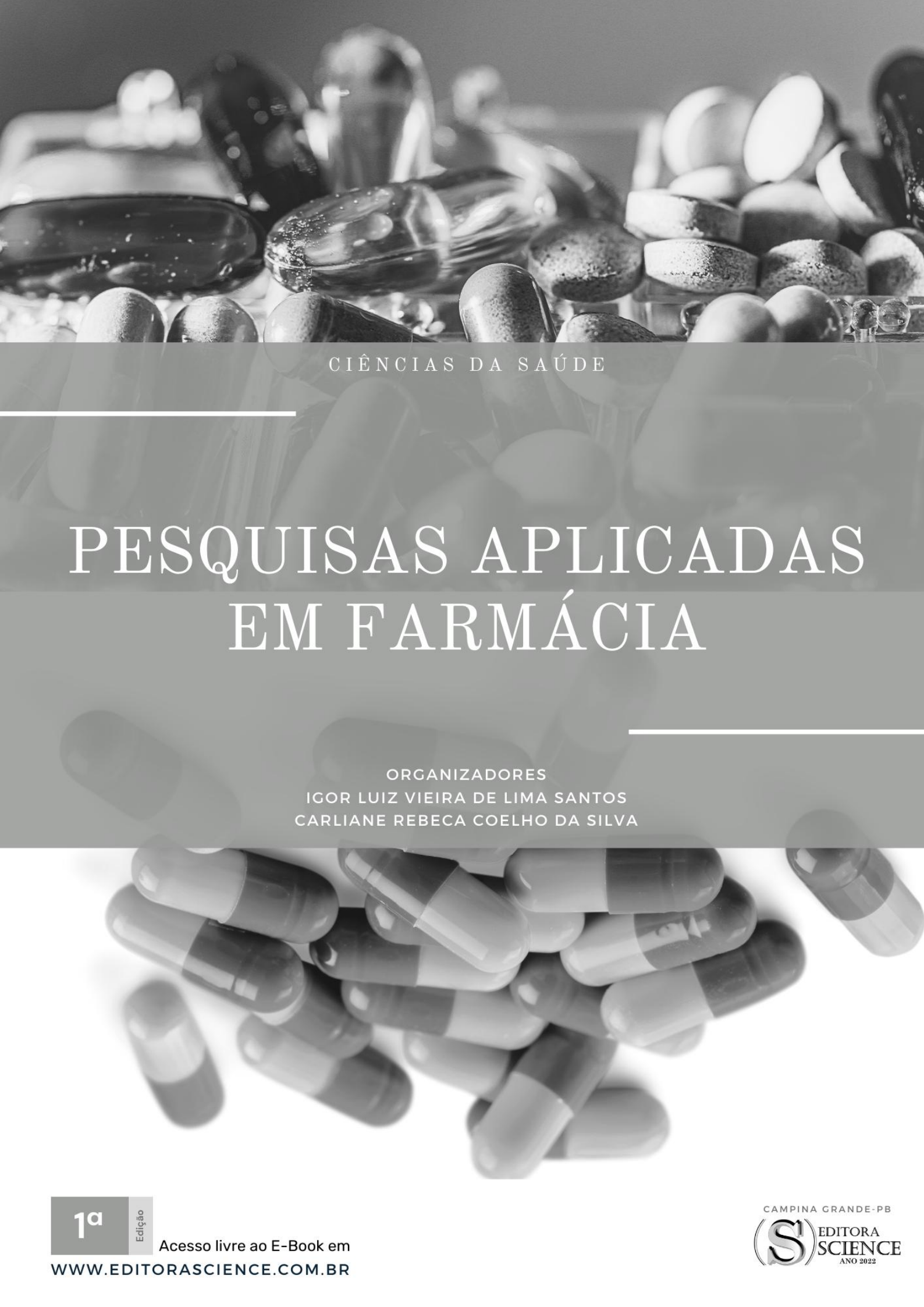
1ª

Edição

Acesso livre ao E-Book em

WWW.EDITORASCIENCE.COM.BR

 EDITORA
SCIENCE
ANO 2022



CIÊNCIAS DA SAÚDE

PESQUISAS APLICADAS EM FARMÁCIA

ORGANIZADORES
IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS
CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA

1ª

Edição

Acesso livre ao E-Book em
WWW.EDITORASCIENCE.COM.BR

CAMPINA GRANDE-PB

 EDITORA
SCIENCE
ANO 2022

Todos os Direitos Desta Edição Reservados à
© 2022 EDITORA SCIENCE
Av. Marechal Floriano Peixoto. 5000.
Campina Grande, PB, 58434-500.
CNPJ: 42.754.503/0001-00

REGISTRO CBL (Câmara Brasileira do Livro)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Pesquisas aplicadas em farmácia [livro
eletrônico] / organizadores Igor Luiz Vieira de
Lima Santos, Carliane Rebeca Coelho da Silva. --
Campina Grande, PB : Carliane Rebeca Coelho da
Silva, 2022.
PDF

Bibliografia.
ISBN 978-65-00-46638-6

1. Ciências da saúde - Pesquisa 2. Farmácia -
Pesquisa I. Santos, Igor Luiz Vieira de Lima.
II. Silva, Carliane Rebeca Coelho da.

22-113868

CDD-615.1

Índices para catálogo sistemático:

1. Farmácia : Pesquisa 615.1

Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380



<https://doi.org/10.56001/22.9786500466386>

Para consulta na CBL acesse: <https://www.cbldados.org.br/isbn/pesquisa/>



Editora--Chefe

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Editores Organizadores

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Pós Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Editoração e Diagramação

Corpo Técnico da Editora Science

Revisão Principal/Por Pares

Os Autores / Revisores *Ad Hoc* / Corpo
Editorial / Organizadores

Revisão Final

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Programas Registrados de Design

©Canva Pro Registered Design



Copyright © 2022 Editora Science

Copyright Textual © 2022 Os autores

*Copyright da Edição © 2022 Editora
Science*

*Todos os Direitos e os Termos de Cessão de
Direitos Autorais para esta edição foram
cedidos à Editora Science pelos próprios
autores.*

Declaração de Direitos

Todos os direitos reservados.

Qualquer parte deste livro pode ser reproduzida, transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotocópia, microfilmagem, gravação ou de outra forma, desde que citada a fonte. Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Todos os artigos de autoria inédita, revisão, comentários, opiniões, resultados, conclusões ou recomendações são de inteira responsabilidade do(s) autor(es), e não refletem necessariamente as opiniões dos editores e/ou da empresa.

Para cópias impressas, para compras em massa e/ou informações sobre este e outros títulos da © Editora Science, entre em contato com a editora pelo telefone: Tel.: +55-83-991647953; E-mail: contato@editorascience.com ou editorascience@gmail.com

Siga nossas redes sociais fique por dentro das novidades e amplie o alcance dos nossos livros:

Facebook: <http://www.facebook.com/editorascience>

Instagram: <https://www.instagram.com/editorascience>

© 2022 EDITORA SCIENCE

Editora-Chefe:

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

Gerente Editorial:

PROF. DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

Conselho Editorial:

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

PROF. DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

DRA. LUCIANA AMARAL DE MASCENA COSTA (UFRPE)

PÓS-DRA. AYRLES FERNANDA BRANDÃO DA SILVA (UFCE)

Corpo Editorial:

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

PÓS-DRA. AYRLES FERNANDA BRANDÃO DA SILVA (UFCE)

DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

DRA. LUCIANA AMARAL DE MASCENA COSTA (UFRPE)

DRA. FERNANDA MIGUEL DE ANDRADE (FIS)

DRA. WELMA EMÍDIO DA SILVA (FIS)

MSc. LÚCIA MAGNÓLIA A. SOARES DE CAMARGO (UNIFACISA)

DR. JOSÉ OLÍVIO LOPES VIEIRA JÚNIOR (UENF)

DRA. FRANCIELI DE FATIMA MISSIO (UFSM)

PÓS-DR. CRISTIANO CUNHA COSTA (UFS)

DR. MILTON GONÇALVES DA SILVA JUNIOR (UNIARAGUAIA)

MSc. MARCELO SALVADOR CELESTINO (UNESP)

DR. GABRIEL PARISOTTO (UNISUAM)

DR. MARCUS VINICIUS PERALVA SANTOS (IFTO)

DR. LUIZ ALEXANDRE VALADÃO DE SOUZA (SME-RJ)

PÓS-DRA. MICHELE APARECIDA CERQUEIRA RODRIGUES (UFLO)

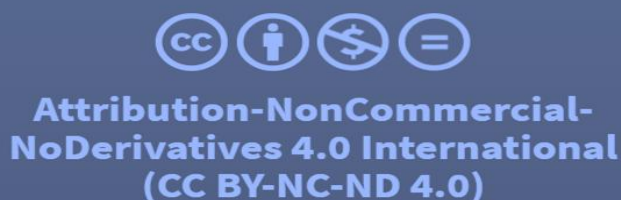
LICENSE PUBLICATION DETAILS

Copyright © 2022 Editora Science

Copyright Notice

All content in this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license which permits copying, distribution, and adaptation of the work, provided the original work is properly cited and any changes from the original work are properly indicated. Any altered, transformed, or adapted form of the work may only be distributed under the same or similar license to this one.

© 2022 by Carliane Rebeca Coelho da Silva is licensed under Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International 



HOW CITE THIS BOOK:

NLM Citation

Santos ILVL, Silva CRC, editor. Pesquisas aplicadas em farmácia. 1st ed. Campina Grande (PB): Editora Science; 2022.

APA Citation

Santos, I. L. V. L. & Silva, C. R. C. (Eds.). (2022). *Pesquisas aplicadas em farmácia* (1st ed.). Editora Science.

ABNT Brazilian Citation NBR 6023:2018

SANTOS, I. L. V. L.; SILVA, C. R. C. **Pesquisas aplicadas em farmácia**. 1. ed. Campina Grande: Editora Science, 2022.

WHERE ACCESS THIS BOOK:

www.editorascience.com.br/livros/

Sumário

CAPÍTULO 1 **1**

ANEMIA FALCIFORME, BENEFÍCIOS DA TERAPIA E MECANISMOS DE AÇÃO DA HIDROXIURÉIA: REVISÃO DE LITERATURA **1**

SICKLE CELL ANEMIA, THERAPY BENEFITS AND HYDROXYUREA ACTION
MECHANISMS: LITERATURE REVIEW 1

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.01> 1

Brisa Machado Pereira 1

Cibele Velloso-Rodrigues 1

Antônio Frederico de Freitas Gomides 1

CAPÍTULO 2 **16**

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS PRODUZIDOS NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL **16**

PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF ESSENTIAL OILS PRODUCED IN THE
NORTHEAST REGION OF BRAZIL 16

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.02> 16

Alice Lima Rosa Mendes 16

Mayara Ladeira Coêlho 16

Jairelda Sousa Rodrigues 16

CAPÍTULO 3 **32**

TESTES ANTIOXIDANTES EM FLAVONOIDES DE RECURSOS NATURAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA **32**

ANTIOXIDANT TESTS ON FLAVONOIDS OF NATURAL RESOURCES: A
INTEGRATIVE REVIEW 32

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.03> 32

Manoela Cavalcante Ribeiro 32

Fernanda Arias de Almeida Macedo 32

Anny Louisy de Sousa Macêdo 32

Alice Lima Rosa Mendes 32

Mayara Ladeira Coêlho 32

CAPÍTULO 4 **43**

EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DA *ARRABIDAEA CHICA* (HUMB. & BONPL.) B. VERL **43**

ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF *ARRABIDAEA CHICA* (HUMB. & BONPL.) B. VERL 43

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.04> 43

Silvânia Narielly Araújo Lima	43
Amanda Geovana Pereira de Araújo	43
Tainá Oliveira de Araújo	43
Anne Wirginne de Lima Rodrigues	43
Igor Luiz Vieira de Lima Santos	43

CAPÍTULO 5 **59**

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COCRISTAIS FARMACÊUTICOS: UMA REVISÃO SOBRE A COMPLEXIDADE DESSA ABORDAGEM	59
ACQUISITION AND CHARACTERIZATION OF PHARMACEUTICAL COCRYSTALS: A REVIEW ON THE COMPLEXITY OF THIS APPROACH	59
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.05	59
Isabela Fanelli Barreto Biscaia	59
Patrícia Bubna Biscaia	59
Luiza Stolz Cruz	59
Camila Nogueira Pacentchuk	59
Samantha Nascimento Gomes	59
Larissa Sakis Bernardi	60
Paulo Renato de Oliveira	60

CAPÍTULO 6 **74**

COCRISTAIS FARMACÊUTICOS NO APRIMORAMENTO DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO DA AVALIAÇÃO TERMODINÂMICA E CINÉTICA	74
PHARMACEUTICAL COCRYSTALS IN DRUG ENHANCEMENT: A REVIEW OF THERMODYNAMIC AND KINETIC EVALUATION	74
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.06	74
Isabela Fanelli Barreto Biscaia	74
Patrícia Bubna Biscaia	74
Luiza Stolz Cruz	74
Camila Nogueira Pacentchuk	74
Samantha Nascimento Gomes	74
Larissa Sakis Bernardi	75
Paulo Renato de Oliveira	75

CAPÍTULO 7 **87**

PROCEDIMENTOS QUE RETARDAM O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E MODELOS EXPERIMENTAIS PARA ANÁLISE DE ATIVIDADE ANTIENVELHECIMENTO	87
PROCEDURES THAT DELAY SKIN AGING AND EXPERIMENTAL MODELS FOR ANALYSIS OF ANTI-AGING ACTIVITY	87
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.07	87
Natan Cordeiro da Silva	87
Bruno José da Silva Bezerra	87

Eliandra de Andrade Santos	87
Alyce Gabrielle de Araújo Oliveira	88
Aureliany da Conceição Patricio	88
José Manoel do Nascimento	88
Luciana Ângelo Bezerra	88
Noemia Pereira da Silva Santos	88
Maria Tereza dos Santos Correia	88
Fernanda Miguel de Andrade	88

CAPÍTULO 8 **105**

ENSAIOS METABÓLICOS IN VITRO PARA AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS	105
IN VITRO METABOLIC ASSAYS FOR ASSESSING MAGNETIC NANOPARTICLES TOXICITY	105
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.08	105
Karina Midori Endo	105
Ruan Rompato Vieira	105
Elisa Parcerio Hernandes	105
Suzana de Paiva	105

CAPÍTULO 9 **120**

A IMPORTÂNCIA DOS BETABLOQUEADORES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA	120
THE IMPORTANCE OF BETA-BLOCKERS IN CONGESTIVE HEART FAILURE	120
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.09	120
José Leandro Ribeiro de Souza	120
Larissa Maria Ribeiro de Souza	120
Emerson José de Souza Silva	120
Rafaela Figueiredo Fernandes Soares	120
Claudia Cavalcante Dias	120

CAPÍTULO 10 **130**

UTILIZAÇÃO DO PROPILENOGLICOL NA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS E FÁRMACOS: UMA REVISÃO DOS ASPECTOS TOXICOLÓGICOS	130
USE OF PROPYLENE GLYCOL IN THE FOOD AND DRUG INDUSTRY: A REVIEW OF TOXICOLOGICAL ASPECTS	130
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.10	130
Veridiana de Almeida Flores de Oliveira	130
Amanda Tatiane Correa Pereira	130
Larissa Pelisson Trento	130
Amábilie Mariano Marques	130
Natalia Santos Pretes	130
Pablo Ricardo Sanches de Oliveira	131

Rita de Cássia Dutra	131
Sarah de Oliveira Vicente	131
Caroline Crivelaro de Oliveira	131
Larissa Rodrigues da Silva	131

CAPÍTULO 11 **140**

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE <i>HIMATANTHUS SUCUUBA</i>: UMA REVISÃO ETNOFARMACOLÓGICA E FITOQUÍMICA	140
THERAPEUTIC POTENTIAL OF <i>HIMATANTHUS SUCUUBA</i>: AN ETHNOPHARMACOLOGICAL AND PHYTOCHEMICAL REVIEW	140
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.11	140
Maria Eduarda Chelotti	140
Débora Luísa Filipetto Pulcinelli	140
Érica dos Santos da Silva	140
Jackeline de Miranda Schmidt	140
Gabriela Acunha Razzera	140
Ana Laura Kerkhoff Escher	141
Nathália Cardoso de Afonso Bonotto	141
Bárbara Osmarin Turra	141
Ivana Beatrice Mânica da Cruz	141
Fernanda Barbisan	141

CAPÍTULO 12 **165**

TRATAMENTOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER: ABORDAGENS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	165
ALZHEIMER'S DISEASE TREATMENTS: CURRENT APPROACHES AND FUTURE PERSPECTIVES	165
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.12	165
Ígor Vítor da Silva	165
Alécio da Silva Soutilha	165
Maria Victória Benites Rodrigues	165
Matheus Henrique Franco Alves	165
Gabriela Marques Ferreira	165
Isabella Giunco Estigarribia	166
Emilha Uzum Papaya	166
Pedro Henrique Patrício Barbosa	166
Alex Santos Oliveira	166
Helder Freitas dos Santos	166
Debora da Silva Baldivia	166
Paola dos Santos da Rocha	166
Edson Lucas dos Santos	167
Kely de Picoli Souza	167
Jaqueline Ferreira Campos	167

CAPÍTULO 13

181

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: DA CRISE GLOBAL ÀS SOLUÇÕES BIOTECNOLÓGICAS COM <i>STREPTOMYCES</i>	181
ANTIMICROBIAL RESISTANCE: FROM GLOBAL CRISIS TO BIOTECHNOLOGICAL SOLUTIONS WITH <i>STREPTOMYCES</i>	181
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.13	181
Kamila Brielle Pantoja Vasconcelos	181
Pablício Pereira Cardoso	181
Rafael Silva Cardoso	181
Zandleme Birino de Oliveira	181
Amanda de Lima Silva Mumberger	181
Karine Rodrigues do Nascimento Chaves	182
Darlene Vitória Silva da Costa	182
Thaiana Neves Coelho	182
Vivaldo Gemaque de Almeida	182
Silvia Katrine Rabelo da Silva	182

CAPÍTULO 14

198

O ARSENAL BIOATIVO DE <i>STREPTOMYCES</i>: DE COMPOSTOS HISTÓRICOS A NOVAS DESCOBERTAS	198
THE BIOACTIVE ARSENAL OF <i>STREPTOMYCES</i> : FROM HISTORICAL COMPOUNDS TO NEW DISCOVERIES	198
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.14	198
Kamila Brielle Pantoja Vasconcelos	198
Pablício Pereira Cardoso	198
Rafael Silva Cardoso	198
Zandleme Birino de Oliveira	198
Amanda de Lima Silva Mumberger	198
Karine Rodrigues do Nascimento Chaves	199
Sâmia Rocha Pereira	199
Thaiana Neves Coelho	199
Vivaldo Gemaque de Almeida	199
Silvia Katrine Rabelo da Silva	199

CAPÍTULO 15

212

PROBIOTICOTERAPIA COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO MANEJO DE ENXAQUECA	212
PROBIOTICS AS A THERAPEUTIC STRATEGY IN THE MANAGEMENT OF MIGRAINE	212
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.15	212
Ana Carolina Fernandes Santos	212
Sthefane Silva Santos	212
Diego Domingues Pereira	212

Joanna Cecilia de Santanna e Santos	212
Nícolas Pedro Bastos Barboza	212
Naomi Caldas de Souza Santos	212
Ana Carolina Lucchese Veloza	213
Cristiane Flora Villarreal	213
Max Denisson Maurício Viana	213

CAPÍTULO 16 **227**

MODELOS EXPERIMENTAIS E COMPUTACIONAIS NA PESQUISA SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER: APLICAÇÕES, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	227
EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL MODELS IN ALZHEIMER'S DISEASE RESEARCH: APPLICATIONS, LIMITATIONS AND FUTURE PERSPECTIVES	227
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.16	227
Isabella Giunco Estigarribia	227
Pedro Henrique Patrício Barbosa	227
Alécio da Silva Soutilha	227
Alex Santos Oliveira	227
Debora da Silva Baldivia	228
Emilha Uzum Papaya	228
Helder Freitas dos Santos	228
Ígor Víctor da Silva	228
Maria Victória Benites Rodrigues	228
Matheus Henrique Franco Alves	228
Paola dos Santos da Rocha	228
Vitor Simon Araújo	228
Edson Lucas dos Santos	228
Jaqueline Ferreira Campos	229
Kely de Picoli Souza	229

CAPÍTULO 17 **253**

VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE) PARA QUANTIFICAÇÃO DE DEXAMETASONA EM NANOPARTÍCULAS DE ZEÍNA	253
VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHODOLOGY USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC) FOR THE QUANTIFICATION OF DEXAMETHASONE IN ZEIN NANOPARTICLES	253
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.17	253
Luciana Ângela Soares Maia	253
Elquio Eleamen Oliveira	253
Izabele de Souza Araújo	253
Aléxia Gonçalves Dias	253
Malu Maria Lucas dos Reis	254
Tâmara Thaiane Almeida Siqueira	254

Janine Siqueira Nunes	254
Carlos Alberto Arcelly Santos Bezerra	254
Brunna Emanuely Guedes de Oliveira	254
Rodrigo Duarte Ribeiro	254
CAPÍTULO 18	270
A UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS NO AUXÍLIO AO EMAGRECIMENTO	270
THE USE OF MEDICINAL PLANTS AND PHYTOTHERAPEUTICS IN SUPPORTING WEIGHT LOSS	270
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.18	270
Wlayz Matos Santos	270
Gustavo Pereira Calado	270
CAPÍTULO 19	286
CONTRIBUIÇÕES DOS NUTRACÊUTICOS E NUTRICOSMÉTICOS PARA A SAÚDE ESTÉTICA DA PELE	286
CONTRIBUTIONS OF NUTRACEUTICALS AND NUTRICOSMETICS TO THE AESTHETIC HEALTH OF THE SKIN	286
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.19	286
Camila Matos Carvalho	286
Gustavo Pereira Calado	286
CAPÍTULO 20	299
ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ACESSO A MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS NO SUS	299
PHARMACEUTICAL ASSISTANCE IN ACCESS TO ONCOLOGICAL MEDICATIONS IN THE SUS	299
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.20	299
Marília Karoline Barbosa Carvalho	299
Gustavo Pereira Calado	299
CAPÍTULO 21	315
INFLUÊNCIA MIDIÁTICA NA POPULARIZAÇÃO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP - 1: UMA ANÁLISE DO PAPEL DAS REDES SOCIAIS NA PROMOÇÃO DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS COM POTENCIAL EMAGRECEDOR	315
MEDIA INFLUENCE ON THE POPULARIZATION OF LPG RECEPTOR AGONISTS - 1: AN ANALYSIS OF THE ROLE OF SOCIAL NETWORKS IN PROMOTING ANTIDIABETIC DRUGS WITH WEIGHT-LOSS POTENTIAL	315
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.21	315
Luma Eduarda Madeira Carneiro	315

CAPÍTULO 22 **333****DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO UPLC PARA QUANTIFICAÇÃO SIMULTÂNEA DE IBUPROFENO E CARVACROL EM NANOEMULSÕES FARMACÊUTICAS** **333**

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A UPLC METHOD FOR SIMULTANEOUS QUANTIFICATION OF IBUPROFEN AND CARVACROL IN PHARMACEUTICAL NANOEMULSIONS 333

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.22> **333**

Brunna Emanuely Guedes de Oliveira 333

Paulo César Dantas da Silva 333

Luciana Ângela Soares Maia 333

Elquio Eleamen Oliveira 333

CAPÍTULO 23 **348****DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO POR CLAE PARA QUANTIFICAÇÃO SIMULTÂNEA DE NORFLOXACINO E DERIVADO TIOFÊNICO** **348**

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD BY HPLC FOR SIMULTANEOUS QUANTIFICATION OF NORFLOXACIN AND THIOPHENIC DERIVATIVE 348

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.23> **348**

Aléxia Gonçalves Dias 348

Izabele de Souza Araújo 348

Luciana Ângela Soares Maia 348

Tâmara Thaianne Almeida Siqueira 348

Ricardo Eduardo Pereira Coutinho 349

Rodrigo Duarte Ribeiro 349

Janine Siqueira Nunes 349

Malu Maria Lucas dos Reis 349

Elquio Eleamen de Oliveira 349

Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior 349

CAPÍTULO 24 **368****VALIDAÇÃO ANALÍTICA POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA PARA QUANTIFICAÇÃO DO 7CN EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DE ZEÍNA** **368**

ANALYTICAL VALIDATION BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY FOR THE QUANTIFICATION OF 7CN IN ZEIN POLYMERIC NANOPARTICLES 368

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.24> **368**

Tâmara Thaianne Almeida Siqueira 368

Izabele de Souza Araújo	368
Aléxia Gonçalves Dias	368
Janine Siqueira Nunes	368
Luciana Ângela Soares Maia	369
Ricardo Eduardo Pereira Coutinho	369
Rodrigo Duarte Ribeiro	369
Malu Maria Lucas dos Reis	369
Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior	369
Elquio Eleamen Oliveira	369

CAPÍTULO 25	387

A EFICÁCIA DA TIRZEPATIDA (MOUNJARO) NO PROCESSO DE PERDA DE PESO: AVANÇOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE	387
THE EFFICACY OF TIRZEPATIDE (MOUNJARO) IN THE WEIGHT LOSS PROCESS: ADVANCES AND PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF OBESITY	387
DOI: https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.25	387
Lívia Meireles Gomes	387
Gustavo Pereira Calado	387
Mizael Calácio Araújo	387
Ana Elise Soares Viegas	387

SOBRE OS ORGANIZADORES DO LIVRO DADOS CNPQ:	402

PREFÁCIO À 1ª EDIÇÃO

A ciência farmacêutica é um ramo científico dos mais em evidência na atualidade devido a diversos fatores entre eles o uso indiscriminado de fármacos, os seus efeitos colaterais, a polifarmácia, o uso de antibióticos, a descoberta de novos medicamentos para medicina personalizada e farmacogenômica, o desenvolvimento de drogas para os mais diversos fins particularmente na era pós-pandemia, quando acontecer, entre tantas outras finalidades.

Nesse contexto este livro tem por finalidade englobar pesquisas diversas em todas as áreas do conhecimento desta ciência que enfoquem em aspectos epidemiológicos, médicos, econômicos, ambientais e socioculturais do medicamento e da própria ciência farmacêutica buscando a produção de conhecimentos que contribuam no processo de desenvolvimento de novos medicamentos, na avaliação de eficácia/efetividade de medicamentos, inclusive nos seus aspectos moleculares; nas ações de farmacovigilância; na síntese da evidência científica para o desenvolvimento em farmácia, avaliação, implementação e manutenção de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas medicamentosas, na melhoria do padrão de prescrição e utilização de medicamentos na população, na avaliação de resultados de terapêuticas farmacológicas, nas consequências socioambientais do descarte de medicamentos, no estudo da Política de Medicamentos e Assistência Farmacêutica como parte integrante da Política Nacional de Saúde, envolvendo um conjunto de ações voltadas à saúde e garantindo os princípios de universalidade, integralidade e equidade do SUS.

Estudos com enfoque sistêmico para a organização e gestão da assistência farmacêutica, que engloba ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o seu acesso e uso racional. Até as investigações com os resultados humanísticos e clínicos da prática da atenção farmacêutica incluindo também as experiências das pessoas com o uso de medicamentos buscando estabelecer a relação entre essas experiências e o desenvolvimento de problemas relacionados ao uso de medicamentos. Culminando no estudo ainda dos problemas e o impacto ambiental relacionado ao descarte e ao consumo não controlado de produtos farmacêuticos.

Esperamos que os leitores aproveitem os conhecimentos científicos aqui transmitidos com respaldo e qualidade e usufruam dos trabalhos disponíveis gratuitamente e na íntegra para aumentar o seu grau de aprofundamento nesta área tão complexa e desafiadora que é a ciência farmacêutica.

Boa Leitura. Os Organizadores.

CAPÍTULO 1

ANEMIA FALCIFORME, BENEFÍCIOS DA TERAPIA E MECANISMOS DE AÇÃO DA HIDROXIURÉIA: REVISÃO DE LITERATURA

SICKLE CELL ANEMIA, THERAPY BENEFITS AND HYDROXYUREA ACTION MECHANISMS: LITERATURE REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.01>

Submetido em: 15/12/2021

Revisado em: 14/05/2022

Publicado em: 24/06/2022

Brisa Machado Pereira

Universidade Federal de Juiz de Fora, *campus* Governador Valadares, Curso de Farmácia, Governador Valadares- MG

<http://lattes.cnpq.br/5106193858190172>

Cibele Velloso-Rodrigues

Universidade Federal de Juiz de Fora, *campus* Governador Valadares, Departamento de Ciências Básicas da Vida, Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/9434047652764467>

Antônio Frederico de Freitas Gomides

Universidade Federal de Juiz de Fora, *campus* Governador Valadares, Departamento de Ciências Básicas da Vida, Governador Valadares-MG

<http://lattes.cnpq.br/6242741828028741>

Resumo

A doença falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia hereditária responsável pela formação da hemoglobina S (HbS) em conjunto com outras hemoglobinas. A homozigose da variante S leva à anemia falciforme (AF), a forma clínica mais grave da DF. A falcização do eritrócito com consequente hemólise crônica acarreta inflamação exacerbada, crises dolorosas, vaso-oclusão, acidente vascular cerebral (AVC) e estresse oxidativo. Atualmente, a terapia medicamentosa aprovada no Brasil para tratamento da AF é a hidroxiureia (HU). Apresentar os benefícios da terapia e mecanismos de ação da HU no tratamento da AF. Para a elaboração desta revisão foram consultados artigos provenientes de estudos sobre a doença falciforme, com ênfase na AF, utilizando-se bases de dados de periódicos indexados. A principal ação da HU que implica

em benefícios terapêuticos na AF é o aumento da produção da hemoglobina fetal (HbF). Também foi encontrado que a HU tem ações que levam a redução da inflamação e do estresse oxidativo via distintos mecanismos celulares e moleculares. Tais ações proporcionam diminuição do estresse oxidativo, das crises dolorosas e da ocorrência de AVC na AF. Variantes gênicas que afetam a produção de HbF parecem estar associadas à resposta a HU. O tratamento com HU em crianças e adolescentes traz benefícios como a diminuição de danos neurocognitivos, a redução na deficiência de crescimento e de vitamina D. São vários e inegáveis os benefícios observados no tratamento da DF com HU. Estudos que buscam esclarecer os mecanismos de ação da HU devem ser estimulados para aumentar a adesão e a segurança ao tratamento desde a primeira infância para que as morbidades da doença falciforme sejam drasticamente reduzidas ao longo da vida.

Palavras-Chave: Doença falciforme. Anemia falciforme. Hidroxiureia. Terapia.

Abstract

Sickle cell disease (SCD) is an inherited hemoglobinopathy responsible for the formation of hemoglobin S (HbS) together with other hemoglobin. Homozygosity of the S variant leads to sickle cell anemia (SCA), the most severe clinical form of SCD. Sickling of the red blood cell with consequent chronic hemolysis leads to exacerbated inflammation, painful crises, vaso-occlusion, stroke, and oxidative stress. Currently, the drug therapy approved for the treatment of SCD in Brazil is hydroxyurea (HU). To present the benefits of HU therapy and its mechanisms of action in the treatment of SCA. Articles from studies of sickle cell disease, with emphasis on SCA, were consulted for the elaboration of this review, using databases of indexed journals. The main action of HU that implies therapeutic benefits in SCA is the increased production of fetal hemoglobin (HbF). It was also found that HU has actions that lead to the reduction of inflammation and oxidative stress via distinct cellular and molecular mechanisms. Such actions provide a decrease in oxidative stress, pain crises, and stroke occurrence in SCA. Gene variants that affect HbF production seem to be associated with the response to HU. Treatment with HU in children and adolescents brings benefits such as decreased neurocognitive damage, reduced growth, and vitamin D deficiency. There are several and undeniable benefits observed in the treatment of DF with HU. Studies seeking to clarify the mechanisms of action of HU should be encouraged to increase adherence and safety to treatment from early childhood so that sickle cell disease morbidities are drastically reduced throughout life.

Key words: Sickle cell disease. Sickle cell anemia. Hydroxyurea. Therapy.

Introdução

A doença falciforme (DF) é considerada uma das enfermidades hereditárias mais comuns do mundo, responsável pela formação da hemoglobina S (HbS), em conjunto com outras hemoglobinas. A variante genética do gene HBB que determina a HbS quando em homozigose determina a anemia falciforme (AF), forma mais grave e mais estudada dentre o conjunto de doenças falciformes (KATO *et al.*, 2018; WARE *et al.*, 2017; TELEN, 2016).

Na AF, alterações estruturais da hemácia em decorrência da baixa oxigenação da hemoglobina levará a mudanças nas suas propriedades físico-químicas. O processo inicial dessas alterações é conhecido como polimerização, que acontece pela união de várias moléculas de HbS à medida que a concentração de O₂ dentro da hemácia diminui, fazendo que estas assumam um formato falciforme rígido (MCGANN; WARE, 2015; WILLIAMS; THEIN, 2018) com a formação de polímeros de desoxihemoglobina (BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A polimerização vai acarretar uma série

de eventos relacionados a hemólise excessiva, tais como: anemia severa, infecções recorrentes, crises de dor, icterícia, acidente vascular cerebral (AVC), síndrome torácica aguda e priapismo. Todas essas manifestações clínicas são o resultado da hemólise crônica, inflamação exacerbada e vaso-oclusão (TELEN, 2016; KUYPERS, 2014).

Atualmente, os tratamentos disponíveis para pacientes com AF incluem a transfusão sanguínea, o transplante de medula óssea (TMO) e o uso da hidroxiureia (HU). A transfusão sanguínea a longo prazo pode causar hiperviscosidade, sobrecarga de volume, reações alérgicas, sobrecarga de ferro, e infecção por hepatite B, hepatite C, infecção pelo vírus do HIV e outros agentes. O transplante de medula óssea requer um doador compatível e ainda traz o risco de complicações durante a cirurgia (BUCHANAN *et al.*, 2004; SILVA; SHIMAUT, 2006).

Diante de todos os embaraços decorrentes da transfusão sanguínea e do TMO, por ser segura, acessível e economicamente viável, a terapia com HU tem ganhado cada dia mais espaço devido aos benefícios no tratamento da DF, acarretando melhoria no quadro clínico e na qualidade de vida dos pacientes (WARE; DERTINGER, 2021; KARKOSKA *et al.*, 2021; QUINN *et al.*, 2021; SCHUCHARD *et al.*, 2019; TSHILOLO *et al.*, 2018; RODRIGUEZ *et al.*, 2018). Baseado nessas evidências, foi realizada uma busca e análise em bases de dados de periódicos para produção desta revisão, com foco nos benefícios e mecanismos de ação da HU no tratamento da doença falciforme.

Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa de caráter exploratório realizada com buscas em artigos científicos datados de 2004 a 2021, obtidos em diferentes bases de dados: Scielo, BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), Google Acadêmico, PubMed, Periódicos Capes e Manuais do Ministério da saúde e da Agência de Vigilância Sanitária, utilizando a seguinte combinação de descritores em português e inglês: “Doença falciforme” (*sickle cell disease*), “Anemia falciforme” (*sickle cell anemia*) e “Hidroxiureia” (Hydroxyurea).

A pesquisa literária foi realizada no segundo semestre de 2021. Foram incluídos 46 artigos completos, sendo que 30 artigos foram publicados nos últimos cinco anos, com dados condizentes referentes aos aspectos fisiopatológicos da DF com ênfase na AF e os benefícios da terapia com HU, bem como os mecanismos de ação deste fármaco. Foram excluídos da pesquisa artigos de opinião, cartas ao editor e comunicações breve, além, daqueles que divergiam do objetivo proposto na presente revisão.

Resultados e Discussão

• Aspectos fisiopatológicos da doença falciforme

Um dos sintomas mais evidentes na DF ocorre devido a hemólise acentuada e liberação de dímeros de hemoglobina no plasma. Estes dímeros podem se ligar a haptoglobina formando um complexo que é reconhecido pelo receptor CD163 (grupo de diferenciação 163) de macrófagos e monócitos. Após o reconhecimento, o complexo é endocitado e degradado no interior dessas células. Outros dímeros sofrem oxidação no plasma liberando o ferro-heme que se complexa à hemopexina. Este complexo será posteriormente degradado no fígado. A hemólise excessiva também liberará no plasma a arginase, uma enzima eritrocítica que degrada L-arginina, um substrato da enzima óxido nítrico sintase (eNOS), em L-citrulina e óxido nítrico (NO). Como a degradação da L-arginina, a sua conversão em L-citrulina e NO fica comprometida, ocorrendo diminuição do NO disponível no meio endotelial, causando disfunções das células endoteliais, efeitos pró-inflamatórios e estresse oxidativo. A diminuição de NO também atuará na via de formação da cGMP, que por sua vez é importante para regulação do tônus do músculo liso, causando distonia muscular, constrição vascular; hipertensão pulmonar e sistêmica, disfunção erétil, contrações gastrintestinais, disfagia e dores abdominais. A diminuição dos níveis de cGMP através do esgotamento do NO também poderá levar à ativação e agregação de plaquetas, promovendo a formação de coágulos (ROTHER *et al.*, 2005).

Ainda devido a diminuição do NO disponível, pode ocorrer a aderência de hemácias falcizadas ao endotélio vascular, através da ligação do VLA-4 (antígeno de ativação tardia-4) presente na membrana hemácias com a fibronectina, a VCAM-1 (molécula de adesão celular-vascular-1) e o Lu/BCAM [grupo sanguíneo Luterano (Lu)/antígenos molecular de adesão de células basais (BCAM)] presentes na membrana do endotélio vascular. Pode ocorrer também a lateralidade lipídica alterada (exposição da fosfatidilserina) na monocamada externa da membrana da hemácia falciforme contribuindo para sua adesão ao endotélio, além da hemólise e consequente vaso-oclusão. Além disso, danos oxidativos nas proteínas de membrana da hemácia contribuem para deformar ainda mais sua estrutura. Outros ligantes conhecidos como CD36 (grupo de diferenciação 36) e CD37 (grupo de diferenciação 37), presentes na membrana da hemácia falcizada e na membrana do endotélio, ligam-se a trombospondina-1 (TSP). O eritrócito falciforme vai se ligar via ICAM-4 (molécula de adesão intercelular-4) à plaqueta ativada pelo receptor $\alpha 2\beta 3$. A exposição de $\alpha 2\beta 3$ na superfície plaquetária

ocorre após a estimulação causada pela ligação da trombospondina 1 ao CD47 (grupo de diferenciação 47) endotelial. O mesmo $\alpha 2\beta 3$ da plaqueta também pode ligar-se ao ICAM-1 (molécula de adesão intercelular endotelial-1) via fibrinogênio (Fg). Além disso, os reticulócitos ligam-se ao endotélio através da ligação VLA-4 com fibronectina e VCAM-1 ou ICAM-4 com CD36. Através do CD11 ou CD18 (grupo de diferenciação 11 ou 18 respectivamente) presentes na membrana neutrófilo este também se ligará ao reticulócito via ICAM-4. Em conjunto, esses eventos são responsáveis pela maioria dos sintomas observados na AF (GARNIER *et al.*, 2020; PICCIN *et al.*, 2019; TELEN, 2016)

- **Histórico do uso da hidroxiureia e seus mecanismos de ação**

A hidroxiureia ou hidroxycarbamida foi inicialmente utilizada como agente quimioterápico no tratamento do câncer, atuando na fase S do ciclo celular como um agente antiproliferativo com função de citorredução e atividade antimetabólica, inibindo a ribonucleotídeo redutase, causando assim uma depleção do *pool* de desoxirribonucleotídeos, reduzindo drasticamente a proliferação celular e o câncer (KAPOR *et al.*, 2021).

Atualmente a HU é o único medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos e pelo Ministério da Saúde (MS) no Brasil para o tratamento da DF. A descoberta da sua eficácia para o tratamento da DF surgiu a mais de 35 anos e vem ao longo do tempo demonstrando sua capacidade de reduzir quase todas as complicações agudas e crônicas da doença (WALKER; OFORI-ACQUAH, 2015).

A HU é administrada diariamente a pacientes com AF por via oral na forma de cápsulas, comprimidos solúveis ou líquido. Sua dose inicial é de 25 mg/kg e aumenta para dose máxima tolerada (DMT), podendo apresentar variações na dosagem de acordo com a prescrição médica (KARKOSKA; MCGANN, 2021).

A HU é prontamente absorvida após administração oral. Picos de níveis plasmáticos são alcançados em uma a quatro horas após uma dose oral. Com doses aumentadas, são observados picos médios de concentrações plasmáticas. A HU distribui-se rápida e extensamente pelo organismo, apresentando um volume de distribuição estimado aproximando-se ao da água corporal total. A HU concentra-se nos leucócitos e eritrócitos e atravessa a barreira hematoencefálica. Até 50% da dose oral sofre conversão através de vias metabólicas que não estão totalmente caracterizadas. Uma delas é provavelmente o metabolismo hepático saturável. Outra via menor pode ser a degradação a ácido acetohidroxâmico pela urease encontrada nas bactérias intestinais. A excreção da

HU em humanos provavelmente é um processo linear renal de primeira ordem. Em pacientes com malignidades, a eliminação renal varia de 30 a 55% da dose administrada (ANVISA, 2021).

Os mecanismos de ação da HU no tratamento da AF ainda não foram totalmente esclarecidos. Seus efeitos terapêuticos incluem a melhora nos parâmetros avaliados no hemograma completo, aumento da contagem de reticulócitos, aumento da sobrevivência e reologia das hemácias com redução da hemólise através da indução da produção da Hemoglobina fetal (HbF) e L-glutamina no eritrócito, diminuição da concentração de HbS e diminuição de células falcizadas, com consequentemente redução da vaso-oclusão, diminuição do estresse oxidativo e do estresse metabólico cerebral, diminuição da ocorrência de AVC e da ativação do sistema do complemento (KARKOSKA; MCGANN, 2021, ROUMENINA *et al.*, 2020; FIELDS *et al.*, 2019; PICCIN *et al.*, 2019; PECKER *et al.*, 2017; LUCHTMAN-JONES *et al.*, 2016; SUMMARELL; SHEEHAN, 2016).

Evidências apontam que o aumento da produção de HbF seja um dos fatores chave no tratamento da AF. Acredita-se que o aumento de metabólitos do NO plasmático está correlacionado com o aumento da concentração de cGMP (guanosina 3,5-monofosfato cíclica) mediada pela sGC (guanilil ciclase solúvel). O NO se liga diretamente ao grupo desoxi-heme ferroso da enzima, gerando o complexo ferro-nitrosil, ativando a via sGC/cGMP promovendo o efeito vasodilatador no endotélio. Outro mecanismo proposto para o aumento de NO intravascular e intracelular ocorre pela interação da HU com oxihemoglobina e desoxihemoglobina com oxidação destas em metemoglobina (metHb). A HU poderá ainda interagir com outras moléculas de hemoglobina presentes e formar o complexo nitrosil-hemoglobina (HbNO), liberando lentamente o NO da ligação com a hemoglobina, aumentando assim seus níveis intracelulares. A HU pode também se decompor quimicamente ou enzimaticamente (pela ação da peroxidase, urease ou catalase) e produzir grupos NO, aumentando sua concentração intravascular (CONRAN; TORRES, 2019; KING, 2004; COKIC *et al.*, 2006).

Acredita-se também que ativação via sGC/cGMP pela HU induza a expressão do gene da γ -globina (*HBG1*) da HbF em eritrócitos e suas linhagens de células primárias, ocorrendo uma diminuição drástica dos eventos envolvidos na falcização, pela promoção da hidratação das hemácias, evitando a deformabilidade e consequentemente a diminuição da taxa de hemólise e de leucócitos circulantes, diminuindo assim, a inflamação endotelial e as crises vaso-oclusivas. A HU promove também o aumento do volume corpuscular médio (VCM) e como consequência são observadas hemácias

maiores, gerando uma melhora em sua reologia (RENÓ et al., 2020; MCGANN; WARE, 2015; SUMMARELL; SHEEHAN, 2016; PECKER *et al.*, 2017). O aumento da produção de HbF pela HU, mantém a distribuição de HbF nos eritrócitos (conhecidos também como células F). Uma porcentagem de HbF igual a 30%, que corresponde a uma distribuição de HbF quase pancelular nos eritrócitos variando de 70% a 80% de células F, pode prevenir a polimerização de HbS e falcização das hemácias, reduzindo a frequência e intensidade da maioria das complicações da AF (QUINN et al., 2021; STEINBERG, 2014).

Outro mecanismo proposto pela ação da HU é a diminuição da produção da VCAM-1 pelo endotélio, com consequente diminuição da adesão de hemácias falcizadas e reticulócitos ao endotélio vascular. Isso facilita a recaptção de cálcio para os estoques intracelulares das células endoteliais, via bomba de Ca^{2+} , abrindo canais de K^{+} e fechando canais de Na^{+} , resultando em um relaxamento do vaso. Outro mecanismo desencadeado pela HU ocorre através indução da fosforilação e ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), uma enzima responsável pela produção de NO no endotélio vascular, que ativada causará vasodilatação (SUBOTIČKI *et al.*, 2021). Este efeito é modulado por um aumento dos níveis intracelulares da cAMP (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico) que estimula a fosforilação da Ser1177 (um resíduo de serina que é considerado um sítio de ativação da eNOS) pela PKA (proteína cinase A). O aumento da atividade da eNOS também leva a aumentos de cGMP em células endoteliais, que implicarão no relaxamento do endotélio (COKIC et al., 2006).

Sabe-se que na AF a hipóxia/reperfusão levam à ativação de vias inflamatórias envolvendo leucócitos mononucleares, polimorfonucleares e plaquetas. (TELEN, 2016). Para avaliar os efeitos anti-inflamatórios da HU em indivíduos com AF, Garnier *et al.* (2020) coletaram e purificaram MPs (micropartículas de vesículas extracelulares submicrônicas) que expõem em sua superfície a PS (fosfatidilserina). Estas MPs são comumente encontradas em alta concentração na AF. Foram obtidas MPs de participantes com AF antes e dois anos após o início do tratamento com HU e MPs durante uma crise vaso-oclusiva e após recuperação desse evento. Observaram-se aumento do mRNA de ICAM-1 e da proteína ICAM-1 (responsável pela adesão de neutrófilos ao endotélio vascular) nos participantes com AF comparados aos voluntários saudáveis. A superexpressão de ICAM-1 foi causada principalmente por MPs derivadas de eritrócitos da AF. MPs dos participantes com AF tratados com HU diminuíram os efeitos pró-inflamatórios em células endoteliais em comparação com MPs coletados antes da terapia

com HU. Os MPs liberados durante a crise vaso-oclusiva aumentaram os níveis de ICAM-1, de maneira dependente de PS, em comparação com os MPs coletados de participantes recuperados da crise vaso-oclusiva. Os autores concluíram que os MPs desempenham um papel fundamental na fisiopatologia da AF desencadeando um efeito pró-inflamatório de células endoteliais e que o tratamento com HU reduz a exposição de PS em MPs, o que anula suas propriedades pró-inflamatórias.

A HU também contribui para a modulação da atividade do sistema antioxidante, diminuindo marcadores inflamatórios e estabilizando a integridade da membrana eritrocitária (LANARO, 2009). Indivíduos com DF estão sujeitos a uma carga excessiva de estresse oxidativo e uma baixa disponibilidade de NO, oriundos dos processos de hemólise crônica (que liberará hemoglobina e arginase no plasma), além da vaso-oclusão proveniente do aumento da exposição de moléculas de adesão em eritrócitos e plaquetas com consequente adesão ao endotélio vascular (TAYLOR *et al.*, 2008).

Renó *et al.* (2020) realizaram quantificação lipídica e avaliaram parâmetros do estresse oxidativo em eritrócitos de indivíduos saudáveis (controle) e de pacientes com AF tratados e não tratados com HU. Os eritrócitos de indivíduos com AF, independente do tratamento com HU, apresentaram aumento do estresse oxidativo em relação ao grupo controle, incluindo TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico), teor de Fe^{3+} (o nível de Fe^{3+} é um indicador indireto de espécies reativas de oxigênio - ROS) e fragilidade osmótica e diminuição do colesterol total. Observou-se que o tratamento da AF com HU aumentou o teor de Fe^{3+} e atividade da GSH-Px e diminuiu a atividade da glutathione redutase (GR), dos níveis de glutathione, de colesterol total e do conteúdo de fosfolípidios.

Em um estudo exploratório marcadores de estresse foram medidos em amostras de plasma para investigar o estresse oxidativo sistêmico na AF e o impacto potencial da terapia com HU. A terapia com HU foi associada a uma diminuição do estresse oxidativo com valores mais baixos de sCD14 (grupo de diferenciação 14 solúvel – com efeito anti-inflamatório sistêmico), GSH e superóxido dismutase (SOD) na AF, reforçando a ideia de que a doença está associada a uma desregulação substancial das respostas oxidativas e que estas podem ser atenuadas pelo tratamento com HU (VINHAES *et al.*, 2020)

Outro estudo investigou a viabilidade celular, juntamente com marcadores inflamatórios e oxidativos em neutrófilos de indivíduos com AF e os efeitos da terapia HU sobre essas células, avaliando a responsividade à dose. Os autores demonstraram que os neutrófilos de participantes não tratados com HU apresentaram fragilidade da membrana e diminuição significativa da viabilidade celular. Os níveis de marcadores

inflamatórios; mieloperoxidase (MPO), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 10 (IL-10) e oxidativos; SOD, GSH-Px e malonaldeído (MDA) foram alterados nas células dos participantes com AF não tratados com HU. O tratamento com HU reverteu os níveis de todos os marcadores para concentrações semelhantes às de indivíduos saudáveis com uma relação dose-efeito positiva (PEDROSA; LEAL; LEMES, 2020).

Um estudo recente realizado por Roumenina *et al.* (2020) sobre a ação HU na modulação da resposta do sistema de complemento, avaliou se a droga evita danos aos tecidos de indivíduos com AF. Foi mostrado que a concentração plasmática do sistema de ataque a membrana (sC5b-9), um marcador para a ativação terminal do complemento, está aumentada em 61% no plasma dos participantes com AF não tratados com HU. Demonstrou ainda que a maior ativação do complemento *in vitro* foi promovida pelos eritrócitos de indivíduos com AF não tratados com HU. Além disso, foi observado que ativação do complemento está positivamente correlacionada com a porcentagem de células falciformes densas (DRBCs). Os autores concluíram que a hiperativação do complemento é um evento patogênico comum na AF que está associado à formação de DRBCs e hemólise, afetando hemácias, leucócitos e células endoteliais e que a ativação do complemento é parcialmente inibida nos pacientes tratados com HU.

Estudos genômicos também vêm demonstrando os mecanismos de ação da HU no tratamento da AF. De acordo com Zhu *et al.* (2017) a HU reativa o gene γ -globina fetal para aumentar a produção de HbF. Para determinar estes possíveis mecanismos de ação, foram quantificados em eritroblastos cultivados a partir de células CD34⁺ do sangue periférico de pacientes com AF o mRNA e os reguladores da transcrição NF-Y, GATA-1, GATA-2, BCL11A, TR4, MYB e NF-E4 que montam o complexo promotor γ -globina e regulam a transcrição deste gene. Com base nas alterações observadas nos níveis de expressão dos genes dos reguladores da transcrição *GATA-1*, *GATA-2* e *BCL11A* os autores calcularam o Índice de Capacidade de Resposta à Hidroxiureia (IndexHU-3), que se correlacionou fortemente com os níveis de HbF no sangue periférico, sendo este considerado um forte indicador de responsividade da HU em portadores de AF.

Em um estudo genômico associado às respostas da HU no aumento da produção de HbF em indivíduos com AF, tratados prospectivamente com aumento da dose de HU até atingir a DMT, identificaram-se importantes marcadores genéticos de baixa resposta ao tratamento com HU. Três novos loci gênicos, *PTPRD*, *RPH3AL* e *ELL2*, apresentaram variantes de nucleotídeo único (SNVs) associadas a respostas de HbF. O *PTPRD* é um

gene que codifica o receptor de proteína tirosina fosfatase envolvido em processos celulares, como crescimento e diferenciação celular, enquanto *RPH3AL* codifica uma proteína semelhante à rabfilina 3A, conhecida por estar envolvida na exocitose íon cálcio dependente. O *ELL2* codifica um fator de alongamento para a RNA polimerase II e pode modificar o processamento do mRNA sob os efeitos citostáticos da HU. Pacientes que possuíam essas variantes genéticas apresentaram níveis mais baixos de HbF relacionada a DMT de HU (MARAHATTA *et al.*, 2020).

Em outro estudo genômico realizado por Ware *et al.* (2011) projetado para fornecer dados da farmacocinética de primeira dose (PK) de HU ministrada em indivíduos com AF, investigaram-se parâmetros de farmacodinâmica (PD), incluindo resposta do aumento da HbF até a DMT. Nos participantes do estudo de PK, foi observada variabilidade substancial interpaciente, além de um novo fenótipo de absorção oral (rápida ou lenta) que influenciou os níveis séricos de HU e a exposição a DMT. As respostas de PD em foram robustas e semelhantes a outros estudos. A análise farmacogenética mostrou que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) influenciam os níveis basais de HbF, incluindo cinco variantes no gene *BCL11A*, mas nenhum influenciando DMT e percentual de HbF ou dose dependente. Os autores demonstraram que a HU aumenta a HbF em níveis que variam de 10% a 40%, verificando que essa variabilidade interpaciente é alta, sendo que a própria DMT é variável, e prognósticos precisos de respostas da HU não existem atualmente.

Recentemente tem-se discutido o uso da HU em crianças com AF, avaliando sua eficácia, dose/efeito, bem como a idade ideal para o início da administração. A terapia com HU, vêm demonstrando eficácia laboratorial e clínica quando administrada na DMT em crianças com AF, demonstrando que o tratamento precoce com HU não apresenta toxicidade, possui baixo risco carcinogênico, sendo, portanto, seguro, viável e altamente eficaz na prevenção de complicações da AF, incluindo episódios de dor, síndrome torácica aguda complicada, vaso-oclusão e AVC. Tem sido observado também diminuição da hipoxemia persistente, do estresse oxidativo, de danos neurocognitivos e redução da deficiência no crescimento e de vitamina D e (HEITZER *et al.*, 2021; KARKOSKA *et al.*, 2021; QUINN *et al.*, 2021; MARAHATTA, *et al.*, 2020; VINHAES *et al.*, 2020; SCHUCHARD *et al.*, 2019; THOMAS *et al.*, 2019; VAN GEYZEL *et al.*, 2019; TSHILOLO *et al.*, 2018; ADEGOKE *et al.*, 2017; ESTEPP *et al.*, 2017; PHILLIPS *et al.*, 2017; WARE *et al.*, 2011).

A decisão de prescrever HU não é estática e requer monitoramento contínuo cuidadoso tanto da adesão do tratamento, da idade de início, bem como da dose para otimizar o efeito. Assim, cabe aos médicos avaliarem os padrões hematológicos de rotina de cada paciente a fim de prescrever a dose ideal de HU (QUINN *et al.*, 2021; STEINBERG, 2014).

Os estudos elencados na presente revisão indicam que a prescrição médica precoce e universal da HU tanto para crianças quanto para adultos com AF que ainda não iniciaram a terapia é o padrão de atendimento, demonstrando que os benefícios do uso da HU vão além dos seus efeitos adversos. Um compromisso cuidadoso e deliberado para seguir na prática clínica o uso da HU é viável e necessário, pois resulta em melhorias mensuráveis nos resultados clínicos dos pacientes com AF.

Considerações Finais

Diante dos achados disponíveis na literatura, fica evidente a importância da terapia com HU no tratamento de portadores da AF evidenciada pelo aumento na sobrevida das hemácias, aumento do VCM, aumento da produção de NO, diminuição do estresse oxidativo, diminuição das crises dolorosas como a síndrome torácica aguda e a prevenção da ocorrência de AVC. Além da diminuição dos danos neurocognitivos, da deficiência no crescimento e de vitamina D em crianças. Todos os benefícios observados no tratamento da AF com HU melhoram a qualidade de vida dos pacientes. Estudos envolvendo a HU devem ser estimulados para aumentar a segurança e a adesão ao tratamento com consequente redução na morbidade da doença na nossa população.

Agradecimentos

Para realização da presente revisão agradecemos o apoio do Programa de Iniciação Científica da Pró-Reitoria de Pós-graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (Edital XXXIII BIC/UFJF - 2020/2021).

Referências

ADEGOKE, S. A. *et al.* Impact of Hydroxyurea on Anthropometry and Serum 25-Hydroxyvitamin D Among Children With Sickle Cell Disease. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 40, n. 4, p. e243-e247, 2017.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Hidroxiureia EMS S/A, 2021, Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=Hidroxiureia>. Acesso em: 20 de out. 2021.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília, 2015.

BUCHANAN, G. R. *et al.* Sick Cell Disease. **American society of Hematology**, v. 2004, n. 1, p. 35-47, 2004.

COKIC, V. P. *et al.* Hydroxyurea induces the eNOS-cGMP pathway in endothelial cells. **Blood**, v. 108, n. 1, p. 184-191, 2006.

CONRAN, N.; TORRES, L. cGMP modulation therapeutics for sickle cell disease. **Experimental Biology and Medicine**, v. 244, p. 132-146, 2019.

ESTEPP, J. H. *et al.* A clinically meaningful fetal hemoglobin threshold for children with sickle cell anemia during hydroxyurea therapy. **American Journal of Hematology**, v. 92, n. 12, p. 1333–1339, 2017.

FIELDS, M. E. *et al.* Hydroxyurea reduces cerebral metabolic stress in patients with sickle cell anemia. **Blood**, v. 133, n. 122, p. 2436-2434, 2019.

GARNIER, Y. *et al.* Plasma microparticles of sickle patients during crisis or taking hydroxyurea modify endothelium inflammatory properties. **Blood**, v. 136, n. 2, p. 247-256, 2020.

HEITZER, A. M. *et al.* Hydroxyurea treatment and neurocognitive functioning in sickle cell disease from school age to young adulthood. **British Journal of Haematology**, v. 195, p. 256-266, 2021.

KATO GJ, *et al.* Sick cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 18010, p. 1-22, 2018.

KAPOR, S, *et al.* Mechanisms of Hydroxyurea-Induced Cellular Senescence: An Oxidative Stress Connection? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, p. 1-17, 2021.

KARKOSKA, K. *et al.* Implementation of near-universal hydroxyurea uptake among children with sickle cell anemia: A single-center experience. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 68, e29008, 2021.

KARKOSKA, K.; MCGANN, P.T. How I approach disease-modifying therapy in children with sickle cell disease in an era of novel therapies. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 68, e29363, 2021.

KING, S. B. Nitric Oxide Production From Hydroxyurea. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 37, n. 6, p. 737-744, 2004.

KUYPERS, F. A. Hemoglobin S Polymerization and Red Cell Membrane Changes. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 28, n. 2, p. 155-179, 2014.

LANARO, C. *et al.* Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle cell anemia patients and effects of hydroxyurea therapy. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 85, p. 235-242, 2009.

LUCHTMAN-JONES, L. *et al.* Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin SC disease. **American Journal of Hematology**, v. 91, n. 2, p. 238-242, 2016.

MARAHATTA, A. *et al.* Genetic Variants That Influence Fetal Hemoglobin Expression from Hydroxyurea Treatment. **Blood**, v. 35, n.1, p. 8-9, 2020.

MCGANN, P.T.; WARE, R.E. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 14, n. 11, p. 1749-1758, 2015.

PECKER, L. H; SCHAEFER, B. A; LUCHTMAN, J. L. Knowledge insufficient: the management of haemoglobin SC disease. **British Journal of Haematology**, v. 176, n. 4, p. 515–526, 2017.

PEDROSA, A. M.; LEAL, L. K. A. M.; LEMES, R. P. G. Effects of hydroxyurea on cytotoxicity, inflammation and oxidative stress markers in neutrophils of patients with sickle cell anemia: dose-effect relationship. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 43, n. 4, p. 468-475, 2020.

PHILLIPS, K. *et al.* Hydroxyurea therapy in UK children with sickle cell anaemia: A single-centre experience. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 65, n. 2, e26833, 2017.

PICCIN, A. *et al.* Insight into the complex pathophysiology of sickle cell anaemia and possible treatment. **European Journal of Haematology**, v.102, p. 319-330, 2019.

QUINN, C. T. *et al.* Early initiation of hydroxyurea (hydroxycarbamide) using individualised, pharmacokinetics-guided dosing can produce sustained and nearly pancellular expression of fetal haemoglobin in children with sickle cell anaemia. **British Journal of Haematology**, v. 194, n. 3, p. 617-625, 2021.

RENÓ, C.O. *et al.* Oxidative stress assessment in sickle cell anemia patients treated with hydroxyurea. **Annals of Hematology**, v. 99, n. 5, p. 937-945, 2020.

RODRIGUEZ, A. *et al.* Hydroxyurea (hydroxycarbamide) genotoxicity in pediatric patients with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 65, n.7, e.27011, 2018.

ROUMENINA, L. T. *et al.* Complement activation in sickle cell disease: Dependence on cell density, hemolysis and modulation by hydroxyurea therapy. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 5, p. 456–464, 2020.

ROTHER, R. P. *et al.* The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin. **A Novel Mechanism of Human Disease**. JAMA, v. 293, n.13, p. 1653-1662, 2005.

SCHUCHARD, S. B. *et al.* Hydroxyurea use in young infants with sickle cell disease. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 66, e27650, 2019.

SILVA, M. C.; SHIMAUT, E. L. T. Eficácia e toxicidade da hidroxiuréia em crianças com anemia falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, n. 2, p. 144-148, 2006.

STEINBERG, M. H. *et al.* Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: a glass half full? **Blood**, v. 123, p. 481-485, 2014.

SUBOTIČKI, T. A. *et al.* Nitric Oxide Synthase Dependency in Hydroxyurea Inhibition of Erythroid Progenitor Growth. **Genes**, v. 12, n. 1145, 2021.

SUMMARELL, C. C.; SHEEHAN, V.A. Original Research: Use of hydroxyurea and phlebotomy in pediatric patients with hemoglobin SC disease. **Experimental Biology and Medicine**, v. 241, n. 7, p. 737-744, 2016.

TAYLOR, J. G. *et al.* Chronic Hyper-Hemolysis in Sickle Cell Anemia: Association of Vascular Complications and Mortality with Less Frequent Vasoocclusive Pain. **Plos One**, v. 3, n. 5, e2095, 2008.

TELEN, M. J. Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. **Blood**, v. 127, n. 7, p. 810-819, 2016.

THOMAS, R. *et al.* Prospective longitudinal follow-up of children with sickle cell disease treated with hydroxyurea since infancy. **Pediatric Blood & Cancer**, e27816, 2019.

TSHILOLO, L. *et al.* Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 2, p. 121-131, 2018.

VAN GEYZEL, L. *et al.* Higher oxygen saturation with hydroxyurea in paediatric sickle cell disease. **Archives of Disease in Childhood, archdischild**, v. 105, p. 575-579, 2019.

VINHAES, C. L. *et al.* Hydroxyurea treatment is associated with reduced degree of oxidative perturbation in children and adolescents with sickle cell anemia. **Nature Research**, v.10, e18982, 2020.

WALKER, A. L.; OFORI-ACQUAH, S. Dissection of the Expression Patterns of Hydroxyurea Transporters during Erythropoiesis and Myelopoiesis. **Blood**, v. 126, n. 23, p. 3396, 2015.

WARE, R. E. *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of hydroxyurea treatment for children with sickle cell anemia. **Blood**, v. 118, n. 18, p. 4985-4991, 2011.

WARE, R. E. *et al.* Sick cell disease. **Lancet**, v. 390, p. 311-323, 2017.

WARE, R. E.; DERTINGER, S. D. Absence of hydroxyurea-induced mutational effects supports higher utilisation for the treatment of sickle cell anaemia. **British Journal of Haematology**, v. 194, n. 2, p. 252-266, 2021.

WILLIAMS, T. N.; THEIN, S. L. Sick Cell Anemia and Its Phenotypes. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 191, p. 113-147, 2018.

ZHU, X. *et al.* Hydroxyurea differentially modulates activator and repressors of γ -globin gene in erythroblasts of responsive and non-responsive patients with sickle cell disease in correlation with Index of Hydroxyurea Responsiveness. **Haematologica**, v. 102, n. 12, p. 1995-2004, 2017.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE ÓLEOS ESSENCIAIS PRODUZIDOS NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL

PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF ESSENTIAL OILS PRODUCED IN THE NORTHEAST REGION OF BRAZIL

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.02>

Submetido em: 02/08/2022

Revisado em: 15/10/2022

Publicado em: 03/11/2023

Alice Lima Rosa Mendes

Universidade de Brasília, Pós-graduanda em Nanociência e Nanobiotecnologia,
Brasília-DF

<http://lattes.cnpq.br/0937593399537592>

Mayara Ladeira Coelho

Centro Universitário UNIFACID, Doutora em Biotecnologia pela Rede Nordeste de
Biotecnologia – RENORBIO – Teresina-Piauí

<http://lattes.cnpq.br/5634589156742478>

Jairelda Sousa Rodrigues

Centro Universitário UNIFACID, Doutora em Biotecnologia pela Rede Nordeste de
Biotecnologia – RENORBIO – Teresina-Piauí

<http://lattes.cnpq.br/9271149529096985>

Resumo

Os óleos essenciais são utilizados em nossos antepassados, como ação terapêutica, extraídos por diversas partes da planta como flor, folha, fruto através de técnicas de arraste a vapor. A indústria farmacêutica utiliza mais de 300 óleos essenciais de diversas plantas no mundo. A presente pesquisa, teve como objetivo, avaliar as principais ações farmacológicas dos compostos extraídos dos óleos essenciais produzidos em cada estado da região nordeste do Brasil. O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura, para o levantamento dos artigos, a coleta de dados foi realizada por meio das bases de dados: MEDLINE, LILACS, SciELO, Science Direct e BDTD. Para a realização do

levantamento de dados da pesquisa, foi usada a combinação das palavras-chave, consideradas Descritores em Ciência e Saúde (DeCS). Os termos foram utilizados palavras com os descritores palavras do título e do resumo. Foram analisadas publicações no período de 2010 a 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol. Diante disso, os resultados revelaram que os 23 artigos selecionados apresentaram predominância da abordagem descritiva e quantitativa. Nessa perspectiva, com o que foi analisado, a espécie que mais obteve artigos publicados nas bases de dados foi a *Croton rudolphianus*, seguido por *Citrus aurantium*, *Lippia sidoides*, *Melissa officinalis* e por último *Cymbopogon schoenanthus* e *Hyptis dilatata* Benth. Os OEs apresentaram uma vasta atividade antimicrobiana, frente à várias espécies de bactérias e fungos, assim como, uma diversidade de compostos bioativos entre os seus constituintes fitoquímicos e farmacológicos.

Palavras-Chave: Estados; Atividade bacteriana; Atividade Antifúngica; Atividade Fitoquímica; Plantas.

Abstract

Essential oils are used in our ancestors, as a therapeutic action, extracted by different parts of the plant such as flower, leaf, fruit through steam drag techniques. The pharmaceutical industry uses more than 300 essential oils from different plants in the world. This research aimed to evaluate the main pharmacological actions of compounds extracted from essential oils produced in each state in northeastern Brazil. The present study is a bibliographic research of the integrative literature review type, for the survey of articles, data collection was carried out through the following databases: MEDLINE, LILACS, SciELO, Science Direct and BDTD. To carry out the survey data, a combination of keywords, considered Descriptors in Science and Health (DeCS) was used. The terms were used with the descriptors words of the title and abstract. Publications from 2010 to 2020 were analyzed, in Portuguese, English and Spanish. Therefore, the results revealed that the 23 selected articles presented a predominance of the descriptive and quantitative approach. In this perspective, with what was analyzed, the species that most obtained articles published in the databases was *Croton rudolphianus*, followed by *Citrus aurantium*, *Lippia sidoides*, *Melissa officinalis* and finally *Cymbopogon schoenanthus* and *Hyptis dilatata* Benth. The EOs showed a vast antimicrobial activity, against several species of bacteria and fungi, as well as a diversity of bioactive compounds among their phytochemical and pharmacological constituents.

Keywords: States; Bacterial activity; Antifungal Activity; Phytochemical Activity; Plants.

Introdução

Desde a antiguidade, os egípcios utilizavam esses óleos essenciais como perfumes nos rituais de mumificação e religiosos. Os óleos essenciais (OE) são extraídos através de técnicas de arraste a vapor e prensagem de diversas partes das plantas. (REZENDE, 2020). A indústria alimentícia, cosmética, perfumaria e farmacêutica são as que mais negociam essa matéria-prima para a produção de aromas e fragrâncias. A indústria farmacêutica possui um grande potencial nas pesquisas biotecnológicas.

Os óleos essenciais possuem características naturais como cheiro e sabor. Possuem compostos voláteis naturais, que apresentam compostos como: monoterpenos, diterpenos, sesquiterpenos. Possuem também os compostos que apresentam atividade antiinflamatória; antitumoral; anticoagulante; anticancerígenas; antifúngicas como a terpinen-4-ol, piperidina, cariofileno, D miristicina, germacreno. Esses compostos, são produzidos por plantas que apresentam atração de polinizadores na proteção das plantas e dos ambientes com temperaturas elevadas atuando no ataque e na defesa dos predadores (INACIO, 2014).

Os óleos essenciais possuem atividade farmacológica anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, analgésica, cicatrizantes, hormonais, antissépticos (MAGALHÃES *et al.*, 2015). Nesse sentido, a pesquisa teve como objetivo, avaliar os principais compostos fitoquímicos, extraídos dos óleos essenciais produzidos em cada estado da região nordeste do Brasil e fazer um estudo literário das ações farmacológicas existentes em cada óleo, observando a ação terapêutica.

Metodologia

Trata-se, de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa da literatura sobre os estudos que identificaram a avaliação farmacológica de óleos essenciais produzidos na região nordeste do Brasil. A coleta de dados foi realizada por meio das bases de dados: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências de Saúde), SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e BDTD (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações). Foi usada a combinação das seguintes palavras-chave, consideradas nos Descritores em Ciência e Saúde (DeCS): “Plantas” AND “Atividade bacteriana”; “Atividade Antifúngica” AND “Plantas”; “Estados” AND “Plantas”; “Atividade fitoquímica”. Os termos foram utilizados palavras com os descritores palavras do título e do resumo utilizando publicações no período de 2010 a 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados nos últimos dez anos, disponíveis para acesso gratuito, na íntegra, em idioma português, inglês e espanhol, que abordaram a temática proposta. Foram excluídos da pesquisa os editoriais, resumos, cartas ao editor, artigos repetidos, revisões bibliográficas e estudos que não corresponderam à temática relevante ao alcance do objetivo da revisão.

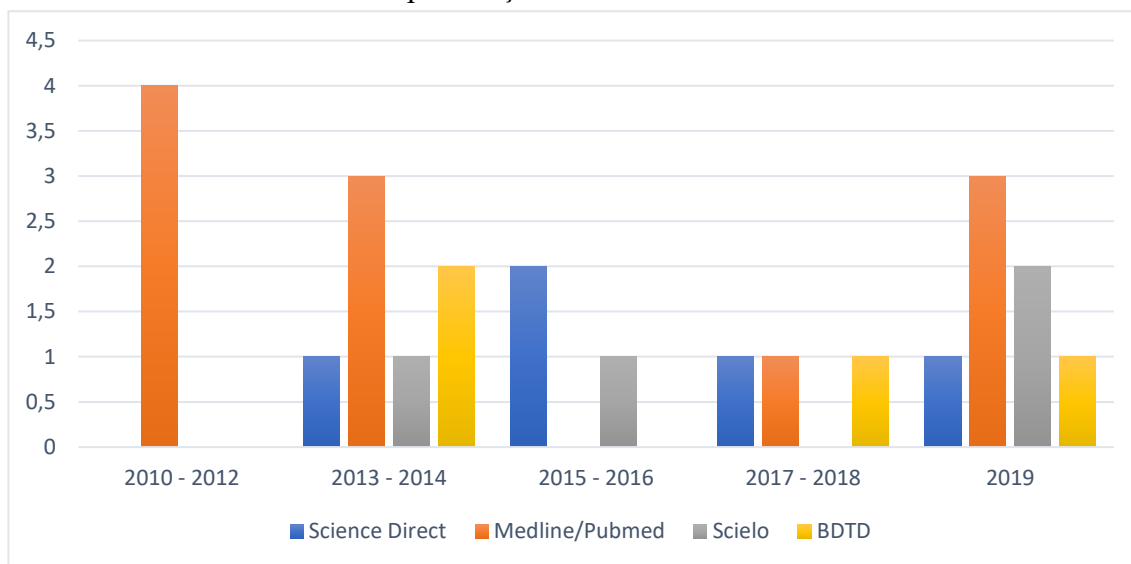
Na primeira etapa foi definida a questão norteadora e formulada a pergunta da pesquisa, sendo a mesma direta e clara; na segunda etapa foram estabelecidos os parâmetros de inclusão e exclusão; na terceira etapa identificaram-se os estudos pré-selecionados e selecionados; quarta etapa categorizou-se os artigos designados; na quinta etapa analisou-se e interpretaram-se os resultados e finalmente na sexta etapa os resultados da revisão foram expostos (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

A análise dos estudos selecionados em relação ao delineamento da pesquisa, foi realizada de forma descritiva, possibilitando observar, descrever e classificar os dados, com intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema a ser explorado.

Resultados e Discussão

Dessa forma, foram excluídos artigos em que não citavam as palavras chaves, artigos que não estavam no período em que foi realizado a pesquisa e artigos que não citavam as atividades farmacologia dos óleos essenciais. Os artigos a redação final desta revisão integrativa, foram utilizados 23 estudos referentes aos óleos essenciais de plantas típicas da região nordeste que apresentam atividade antimicrobiana. No Gráfico 1 analisa-se as bases de dados Science Direct, Medline/Pubmed, Scielo e BDTD de acordo com o ano de publicação.

Gráfico 1: Conforme o ano de publicação e as bases de dados.



Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Diante disso, verificou-se que a maioria dos estudos entre o período de 2019-2020 (n=6) e 2013-2014 (n=7), uma grande quantidade de estudos examinados em relação aos anos nas bases de dados pesquisadas, há um grande interesse na pesquisa científica em relação aos óleos essenciais, seguido de 2017-2018 (n=3), 2015-2016 (n=3) e 2010-2012 (n=4) um menor interesse de publicações nesses anos. A base de dados em que foi possível encontrar um maior número de publicações foi a Medline/Pubmed, com publicações de natureza internacional, com 40% (n= 25) dos artigos encontrados tiveram atividade fitoquímica, 31% (n=23) em atividade antibacteriana e 29% (n=19) atividade antifúngica. Os óleos essenciais eles possuem uma ação farmacológica contra vários tipos de microrganismo e sua importância para o desenvolvimento de novos bioprodutos. A Tabela 1 mostra plantas medicinais pesquisadas e classificadas por região onde são

encontradas na região nordeste do Brasil, analisando o tipo de método utilizado, parte da planta utilizada para extração do óleo e sua atividade farmacológica.

Tabela 1: Plantas medicinais pesquisadas e sua classificação conforme a região brasileira de ocorrência, quantitativo de menções nos artigos e para obtenção dos óleos essenciais.

Planta Medicinal Nome Popular/Nome Científico	Região Nordeste	Quantidade de artigos	Tipo de extração	Parte da planta utilizada	Atividade farmacológica
Capim-limão / <i>Cymbopogon schoenathus</i>	Alagoas - AL	01	Destilação a vapor d'água	Touceira de capim e folhas	Calmante, antiespasmolítica, analgésico e bom sinergismo com antibióticos.
Pimenta do reino/ <i>Piper nigrum L.</i>	Bahia - BA	04	Arraste com vapor d'água.	Grãos	Analgésico, anti- inflamatório, anticonvulsante e neuroprotetores
Alecrim-da- chapada/ <i>Lippia sidoides</i>	Ceará - CE	02	Vapor d'água.	Folhas	Antibacteriano antifúngico
Hortelã-do-mato/ <i>Hyptis dilatata benth</i>	Maranhã o - MA	02	Hidrodestilaç ão	Florais da planta	Antifúngica, antibacteriana e atividade fitoquímica
Laranja da terra/ <i>Citrus aurantiu</i>	Paraíba - PB	04	Prensagem a frio da casca do fruto	Folhas e casca	Insônia, ansiedade, tratamento do nervosismo
Velame/ <i>Cróton pulegioidorus</i>	Pernamb uco- PE	03	Hidrodestilaç ão	Flores e folhas	Inseticida, fungicida e bactericida
Erva cidreira/ <i>Melissa officinalis</i>	Piauí - PI	03	Hidrodestilaç ão	Flores e folhas	Antimicrobiana
Eucalipto comum/ <i>Eucalyptus urograndis</i>	Sergipe - SE	02	Vapor d'água.	Caule	Tratamento de infecções causadas por microrganismos
Patchouli/ <i>Patchouli</i>	Rio grande do Norte - RN	02	Vapor d'água.	Flores e folhas	Antibacteriana

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Os tipos de plantas medicinais encontradas na região nordeste do Brasil, que possuem o nome popular e científico da planta, averiguando assim a quantidade de artigos selecionados dentre os 9 estados da região nordeste do Brasil. Desta forma a Tabela 4 a seguir expõe todos os achados referentes a presente pesquisa.

Tabela 4: Levantamento descritivo dos estudos pesquisados, classificados por autor, ano, título do artigo, tipo de estudo e resumo.

Autor /ano	Título do Artigo	Tipo de Estudo	Resumo
GARCIA-RISCO <i>et al.</i> , 2017	Biological activities of Asteraceae (<i>Achillea millefolium</i> and <i>Calendula officinalis</i>) and Lamiaceae (<i>Melissa officinalis</i> and <i>Origanum majorana</i>) plant extracts / Atividades biológicas de extratos vegetais de Asteraceae (<i>Achillea millefolium</i> e <i>Calendula officinalis</i>) e Lamiaceae (<i>Melissa officinalis</i> e <i>Origanum majorana</i>)	Experimental	Os extratos de Asteraceae, e Lamiaceae os extratos foram analisados quanto ao teor total de compostos fenólicos e teor de flavonoides. A composição do óleo volátil dos extratos supercríticos foi analisada por cromatografia gasosa e a toxicidade celular e a capacidade antioxidante. Todavia, os efeitos sobre a toxicidade celular indicam que o efeito na viabilidade celular não está relacionado à atividade antioxidante dos extratos.
POURGHANBARI <i>et al.</i> , 2016	Antiviral activity of the oseltamivir and <i>Melissa officinalis</i> L. essential oil against avian influenza A virus (H9N2).	Experimental	A erva-cidreira é uma novidade como remédio natural e potente para o tratamento de infecções virais, uma vez que os vírus da gripe estão desenvolvendo amplamente resistência aos antivirais. O óleo essencial de <i>Melissa officinalis</i> e sua eficácia sinérgica contra o vírus da influenza aviária (AIV) inibição da hemaglutinação mostrou que o MOEO não foi capaz de inibir a aglutinação dos glóbulos vermelhos. o aumento do AVI foi suprimida pela concentração diferente de oseltamivir completamente ou perto de 100%.
TAHERPOUR <i>et al.</i> , 2012	Chemical composition analysis of the essential oil of <i>Melissa officinalis</i> L. from Kurdistan, Iran by HS/SPME method and calculation of the biophysicochemical coefficients of the components / Análise da composição química do óleo essencial de <i>Melissa officinalis</i> L. do Curdistão, Irã pelo método HS / SPME e cálculo dos coeficientes biofísico-químicos dos componentes	Experimental	Os constituintes voláteis do óleo essencial de <i>Melissa officinalis</i> L. selvagem, foram extraídos por headspace/ microextração em fase sólida e analisados por cromatografia gasosa e cromatografia / espectrometria de massa. De um total de 14 compostos no óleo, 12 (85,7%) foram identificados
ABDELLATIF <i>et al.</i> , 2014	Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil from leaves of Algerian <i>Melissa officinalis</i> L. / Composição química e atividade antimicrobiana do óleo essencial das folhas da <i>Melissa officinalis</i> L da Argélia	Experimental	O óleo essencial obtido das folhas de <i>Melissa officinalis</i> L. foi investigado quanto à sua composição química e atividade antimicrobiana in vitro. Os resultados do óleo essencial apresentaram alta atividade antimicrobiana contra microrganismos direcionados principalmente contra bactérias patogênicas humanas, uma levedura

			Candida albicans e fungos fitopatogênicos
ALMEIDA <i>et al.</i> , 2017	Estudos químicos e biológicos dos óleos essenciais e extratos de <i>Hyptis dilatata</i> Benth (Lamiaceae), procedentes da Serra do Tepequém-Amajari/Roraima; <i>Hyptis dilatata</i> Benth (Lamiaceae), procedentes da Serra do Tepequém-Amajari/Roraima.	Experimental	A espécie <i>Hyptis dilatata</i> Benth, é encontrada no cerrado do Brasil é bastante conhecida por ser aromática e apresentar propriedades bioativas como antioxidantes, bactericida, fungicida e inseticida. Neste trabalho, estudaram-se os componentes químicos, a atividade biológica do óleo essencial e dos extratos de folhas e flores considerando o período seco e chuvoso.
VIEIRA, 2018	Estudo químico e avaliação da atividade microbiológica do óleo essencial das folhas de <i>Hyptis dilatata</i> Benth	Experimental	<i>Hyptis dilatata</i> Benth é conhecida popularmente como “Hortelãzinho-do-mato”. O presente estudo apresenta a avaliação química e avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica do óleo essencial extraído das folhas através de CG-EM que identificou 10 compostos e seus constituintes majoritários. A atividade antimicrobiana foi avaliada pela técnica de microdiluição em caldo para a determinação da Concentração Fungicida Mínima (CFM) Concentração Bactericida Mínima (CBM) Concentração Inibitória Mínima (CIM). Diante dos resultados da pesquisa analisou-se que a <i>Hyptis dilatata</i> possui como agente terapêutico complementar aos tratamentos das enfermidades causadas por esses microrganismos
BASTOS <i>et al.</i> , 2020	Encapsulation of black pepper (<i>Piper nigrum</i> L.) essential oil with gelatin and sodium alginate by complex coacervation / Encapsulação de óleo essencial de pimenta do reino (<i>Piper nigrum</i> L.) com a gelatina e alginato de sódio por coacervação complexa	Experimental	O óleo essencial de pimenta-do-reino no encapsulamento pode proteger o EO e preservar seus terpenos teve como objetivo analisar a composição do OE de pimenta-do-reino, determinando as condições mais adequadas para a formação do complexo entre gelatina e alginato de sódio
ZACARÃO <i>et al.</i> , 2013	Estudo da propriedade antimicrobiana dos óleos essenciais de alho (<i>Allium sativum</i>), pimenta do reino (<i>Piper nigrum</i>) e pimenta rosa (<i>Schinus molle</i>) para aplicação em cortes de frango temperados.	Experimental	Os óleos essenciais de alho, pimenta rosa e pimenta do reino foram avaliados a fim de verificar e comprovar sua atividade antimicrobiana frente às bactérias <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> através do método de Concentração Inibitória Mínima (CIM). Obteve como resultados do teste de concentração inibitória mínima comprovaram eficiência bacteriostática para ambos os óleos testados, porém, os óleos essenciais de pimenta rosa e pimenta preta demonstraram maior efeito para a

			bactéria <i>S. aureus</i> em comparação a <i>E. coli</i> . J
LAVINIKI <i>et al.</i> , 2013	Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> dos óleos essenciais de canela da china (<i>Cinnamomum cassia</i>), orégano (<i>origanum vulgare</i>), pimenta negra (<i>Piper nigrum</i>) e tomilho (<i>thymus vulgaris</i>) branco frente a amostras de <i>Salmonella enterica</i> isoladas de aves/ <i>In vitro</i> antimicrobial activity of essential oils of cinnamon (<i>Cinnamomum cassia</i>). Orégano (<i>origanum vulgare</i>), thyme (<i>Thymus vulgaris</i> and black pepper (<i>Piper nigrum</i>) against strains of <i>Salmonella enterica</i> isolated from poultry	Experimental	O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> do óleo essencial (<i>Piper nigrum</i>), frente a amostras de <i>Salmonella enterica</i> isolada. O resultado foi possível analisar o efeito inibitório dos óleos no crescimento dos microrganismos com estudo de óleos principalmente orégano, que é uma alternativa natural para a indústria na redução nos produtos.
COSTA <i>et al.</i> , 2020	Nanopartículas poliméricas preenchidas com óleo essencial de <i>Piper nigrum</i> : caracterização química e morfológica	Experimental	Óleo essencial (OE) de <i>Piper nigrum</i> apresentam diversas atividades biológicas, como atividade anti-inflamatória, antioxidante, antibactericida, antifúngica e inseticida. O presente estudo teve como caracterizar as nanopartículas poliméricas biodegradáveis, sintetizadas no intuito de servirem de nanocarreadores do OE de <i>Piper nigrum</i> esses dados fornecem características das nanopartículas contendo OE, mostrando que a formulação de nanopartículas representa uma alternativa eficaz no uso do OE de <i>Piper nigrum</i>
ESTEVES; ECKER, 2020	Avaliação da atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> do óleo essencial de <i>Eucalyptus urograndis</i> em cepas padrão de bacilos gram negativos	Experimental	O combate de afecções das vias respiratórias, dores de estômago, diabetes, cistites e diarreia. Sendo primordial a avaliação da composição química, atividades antioxidante e antimicrobiana, uma vez que determinará a bioatividade do óleo essencial de <i>Eucalyptus urograndis</i> em cepas padrão de bacilos gram-negativos que foi extraído pelo método de Clevenger, e o teste de susceptibilidade antibacteriana <i>in vitro</i> . O presente trabalho mostrou-se eficaz como agente antimicrobiano, podendo ser considerado no desenvolvimento de novos antibacterianos
GOLDBECK <i>et al.</i> , 2014	Bioactivity of essential oils from <i>Eucalyptus globulus</i> and <i>Eucalyptus urograndis</i> against planktonic cells and biofilms of <i>Streptococcus mutans</i> . / Bioatividade de óleos essenciais	Experimental	A atividade antimicrobiana de óleos essenciais (Eos) de duas espécies de eucalipto (<i>Eucalyptus globulus</i> e <i>Eucalyptus urograndis</i>) contra células planctônicas e de biofilme. O ensaio de difusão em ágar e determinando as concentrações inibitórias mínimas,

	de <i>Eucalyptus globulus</i> e <i>Eucalyptus urograndis</i> contra células planctônicas e biofilmes de <i>Streptococcus mutans</i>		cinética de ação e capacidade de inibir a formação de biofilme. A produção de biofilme por <i>S. mutans</i> também foi inibida na presença dos óleos testados, o que gerou resultados mais eficazes quando comparado ao NaF (fluoreto de sódio).
CARDOSO <i>et al.</i> , 2019	Potencial Antimicrobiano do Óleo da Folha de <i>Eucalyptus urograndis</i> Frente <i>Staphylococcus aureus</i>	Experimental	Alternativas não invasivas no controle de infecções tornou-se o principal objetivo de muitos grupos de pesquisa voltados para a química medicinal e farmacológica. Diante disso, o objeto da avaliação e determinação do potencial antimicrobiano do óleo essencial extraído do <i>Eucalyptus urograndis</i> obteve como resultado a atividade antimicrobiana frente a <i>Staphylococcus aureus</i> .
TENEVA <i>et al.</i> , 2019	Chemical composition, antioxidant activity and antimicrobial activity of essential oil from <i>Citrus aurantium L</i> zest against some pathogenic microorganisms. / Composição química, atividade antioxidante e atividade antimicrobiana do óleo essencial de <i>Citrus aurantium L</i> raspas contra alguns microrganismos patogênicos	Experimental	Atividade antioxidante e atividade antimicrobiana e composição química do óleo essencial de <i>Citrus aurantium</i> apresentou como resultados que os principais componentes do óleo essencial foram limoneno, β -mirceno e α -pineno. Atividade antimicrobiana, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i>
HOU <i>et al.</i> , 2019	Extraction of essential oil from <i>Citrus reticulata</i> Blanco peel and its antibacterial activity against <i>Cutibacterium acnes</i> (formerly <i>Propionibacterium acnes</i>). / Extração de óleo essencial da casca de <i>Citrus reticulata</i> Blanco e sua atividade antibacteriana contra <i>Cutibacterium acnes</i> (anteriormente <i>Propionibacterium acnes</i>)	Experimental	A laranja (<i>cítrico</i>) é uma das frutas de maior produção do mundo. Diante desse trabalho foi desenvolvido o método de hidrodestilação para extrair o óleo essencial cítrico (OE) da casca de Blanco. Nesse sentido, o cítrico mostrou notável atividade antibacteriana contra <i>Cutibacterium acnes</i> (<i>C. acnes</i>). Anteriormente <i>P. acnes</i> e microrganismos comuns, como <i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i> e <i>E. coli</i> .
METOUUI <i>et al.</i> , 2015	Activity antifungal of the essential oils; aqueous and ethanol extracts from <i>Citrus aurantium L</i> / Atividade antifúngica dos óleos essenciais; extratos aquosos e etanólicos de <i>Citrus aurantium L</i> .	Experimental	O óleo essencial de <i>Citrus aurantium L</i> . através da análise da composição química por GC e GC / MS mostrou que a composição é rica em monoterpenos como α -terpineol, acetato de linalila, linalol e limoneno, possuindo atividade antifúngica e biológicas que são geralmente atribuídas aos quimiotipos de alto teor em monoterpeno oxigenado.
MORAIS <i>et al.</i> , 2012	Chemical constituents of essential oil from <i>Lippia sidoides</i> Cham.	Experimental	O Cerrado brasileiro tem enfatizado o uso popular de muitas espécies aromáticas. O uso de <i>Lippia</i>

	(Verbenaceae) leaves cultivated in Hidrolândia, Goiás, Brazil. Constituintes Químicos do Óleo Essencial de <i>Lippia sidoides</i> Cham. (Verbenaceae) Folhas cultivadas em Hidrolândia, Goiás, Brasil.		<i>sidoides</i> Cham., conhecida como “alecrim pimenta”, Possui compostos monoterpenos oxigenados, hidrocarbonetos e sesquiterpenos seguido de isborneol e acetato de bornila.
VERAS <i>et al.</i> , 2014	Antimicrobial effect of <i>Lippia sidoides</i> and thymol on <i>Enterococcus faecalis</i> biofilm of the bacterium isolated from root canals. / Composição química, antioxidante e atividade antimicrobiana do óleo essencial de <i>Citrus aurantium</i>	Experimental	A identificação dos compostos químicos foi feita por análise cromatográfica, a atividade antioxidante e atividade antimicrobiana do óleo essencial contra patógenos <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella sp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , microrganismos pelo método de difusão em disco. O óleo essencial obtido apresentou resultados promissores para sua aplicação como agente bio preservativo
DÓRIA <i>et al.</i> , 2010	A study of the larvicidal activity of two <i>Croton</i> species from northeastern Brazil against <i>Aedes aegypti</i> . / Um estudo da atividade larvicida de duas espécies de <i>Croton</i> do nordeste do Brasil contra <i>Aedes aegypti</i>	Experimental	O óleo essencial <i>Croton pulegioides</i> foi realizar um estudo de avaliação larvicida contra <i>Aedes aegypti</i> L. (Diptera: Culicidae) e estudados qualitativa e quantitativamente por GC e GC-MS. Os resultados da avaliação larvicida sugerem a existência de um efeito sinérgico de componentes menores nos óleos essenciais.
RIBEIRO, 2016	Caracterização química e atividades biológicas do óleo essencial de <i>Croton rudolphianus</i> Müll. Arg. (Euphorbiaceae). / Avaliação da atividade antibacteriana do óleo de <i>patchouli</i>	Experimental.	O óleo essencial (OE) das folhas de <i>Croton rudolphianus</i> , bem como os seus efeitos inseticida e repelente sobre <i>Sitophilus zeamais</i> , e atividade antimicrobiana contra bactérias fitopatogênicas. O OE de <i>C. rudolphianus</i> mostrou atividade antifitopatogênica contra cinco bactérias, <i>Pectobacterium carotovorum</i> subsp. <i>Carotovorum</i> , <i>Ralstonia solanacearum</i> , <i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>Campestris</i> , <i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>Malvacearum</i> , <i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>Viticola</i> .
YANG <i>et al.</i> , 2013	Evaluation of the antibacterial activity of <i>patchouli</i> oil. /	Experimental	O óleo de <i>patchouli</i> foi estudado usando a tecnologia de docking molecular e teste antimicrobiano in vitro. A tecnologia de docking molecular e o teste antimicrobiano in vitro informam que o óleo de <i>patchouli</i> tinha fortes efeitos antimicrobianos. Sobretudo, o pogostone e o álcool (-) - <i>patchouli</i> têm uma potente atividade antimicrobiana

COSTA; CARVALH O FILHO; DESCHAM PS, 2013	Rendimento e composição do óleo essencial de <i>patchouli</i> (Pogostemon cablin) conforme o tempo de extração.	Experimental	O <i>patchouli</i> possui óleo essencial nas folhas com utilização principalmente na indústria de perfumaria. O teor de pogostol reduz com o aumento do tempo de extração. O patchoulol, alfa-guaieno, alfa-bulneseno e seicheleno não sofrem influência do tempo de extração.
BANU, <i>et al.</i> , 2018	Effects of <i>patchouli</i> and cinnamon essential oils on biofilm and hyphae formation by <i>Candida</i> species. / Efeitos dos óleos essenciais de <i>patchouli</i> e canela no biofilme e na formação de hifas por espécies de <i>Candida</i> .	Experimental.	O presente trabalho explora os efeitos anti virulentos e antibiofilme de óleos essenciais de folhas sub exploradas de <i>patchouli</i> . O presente achado valida a eficácia dos OEs contra a virulência de <i>Candida</i> spp. Reduzindo a biomassa dos biofilmes pré-formados de todas as três cepas de <i>Candida</i> , o que foi apoiado por microscopia confocal. Interrompendo a camada de exopolissacarídeo das cepas de <i>Candida</i> , conforme mostrado por microscopia eletrônica de varredura.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Esse estudo revelou que estudar as atividades biológicas de representantes das famílias Asteraceae (*Achillea millefolium* e *Calendula officinalis*) e Lamiaceae (*Melissa officinalis* e *Origanum majorana*) Garcia-Risco *et al.* (2017), observaram que a espécie *M. officinalis* é rica em monoterpenos e sesquiterpenos com 7-12% de álcoois cíclicos. Pourghanbari *et al.* (2016) e Taherpour *et al.* (2012) encontraram resultados bem próximos ao observar a composição do óleo essencial de *Melissa officinalis*, chegando à conclusão de que o óleo da planta é composto principalmente por geranial, neral e citronelal.

Os principais compostos presentes nos óleos e extratos obtidos das folhas e flores de *Hyptis dilatata* Benth (Lamiaceae) foram α -pineno, β -pineno, limoneno, 3-careno, β -cariofileno, fenchona e cânfora, e o perfil fitoquímico dos extratos mostraram presença de cumarina, flavonoides, fenóis, saponinas, alcaloides. Em relação às atividades biológicas, tanto os extratos quanto os óleos apresentaram atividade antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus*, *Candida albicans* e *Salmonella typhimurium* (ALMEIDA *et al.*, 2017).

No estudo realizado por Bastos *et al.* (2020) ao analisarem a composição química do óleo essencial de *Piper nigrum* L por meio de cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massa (CM-MS), observaram que o *Piper nigrum* L é composto por cerca de 15 componentes, principalmente monoterpenos e sesquiterpenos, dentre eles os majoritários foram o β -cariofileno (28%), limoneno (15%), sabineno (11,4%). Costa *et*

al., (2020) demonstraram após a análise da composição química do óleo essencial in natura que os principais constituintes são o E-cariofileno (34,87%), sabineno (14,96%), silvestreno (14,17%) e α pineno (5,28%). O estudo é crucial uma vez que fornece uma alternativa nova para a utilização do produto natural.

Estudos como o de Esteves e Ecker *et al.* (2020) avaliaram a atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Eucalyptus urograndis* frente às cepas de *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, que frequentemente têm sido associadas às infecções em seres humanos. O estudo indica a presença de monoterpenos, citronelal e isopulegol no óleo essencial de *E. urograndis*. A concentração inibitória mínima para as cepas de *E. coli* e *P. aeruginosa* foram de 256 μ g/mL e 16 μ g/mL, respectivamente, indicando uma possível alternativa no tratamento de infecções causadas por microrganismos resistentes aos tratamentos convencionais.

Em outros estudos realizados por Cardoso *et al.* (2019) e Alcantara *et al.* (2019), o *Eucalyptus urograndis* mostrou bastante efeito também contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* por meio do método de inoculação in vitro do disco de papel de Bauer e o método de difusão em ágar, porém os autores mencionam que a ação da substância é mais efetiva em gram-positivos como o *S. aureus*, sendo observada eficiente inibição do microrganismo em diluições de 1:100.

Ao estudar a composição química do óleo essencial de *Cymbopogon schoenanthus*, encontraram resultados semelhantes posto que a análise da constituição química por cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massas (CG-EM) mostrou alta dominância de monoterpenos oxigenados (62,1%) seguido por sesquiterpenos oxigenados (21,6%), sendo a piperitona (59,1%) e o limoneno (13,7%) os seus constituintes em maior proporção (YAGI *et al.*, 2020).

Além de atividade antibacteriana, Malti *et al.*, (2020) mostraram em seu estudo que o OECS possui atividade antifúngica contra as espécies *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* e *Fusarium oxysporum* com halos de inibição que ficaram entre $13,5 \pm 2,1$ mm e $32,5 \pm 0,7$ mm, porém os constituintes químicos principais do óleo encontrados nesse estudo foram o cis-p-mentano-2-en-1-ol (28,5%), trans-p-mentano-2-en-1-ol (16,3%), cis-etran-piperitols (8,5%).

Estudo realizados por Teneva *et al.* (2019) e HOU *et al.* (2019) objetivaram analisar a composição química e outras atividades biológicas do óleo essencial de *Citrus aurantium* e observaram que a os microrganismos gram-positivos (*Staphylococcus*

aureus, *Bacillus subtilis*) foram mais sensíveis quando comparados com os gram-negativos (*Salmonella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) testados, pois apresentaram áreas de inibição entre 9 e 21 mm com concentração inibitória mínima acima de 600 ppm.

No estudo realizado por Baldim *et al.* (2019) conseguiram encapsular o óleo essencial de *Lippia sidoides* em nanosistemas lipídicos por meio do processo de emulsificação por inversão de fase. Foram criadas formulações contendo o OE puro, o timol (seu constituinte principal) é a base lipídica carregada com o óleo essencial para a avaliação da atividade antifúngica frente à *Candida albicans*. Foi observado que tanto o óleo puro como a base contendo o óleo carregado apresentaram inibição micelial significativa, com concentrações que variaram entre 156 e 312 µg / mL. Os autores mencionam a importância do estudo como ponto de partida para novas pesquisas para a formação nova de sistemas antimicrobianos promissores, podendo ser empregado em várias áreas da indústria. Moraes *et al.*, (2012) constataram após realizarem a análise dos constituintes químicos do óleo essencial de *Lippia sidoides*, que o mesmo possui o 1,8 cineol, um monoterpene oxigenado como o principal componente (26,67%), seguido por isoborneol (14,60%) e acetato de bornila (10,77%).

No entanto Rocha *et al.*, (2020) ao fazer a análise da composição química do OECP observaram que o acetato de crisantenila (27,05%), α -terpineno (19,21%) e o-cimeno (12,27%) foram os compostos mais prevalentes, e além disso o composto apresentou atividade antimicrobiana tanto em cepas padronizadas, como em isolados clínicos de *S. aureus*, apresentando concentração inibitória mínima acima de 8.000 µg/mL. De acordo com Ribeiro *et al.*, (2016) o óleo essencial de *Croton rudolphianus* possui o metil chavicol (20,55%), seguido de (E)- cariofileno (11,21%), biciclogermacreno (10,23%), germacreno D (7,51%) como constituintes majoritários e apresentou ação antibacteriana contra *Xanthomonas campestris*, *Pectobacterium carotovorum*, *Xanthomonas campestris*, *Ralstonia solanacearum*, *Xanthomonas campestris*, com valores de concentração inibitória mínima e máxima de de 1,56 e 25 µL/mL (para *Ralstonia solanacearum* e *Pectobacterium carotovorum*, nessa ordem).

Ao estudar a composição química do OEPC e a interferência do tempo de extração na quantificação dos metabólitos secundários, Costa *et al.* (2013) observaram que em todas as frações de tempo observadas, os componentes majoritários foram o patchoulol (55,74% a 64,81%), alfa-bulneseno (5,01% a 8,99%), pogostol (4,20% a 5,11%). Há relato também de atividade antifúngica do óleo essencial de Patchouli (*Pogostemon*

cablin), Banu *et al.*, (2018) mostraram em seu estudo a ação inibitória frente ao biofilme de três espécies de *Candida spp* com atividade totalmente dependente da concentração utilizada.

Considerações Finais

Esse estudo revelou que a ação dos óleos essenciais de várias espécies de plantas no crescimento microbiano frente a várias espécies de bactérias e fungos. Assim como a sua devida composição química com uma diversidade de compostos bioativos entre os seus constituintes químicos e fitoquímicos.

As espécies que foram encontradas na região nordeste (*Cymbopogon schoenathus*, *Piper nigrum L.*, *Lippia sidoides*, *Hyptis dilatata benth*, *Citrus aurantiu*, *Cróton pulegioidorus*, *Melissa officinalis*, *Eucalyptus urograndis e Patchouli*), que foram o foco do trabalho resultando em 23 artigos, em que essas espécies são bastante típicas no nordeste brasileiro, evidenciando que os derivados vegetais podem ser uma grande alternativa em potencial, eficaz para o enfrentamento da resistência aos antimicrobianos, ao tratamento de infecções tópicas e sistêmicas, e seus empregos na indústria de alimentos como agentes conservantes.

Porém ainda são necessários mais estudos em modelos *in vitro* e *in vivo*, para que haja um melhor entendimento em relação aos mecanismos de ação desses produtos e avaliação da segurança e eficácia.

Referências

ALMEIDA, S. P. *et al.* **Estudos químicos e biológicos dos óleos essenciais e extratos de Hyptis dilatata Benth (lamiaceae), procedentes da Serra do Tepequém-Amajari/Roraima.** 2017.

AZEVEDO, F. L. A. A. **Valor nutricional, capacidade antioxidante e utilização de folhas de espinafre (*Tetragonia tetragonoides*) em pó como ingrediente de pão de forma.** 130 f. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.

BALDIM, I. *et al.* *Lippia sidoides* essential oil encapsulated in lipid nanosystem as an anti-*Candida* agent. **Industrial Crops and Products**, v. 127, p. 73-81, 2019.

BANU, S. F. *et al.* Effects of patchouli and cinnamon essential oils on biofilm and hyphae formation by *Candida* species. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 28, n. 2, p. 332-339, 2018.

CARDOSO, R. C. *et al.* Potencial Antimicrobiano do Óleo da Folha de *Eucalyptus urograndis* Frente *Staphylococcus aureus*. ID on line **Revista de Psicologia**, v. 13, n. 43, p. 989-1002, 2019.

CAROCHO, M. *et al.* Melissa officinalis L. decoctions as functional beverages: a bioactive approach and chemical characterization. **Food & function**, v. 6, n. 7, p. 2240-2248, 2015.

CRUZ, B. C. *et al.* Susceptibility of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* to ivermectin (200, 500 and 630 µg/kg) in field studies in Brazil. **Veterinary parasitology**, v. 207, n. 3-4, p. 309-317, 2015

ESTEVES, F. M.; ECKER, A. B. S. Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* do óleo essencial de *Eucalyptus urograndis* em cepas padrão de bacilos gram negativos. **Revista Uningá**, v. 57, n. 1, p. 11-23, 2020.

GOLDBECK, J. C. *et al.* Bioactivity of essential oils from *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus urograndis* against planktonic cells and biofilms of *Streptococcus mutans*. **Industrial Crops and Products**, v. 60, p. 304-309, 2014.

GARCÍA-RISCO, M. R. *et al.* Biological activities of Asteraceae (*Achillea millefolium* and *Calendula officinalis*) and Lamiaceae (*Melissa officinalis* and *Origanum majorana*) plant extracts. **Plant foods for human nutrition**, v. 72, n. 1, p. 96-102, 2017.

HASHIM, G. M. *et al.* Biological activity of *Cymbopogon schoenanthus* essential oil. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 24, n. 7, p. 1458-1464, 2017.

INÁCIO, M. C.; PAZ, T. A.; BERTONI, B. W.; VIEIRA, M. A. R.; MARQUES, M. O.; PEREIRA, A. M. S. Histochemical investigation of *Cochlospermum regium*(Schrunk) Pilg. Leaves and chemical composition of its essential oil. **Natural Product Research**, v. 28, n. 10, p. 727-731, 2014.

MAGALHÃES, C. R. I. *et al.* Potencial inseticida de óleos essenciais sobre *Tribolium castaneum* em milho armazenado. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, v. 17, n. 4, sup. III, p. 1150 – 1158, 2015.

MALTI, C. E. W. *et al.* Composition, chemical variability and biological activity of *Cymbopogon schoenanthus* essential oil from Central Algeria. **Chemistry & Biodiversity**, 2020.

METOU, N. *et al.* Activity antifungal of the essential oils; aqueous and ethanol extracts from *Citrus aurantium* L. **Natural product research**, v. 29, n. 23, p. 2238-2241, 2015.

PEREIRA, C. T. M. *et al.* Microbiology quality, detection of enterotoxin genes and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from milk and Coalho cheese. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 39, n. 5, p. 1.957-1.968, set./out. 2018.

POURGHANBARI, G. *et al.* Antiviral activity of the oseltamivir and *Melissa officinalis* L. essential oil against avian influenza A virus (H9N2). **Virus Disease**, v. 27, n. 2, p. 170-178, 2016.

REZENDE, D. A. C. S. **Óleos essenciais de *Satureja montana* L., *Myristica fragrans* H. e *Cymbopogon flexuosus*: extração, caracterização química e avaliação das atividades biológicas.** 125 p. Tese (Doutorado em Agroquímica) – Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2020.

RIBEIRO, I. A. T. A. **Caracterização química e atividades biológicas do óleo essencial de *Croton rudolphianus* Müll. Arg.(Euphorbiaceae).** Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. 2016.

ROCHA, R. R. **Estudo comparativo sobre a composição química, atividade antibacteriana e efeito sinérgico dos óleos essenciais de *Croton tetradenius* Baill. e *C. pulegioides* Baill. Contra isolados de *Staphylococcus aureus*.** 2020.

SUNTAR, I.; KHAN, H.; PATEL, S.; CELANO, R.; RASTRELLI, L. An Overview on *Citrus aurantium* L.: Its Functions as Food Ingredient and Therapeutic Agent. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2, may. 2018.

SUNTAR, I. *et al.* An overview on *Citrus aurantium* L.: its functions as food ingredient and therapeutic agent. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2018, 2018.

VÁZQUEZ-SÁNCHEZ, D. *et al.* Control of *Staphylococcus aureus* biofilms by the application of single and combined treatments based in plant essential oils. **International journal of food microbiology**, v. 286, p. 128-138, 2018.

VIEIRA, F. A. P. **Estudo químico e avaliação da atividade microbiológica do óleo essencial das folhas de *Hyptis dilatata* Benth.** 2018.

YANG, X. *et al.* Evaluation of the antibacterial activity of patchouli oil. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 12, n. 3, p. 307, 2013.

YANG, X. *et al.* Evaluation of the antibacterial activity of patchouli oil. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 12, n. 3, p. 307, 2013.

CAPÍTULO 3

TESTES ANTIOXIDANTES EM FLAVONOÍDES DE RECURSOS NATURAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ANTIOXIDANT TESTS ON FLAVONOIDS OF NATURAL RESOURCES: A INTEGRATIVE REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.03>

Submetido em: 06/06/2022

Revisado em: 16/06/2022

Publicado em: 24/06/2022

Manoela Cavalcante Ribeiro

Centro Universitário UNIFACID, Pós-graduanda em Farmacologia Clínica/ Prescrição
Farmacêutica e Farmácia Hospitalar– Teresina-Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/3883022215150444>

Fernanda Arias de Almeida Macedo

Centro Universitário UNIFACID, Especialização em Farmácia Hospitalar com Ênfase
em Farmácia Clínica e Gestão – Teresina-Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/2159614718438070>

Aenny Louisy de Sousa Macêdo

Centro Universitário UNIFACID, Farmacêutica – Teresina-Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/0796150705273237>

Alice Lima Rosa Mendes

Universidade de Brasília, Pós-graduanda em Nanociência e Nanobiotecnologia,
Brasília-DF

<http://lattes.cnpq.br/0937593399537592>

Mayara Ladeira Coêlho

Centro Universitário UNIFACID, Doutora em Biotecnologia pela Rede Nordeste de
Biotecnologia – RENORBIO – Teresina-Piauí

Resumo

Os flavonoides são compostos de natureza fenólica e são caracterizados por sua forte atividade antioxidante, uma propriedade importante extraída em algumas espécies de plantas, sendo utilizados na proteção dos organismos vivos aos radicais livres, com função fisiológica nos mecanismos de sinalização celular, eliminação de germes, entre outras ações. O trabalho proposto tem como objetivo realizar uma revisão integrativa para analisar as metodologias utilizadas para testar a capacidade antioxidante de flavonoides. A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Scielo, Pubmed e Lilacs, que foi realizada no período de Agosto e Setembro de 2019, selecionando artigos entre os anos de 2015 e 2019 com os descritores “flavonoids” e “antioxidante”. Foram elaboradas tabelas descrevendo o 1º autor, título, objetivo e a base de dados dos artigos selecionados. As metodologias para o isolamento e atividade antioxidante são diversas, tendo como as mais utilizadas e validadas: cromatografia em camada analítica, HUCSE, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), DPPH, ABTS, FRAP (Poder antioxidante ferro-redutor).

Palavras-chaves: Radicais livres; Oxidação; Cromatografia

Abstract

Activity, an important property extracted in some plant species, being used in the protection of living organisms against free radicals, with physiological function in the mechanisms of cellular signaling, elimination of germs, among other actions. The proposed work aims to carry out a integrative review to analyze the methodologies used to test the antioxidant capacity of flavonoids. The literature review was carried out in the Scielo, Pubmed and Lilacs databases, which was carried out between August and September 2019, selecting articles between the years 2015 to 2019 with the descriptors "flavonoids" and "antioxidant ". Tables were drawn up describing the 1st author, title, objective and the database of the selected articles. The methodologies for isolation and antioxidant activity are diverse, having as the most used and validated: chromatography in analytical layer, HUCSE, high performance liquid chromatography (HPLC), DPPH, ABTS, FRAP (Iron-reducing antioxidant power).

Keywords: Free radicals; Oxidation; Chromatography.

Introdução

Os flavonoides são compostos de natureza fenólica e são caracterizados por sua forte atividade antioxidante, uma propriedade importante presente nas plantas, utilizadas na proteção dos organismos vivos contra os radicais livres, pois possuem as funções fisiológicas nos mecanismos de sinalização celular, eliminação de germes, entre outras ações, mas são instáveis e extremamente reativos, combinados de maneira inespecífica na maioria dos casos, de modo a prejudicar a diversidade de moléculas que integram a estrutura celular (FERRER, 2017).

Polifenóis e flavonoides funcionam como reagentes quimio-preventivos contra espécies reativas de oxigênio induzem a danos oxidativos e inibem as enzimas hidrolisantes de carboidratos. Eles são comumente encontrados em nozes, vegetais, frutas e chás (IBRAHIM, 2017).

Segundo os órgãos de saúde pública como OMS a utilização extensiva de antioxidantes sintéticos e sua ingestão prolongada pode ser associado com aparecimento

de doenças. A pesquisa por antioxidantes naturais é uma nova tendência de mercado fármaco e industrial, pois, além de manter as propriedades organolépticas e químicas de alimentos, também são associados a manutenção de saúde e prevenção de doenças (FERREIRA, 2016).

Atividade de radicais livres, fatores químicos e físicos são responsáveis pelo envelhecimento celular, esse processo fisiológico causa patologias como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes, artrite, mal de Parkinson e Alzheimer, entre outros. Os agentes antioxidantes podem servir como fatores defensivos contra radicais livres no corpo humano (ZARATE, 2018).

Dessa forma, o estudo proposto teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica para analisar as metodologias utilizadas para testar a capacidade antioxidante de flavonoides.

Metodologia

Esse trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados Scielo, Pubmed e Lilacs. A pesquisa foi realizada no período de agosto e setembro de 2019. Foram selecionados artigos entre os anos de 2015 e 2019. Os descritores utilizados “flavonoids” e “antioxidant”. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos periódicos indexados, publicações cuja os termos indexadores constam no título ou resumo das pesquisas e publicações dentro do período estipulado para pesquisa. E os critérios de exclusão foram artigos publicados antes de 2015, artigos em um idioma diferente do inglês, português e espanhol e apenas artigos que possuísem os descritores no título e resumo.

Os resumos foram lidos e os artigos que atenderam aos critérios na íntegra. Foi desenvolvido um instrumento de coleta de informações para responder à questão de pesquisa desta revisão, composto pelos seguintes itens: autor, ano de publicação, título, objetivo e a base da publicação. Os dados foram apresentados em forma de tabela. Após a leitura dos artigos selecionados, foi realizada uma análise e organização. A análise, categorização e síntese dos temas foi realizado com o propósito de obter a melhor descrição e classificação dos resultados, após a leitura dessas publicações houve a constatação da sua relevância científica para o presente estudo.

Resultados e Discussão

Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados 91 artigos. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nas diferentes bases e outros não preenchiam os critérios deste estudo. Foram selecionados 48 artigos para a leitura completa e exclusão dos que não condizem ao propósito deste estudo, sendo a maior quantidade de exclusões referentes à não coerência do título com o objetivo do estudo (Tabela 1).

Tabela 1. Resultado da busca nas bases dados e seleção de artigos pertinentes.

<i>Base de dados</i>	Total artigos encontrados	Artigos aceitos após leitura Título e Resumo
<i>SCIELO</i>	18	12
<i>PUBMED</i>	61	29
<i>LILASC</i>	12	7

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Após análise detalhada e minuciosa dos artigos, foi feito uma nova eliminação. Visto que após a leitura dos artigos completos os objetivos relatados destes não coincidiam com o objetivo desta revisão. A (Tabela 2) demonstra os artigos que sobraram para análise detalhada.

Tabela 2. Resultado da análise nas bases dados e seleção de artigos pertinentes após leitura completa.

<i>Base de dados</i>	Artigos aceitos após leitura Título e Resumo	Artigos aceitos após leitura completa
<i>SCIELO</i>	12	2
<i>PUBMED</i>	29	9
<i>LILASC</i>	7	3

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Com a leitura total dos artigos selecionados, elaborou-se a (Tabela 3.1) e (Tabela 3.2) constando autor/ano, título, objetivo e a base de dados onde os artigos foram obtidos.

Tabela 3.1. Artigos selecionados relacionados por autor/ano, título, objetivo e base.

1º AUTOR/ ANO	TÍTULO	OBJETIVO	BASE
HU, 2017	Os flavonoides antioxidantes e anti-inflamatórias das flores de Chuju, um cultivar de Medicina do crisântemo Morifolim Ramat.	Isolamento de 16 tipos de flavonoides e suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias.	Scielo
GONZÁLEZ, 2016	Evaluation of the antioxidant activity of the flavonoids isolated from <i>heliotropium sinuatum</i> resin using orac _{fl} , dp _{ph} and esr methodologies	Isolar os flavonoides da <i>Heliotropium sinuatum</i> e posteriormente avaliar a atividade antioxidante dos flavonoides	Scielo
ZHOU, 2019	Simultaneous Optimization for Ultrasound-Assisted Extraction and Antioxidant Activity of Flavonoids from <i>Sophora flavescens</i> Using Response Surface Methodology	Investigar o processo de extração assistida por ultrassom e a atividade antioxidante dos flavonoides de <i>Sophora flavescens</i> .	Pubmed
ZHANG, 2019	Identification and Antioxidant Activity of Flavonoids Extracted from Xinjiang Jujube (<i>Ziziphus jujube</i> Mill.) Leaves with Ultra-High Pressure Extraction Technology	Investigar o potencial do UHPE na extração de flavonoides por XJL, o efeito da extração temperatura, tempo, pressão e a relação líquido / sólido no desempenho dos processos de UHPE, o rendimento de flavonoides e a atividade antioxidante.	Pubmed
LI, 2019	3',8''-Dimerization Enhances the Antioxidant Capacity of Flavonoids: Evidence from Acacetin and Isoginkgetin	Investigar o efeito da degradação de 3',8 nos flavonoides antioxidantes, acacetina e seu dímero de 3',8'' a isoginkgetina. através de ensaios antioxidantes.	Pubmed
BALDIM, 2017	The Correlation between Chemical Structures and Antioxidant, Prooxidant, and Antitrypanosomatid Properties of Flavonoids	Investigar se existe uma associação entre uma série de 40 flavonoides e seus antiparasitários, antioxidantes, e propriedades pró-oxidantes.	Pubmed

ZHANG, 2016	Chemical and Cellular Assays Combined with <i>In Vitro</i> Digestion to Determine the Antioxidant Activity of Flavonoids from Chinese Bayberry (<i>Myrica rubra</i> Sieb. et Zucc.).	Investigar os antioxidantes e anti-câncer propriedades dos flavonoides das folhas de louro chinês (<i>Myrica rubra</i> Sieb. et Zucc.)	Pubmed

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Tabela 3.2. Artigos selecionados relacionados por autor/ano, título, objetivo e base.

1º AUTOR/ ANO	TÍTULO	OBJETIVO	BASE
LIU, 2019	Application of a combined homogenate and ultrasonic cavitation system for the efficient extraction of flavonoids from <i>cinnamomum camphora</i> leaves and evaluation of their antioxidant activity <i>in vitro</i>	Realizar a extração de flavonoides das folhas de <i>c. Camphora</i> e posteriormente avaliar a atividade antioxidante <i>in vitro</i> .	Pubmed
TIAN, 2019	Extraction technology, component analysis, antioxidant, antibacterial, analgesic and anti-inflammatory activities of flavonoids fraction from <i>Tribulus terrestris</i> L. leaves	Otimizar a extração de flavonoides da <i>Tribulus terrestris</i> L. e avaliar seus efeitos antioxidantes, antibacteriano, analgésico e antiinflamatório	Pubmed
ZHU, 2015	Analysis of Flavonoids in Lotus (<i>Nelumbo nucifera</i>) Leaves and Their Antioxidant Activity Using Macroporous Resin Chromatography Coupled with LC-MS/MS and Antioxidant Biochemical Assays	Análise minuciosa dos flavonoides dos flavonoides extraídos de folhas de Lotus (<i>Nelumbo nucifera</i>) e avaliar a atividade antioxidante	Pubmed
ZHANG, 2016	Antioxidant Activities and Chemical Constituents of Flavonoids from the Flower of <i>Paeonia ostii</i>	Isolar os principais flavonoides da <i>P. ostii</i> e avaliar atividade antioxidante	Pubmed
ALVES, 2017	Ascorbic acid and phenolic contents, antioxidant capacity and flavonoids composition of Brazilian Savannah native fruits	Avaliar o teor de compostos de ácido ascórbico e fenólicos no total para correlacionar a capacidade antioxidante e	Lilacs

	identificar o teor de flavonoides.
GWATIDZO, 2018	TLC separation and antioxidant activity of flavonoids from <i>Carissa bispinosa</i> , <i>Ficus sycomorus</i> , and <i>Grewia bicolor</i> fruits Isolar flavonoides Lilacs <i>Carissa bispinosa</i> , <i>Ficus sycomorus</i> , <i>grewia bicolor</i> fruits e determinar sua atividade antioxidante
BUSTAMANTE, 2015	TLC separation and antioxidant activity of flavonoids from <i>Carissa bispinosa</i> , <i>Ficus sycomorus</i> , and <i>Grewia bicolor</i> fruits Avaliar comparando a quantidade de fenóis totais, flavonoides e a capacidade antioxidante dos extratos de etanol (EETs) de folhas de murtila Lilacs

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

No estudo realizado por (HU, 2015) foi feito o isolamento de 16 tipos de flavonoides presente na flor de *Chrysanthemum morifolium* cv. Chuju através de um estudo químico dirigido, que se caracterizaram como: uercetina (1), isorhamnetina 3-O-b-D-glucósido (2), eriodictyol (3), piracantósido (4), apigenina (5), apigetrina (6), acacetina (7), acacipetalina (8), luteolina (9), diosmetina (10), espinacetina (11), axilarina (12), bonanzina (13), cirsiol (14), crisossplenol D (15) e artemetina (16). Onde os flavonoides de 11 a 16 foram descritos pela primeira vez nesta espécie. Demonstraram alta capacidade antioxidante através do teste de captação do radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH).

Estudos relatam metodologias para testes antioxidantes em flavonoides através dos métodos de (CU,2017) DPPH, assay and the 2,2'-azino bis (3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonic Acid (ABTS+). Através do teste ABTS foi constatado que tanto o flavonoide acacetina quanto o isoginkgetina aumentam significativamente a capacidade antioxidante. Os ensaios relataram boa atividade antioxidante realizados em ambos os testes descritos (GONZÁLEZ,2016) e (ZHOU, 2019).

No artigo de González (2016), os flavonoides foram isolados utilizando dois meios de reação, através do método de DPPH (sistema homogêneo) e uma solução micelar de Triton X-100 (sistema micro heterogêneo). E a capacidade antioxidante foi avaliada através da técnica de ESR, ORAC e branqueamento do radical DPPH. O composto *7-o-methyleriodictiol* teve a maior capacidade antioxidante. Essa característica é constituída por causa da quantidade do grupo hidroxila e uma ligação dupla entre as posições C2 e C3 do anel C.

Nos trabalhos de Gwatidzo (2017), Liu (2019), Zhu (2015) e Zhang (2019), os flavonoides foram isolados por diversos métodos, como por exemplo, cromatografia em camada analítica, HUCSE, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a partir dos isolados foram realizados os testes para atividade antioxidante através de ABTS, DPPH, FRAP (Poder antioxidante ferro-redutor). Com sua capacidade antioxidante, podem contribuir significativamente para a saúde humana, reduzindo o risco de doenças cardiovasculares, além de seus efeitos biológicos como antibacteriano, antiviral, anti-inflamatório, antialérgico e vasodilatador.

Considerações Finais

Esta revisão confirma a atividade antioxidante atribuída aos radicais fenólicos presentes na estrutura dos compostos flavonoides obtidos através dos extratos vegetais, substâncias essas atribuídas a grande importância benéfica para o organismo dos seres vivos pela sua capacidade de combater os radicais livres, que geram processos fisiológicos responsáveis pelo envelhecimento celular, causando diversas patologias. Não podem ser avaliados por apenas um método devido à sua natureza complexa, e todas as metodologias utilizadas demonstraram eficácia e validação ao comprovarem a alta atividade antioxidante dos flavonoides isolados e sua importância como fonte potencial em recursos naturais.

Referências

- ALVES AM, DIAS T, HASSIMOTTO NM, NAVES MMV et al. Ascorbic acid and phenolic contents, antioxidant capacity and flavonoids composition of Brazilian Savannah native fruits. **Food. S. Ci. Technol.** 2017;37(4):564-569.
- BALDIM J, Alcântara BGV, Domingos OS, Soares MG, Caldas IS, Novaes RD. et al. The Correlation between Chemical Structures and Antioxidant, Prooxidant, and Antitrypanosomatid Properties of Flavonoids. **Oxid. Med. Cell. Longev.** 2017;2017:3789856.
- BUSTAMANTE PDV. Evaluación de la actividad antioxidante y determinación del contenido de fenoles totales y flavonoides de hojas de diferentes genotipos de *Ugni molinae* Turcz [thesis]. **Chile: Departamento de Bioquímica y Biología Molecular;** 2015. 83 p.
- FEFER G, Muñoz REO, Llanos BR, Zúñiga RJR, Cárdenas JLV, Contreras J. et al. Flavonoide de trece espécies del género *Bursera* com potencial antioxidante. **Rev Polibotanica.** 2017;(44):185-196.

FERREIRA TS, HELDWEIN AB, SANTOS CO, SOMAVILLA JC, SAUTTER CK. Substâncias fenólicas, flavonoides e capacidade antioxidante em ervaíras sob diferentes coberturas do solo e sombreamentos. **Rev. Bras. Pl. Med.** 2016;18 Suppl 2:S588-596.

GONZÁLEZ GB, Chamorro E, Salinas M, Modak B, Olea-Azar C. Evaluation of the antioxidant activity of the flavonoids isolated from *Heliotropium sinuatum* resin using ORACFL, DPPH and ESR methodologies. **J. Chil. Chem. Soc.** 2016;61(3):3125-3129.

GWATIDZO L, DZOMBA P, MANGENA M. TLC separation and antioxidant activity of flavonoids from *Carissa bispinosa*, *Ficus sycomorus*, and *Grewia bicolor* fruits. **Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr.** 2018;43:1020.

HU J, Ma W, Li N, Wang KJ. Antioxidant and Anti-Inflammatory Flavonoids from the Flowers of Chujia, a Medical Cultivar of *Chrysanthemum Morifolium* Ramat. **J. Mex. Chem. Soc.** 2017;61(4):282-289.

IBRAHIM S, Abdulrahman A, Amgad K, Gamal M. Antioxidant-amylase inhibitors flavonoids from *Iris germanica* rhizomes. **Rev. Bras. Farmacogn.** 2017:170-174.

LI X, Ouyang X, Cai R, Chen D. 3',8''- Dimerization Enhances the Antioxidant Capacity of Flavonoids: Evidence from Acacetin and Isoginkgetin. **Molecules.** 2019;24(1):2039.

LIU Z, Kong L, Lu S, Zou Z. Application of a Combined Homogenate and Ultrasonic Cavitation System for the Efficient Extraction of Flavonoids from *Cinnamomum camphora* Leaves and Evaluation of Their Antioxidant Activity In Vitro. **J. Anal. Methods. Chem.** 2019;2019:4892635.

TIAN C, Chang Y, Zhang Z, Wang H, Xiao S, Cui S et al. Extraction technology, component analysis, antioxidant, antibacterial, analgesic and anti-inflammatory activities of flavonoids fraction from *Tribulus terrestris* L. leaves. **Heliyon.** 2019;5(8):02234.

ZARATE MSH, JUÁREZ MRA, GARCÍA AC, LÓPEZ CO, CHÁVEZ AJG, GARFIAS JJN, RAMOS FA. Flavonoids, phenolic content, and antioxidant activity of propolis from various areas of Guanajuato, Mexico. **Food Sci. Technol.** 2018:201-215.

ZHANG Y, Chen S, Wei C, Gong H, Li L, Xingqian Y. Chemical and Cellular Assays Combined with In Vitro Digestion to Determine the Antioxidant Activity of Flavonoids from Chinese Bayberry (*Myrica rubra* Sieb. et Zucc.) Leaves. **PLOS ONE.** 2016;11(12):0167484.

ZHANG H, Wu K, Wang M, Liu P, Wang X, Deng R et al. Antioxidant Activities and Chemical Constituents of Flavonoids from the Flower of *Paeonia ostii*. **Molecules.** 2016;22(1):5.

ZHANG L, Li L, Huang Y, Yunfeng P, Hou X, Song L et al. Identification and Antioxidant Activity of Flavonoids Extracted from Xinjiang Jujube (*Ziziphus jujube* Mill.) Leaves with Ultra-High Pressure Extraction Technology. **Molecules.** 2019;24(1):122.

ZHOU J, Zhang L, Li Q, Jin W, Chen W, Han J, Zhang Y. Simultaneous Optimization for Ultrasound-Assisted Extraction and Antioxidant Activity of Flavonoids from *Sophora flavescens* Using Response Surface Methodology. **Molecules**. 2019;24(1):112.

ZHU MZ, Wu W, Jiao L, Yang PF, Guo MQ et al. Analysis of Flavonoids in Lotus (*Nelumbo nucifera*) Leaves and Their Antioxidant Activity Using Macroporous Resin Chromatography Coupled with LC-MS/MS and Antioxidant Biochemical Assays. **Molecules**. 2015;20:10553-10565.

CAPÍTULO 4

EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS DA *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl

ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.04>

Submetido em: 14/02/2022

Revisado em: 16/06/2022

Publicado em: 24/06/2022

Silvânia Narielly Araújo Lima

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/4848390450941924>

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB.

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/8031037065925876>

Anne Wirginne de Lima Rodrigues

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/0355598894423144>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/6976858979875527>

Resumo

O uso de anti-inflamatórios está aumentando a cada dia, no entanto, muitos deles são formulados com base sintética, causando diversos efeitos colaterais. Com isso, vê-se a importância da utilização de produtos naturais, os quais apresentam diversas propriedades e causam menos efeitos colaterais. Dentre os produtos

naturais destaca-se a *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl devido às suas diversas propriedades benéficas, especialmente pelo efeito anti-inflamatório do seu extrato. Diante disto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a potente atividade anti-inflamatória do extrato da *A. chica*. Para tal, foram utilizados diferentes bancos de dados, como SciELO, MEDLINE, PubMed, dentre outros, para seleção dos trabalhos em diferentes idiomas. Diversos estudos demonstraram que as antocianinas, que são flavonoides, presentes na *A. chica* fazem com que essa planta apresente diversas propriedades, em especial, uma potente atividade anti-inflamatória, por diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias enquanto aumenta a produção da citocina anti-inflamatória e imunossupressora. Além disso, estudos também revelaram que o extrato dessa planta tem um maior efeito anti-inflamatório, confirmando o que vem sendo descrito na medicina popular. Portanto, os resultados obtidos neste trabalho estimulam o desenvolvimento de futuros estudos sobre plantas medicinais, especialmente sobre a *A. chica*, a fim de elucidar os mecanismos de ação envolvidos nas atividades anti-inflamatórias identificadas, além de reforçar suas potentes ações terapêuticas.

Palavras-Chave: Anti-inflamatórios, Atividade; Fitoquímico; Plantas.

Abstract

The use of anti-inflammatories is increasing every day, however, many of them are formulated with a synthetic base, causing several side effects. With this, we see the importance of using natural products, which have different properties and cause fewer side effects. Among the natural products, *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) stands out due to its many beneficial properties, especially the anti-inflammatory effect of its extract. Therefore, the objective of this work was to carry out a literature review on the potent anti-inflammatory activity of the extract of *A. chica*. To this end, different databases were used, such as SciELO, MEDLINE, PubMed, among others, to select works in different languages. Several studies have shown that anthocyanins, which are flavonoids, present in *A. chica* make this plant have several properties, in particular, a potent anti-inflammatory activity, by decreasing the production of pro-inflammatory cytokines while increasing the production of the anti-inflammatory cytokine. -inflammatory and immunosuppressive. In addition, studies have also revealed that the extract of this plant has a greater anti-inflammatory effect, confirming what has been described in folk medicine. Therefore, the results obtained in this work stimulate the development of future studies on medicinal plants, especially on *A. chica*, in order to elucidate the mechanisms of action involved in the identified anti-inflammatory activities, in addition to reinforcing their potent therapeutic actions.

Keywords: Anti-inflammatories, Activity; Phytochemical; Plants.

Introdução

A resposta inflamatória é um dos primeiros mecanismos de proteção da homeostase, envolvendo células e moléculas secretadas, que visam eliminar agentes invasores que causam danos iniciais teciduais, eliminação de células e tecidos necróticos. Embora as inúmeras vantagens ao corpo, quando desregulada torna-se prejudicial para o meio interno e pode ser fatal se perdurar por muito tempo (UBIERA, 2021).

Os principais participantes da inflamação são as células imunes que possuem uma infindável margem de ação biológica e fisiológica, que segue regendo e mediando a interação entre os organismos e o meio externo (SCRIVO *et al.*, 2011; UBIERA, 2021). As células imunes e não imunes podem expressar proteínas de uma família conhecida como Receptores de Reconhecimento de Padrões (do inglês *Pattern Recognition Receptors*, ou *PRRs*) que participam ativamente da patogênese de diversas doenças e promovem o início da cascata de eventos da resposta inflamatória (SCRIVO *et al.*, 2011).

Os PRRs identificam antígenos não próprios e outras mensagens nocivas ao organismo, sendo assim, possuem finalidade de manter equilíbrio e proteger hospedeiros contra a ampla diversidade de microrganismos aos quais os seres humanos estão expostos (SCRIVO *et al.*, 2011).

Quando um antígeno não-próprio ou um sinal resultante de uma interação patológica atinge o meio interno, passa a ser exposto às estratégias de reconhecimento. Na primeira estratégia, as células e moléculas da imunidade atuam na eliminação de um antígeno reconhecido como não-próprio, na ativação do complemento, fagocitose, netose e degradação proteolítica (GROH *et al.*, 2018).

Por diferentes mecanismos, a imunidade inata tem um papel essencial na montagem da resposta imune, com a participação de moléculas e células, sendo as células centrais os neutrófilos e macrófagos. As moléculas secretadas no processo inflamatório comandam a migração e a resposta das células, dentre elas estão as citocinas, as principais são IL-10 (Interleucina-10), IL-1 β , IL-6 e TNF α (Fator de Necrose Tumoral), que apresentam características anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, e diferentes vias de liberação que controlam a secreção dessas moléculas (KIRIPOLSKY; MCCABE; KRAMER, 2017; MESHKANI; VAKILI, 2016).

Existem vastos relatos sobre a gama de aplicações dos produtos naturais devido aos seus efeitos antioxidantes, antibióticos e anti-inflamatórios (KISHORE, *et al.* 2019; UBIERA, 2021). Além disso, muitas drogas importantes desenvolvidas na medicina moderna foram derivadas de produtos naturais, como a aspirina, quinina, vincristina, vimblastina, dentre outros (PATEL, PATEL, 2017).

O uso terapêutico de plantas ao longo da história baseou-se no conhecimento intuitivo e especulativo dos seres humanos, que aprenderam a diferenciar com o passar do tempo as ervas benéficas daquelas tóxicas à saúde (FERREIRA *et al.*, 2019). No Brasil, cerca de 82% da população brasileira emprega produtos à base de plantas medicinais nos seus cuidados com a saúde, tanto por meio da medicina tradicional quanto popular, com a transmissão entre gerações, ou até mesmo nos sistemas oficiais de saúde, como prática de cunho científico, orientada pelos princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2012; DRESCH; LIBÓRIO; CZERMAINSKI, 2021).

Dentre as plantas medicinais, a *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) B. Verl. tem se destacado devido às suas diversas propriedades benéficas e ao crescente aumento da

sua utilização na medicina tradicional. Como mostrado na Figura 1, de forma geral, essa planta pertence à classe Magnoliopsida e subclasse *Asteridae*, sendo da família *Bignoniaceae* e é nativa da Amazônia. A *Arrabidaea chica* recebe diferentes nomes regionais, como crajiru, capiranga, cajuru, chica, cipó-pau, crajiru, etc. (CORTEZ DE SÁ *et al.*, 2016; JORGE *et al.*, 2008; VASCONCELOS *et al.*, 2019).

Figura 1: Taxonomia da *Arrabidaea chica*.

***Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verl.**

Taxonomic Serial No.: 34330

[Download TWB](#) [Download DwC-A](#) [\(Download Help\)](#) *Arrabidaea chica* TSN 34330

Taxonomy and Nomenclature	
Kingdom:	Plantae
Taxonomic Rank:	Species
Synonym(s):	
Common Name(s):	cricketvine [English]
<u>Taxonomic Status:</u>	
Current Standing:	accepted
<u>Data Quality Indicators:</u>	
Record Credibility Rating:	verified - standards met
Taxonomic Hierarchy	
Kingdom	Plantae – plantes, Planta, Vegetal, plants
Subkingdom	Viridiplantae – green plants
Infrakingdom	Streptophyta – land plants
Supradivision	Embryophyta
Division	Tracheophyta – vascular plants, tracheophytes
Subdivision	Spermatophytina – spermatophytes, seed plants, phanerogames
Class	Magnoliopsida
Superorder	Asterales
Order	Lamiales
Family	Bignoniaceae – bignonias
Genus	Arrabidaea DC.
Species	<i>Arrabidaea chica</i> (Humb. & Bonpl.) Verl. – cricketvine

Fonte: IRTIS - REPORTER, 2022.

Apesar de ser uma planta comum na região da Amazônia, é bastante utilizada na medicina popular em diversas regiões brasileiras, tanto por meio de chás e banhos, quanto por compressas de suas folhas, para ajudar na cicatrização de feridas, tratar inflamações, doenças gastrointestinais, leishmanias, enterocolites, anemias e infecções ginecológicas, (SIRAICHI *et al.*, 2013; SANTOS, 2015). Ela também é muito utilizada em rituais, principalmente como corante para pele e árvores (SIRAICHI *et al.*, 2013).

A *Arrabidaea chica* é rica em antocianinas, que são flavonoides estruturalmente relacionados com a flavona. Os flavonoides são metabólitos secundários encontrados em plantas e frutas coloridas, flores, raízes e folhas com pigmentos hidrossolúveis, os quais são responsáveis pela proteção contra microrganismos e radiação ultravioleta (UV) (MARTÍNEZ; MIJARES; DE SANCTIS, 2019; SPAGNUOLO; MOCCIA; RUSSO, 2018). Esses flavonoides possuem uma potente capacidade anti-inflamatória, antioxidante, anticancerígena e estão associadas à redução do risco cardiovascular (LEE *et al.*, 2017; MARTÍNEZ; MIJARES; DE SANCTIS, 2019; PAULA *et al.*, 2013). Logo,

devido à presença desses flavonoides em sua composição, a *Arrabidaea chica* apresenta um grande efeito anti-inflamatório.

Podem ser obtidos diferentes extratos e frações desta planta, variando apenas o solvente utilizado e o método de preparação. No entanto, devido à construção do conhecimento sobre esta planta nas últimas décadas, sabe-se que o extrato aquoso apresenta atividade anti-inflamatória, por diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias enquanto aumenta a produção da citocina anti-inflamatória e imunossupressora (UBIERA, 2021).

Diante disto, este trabalho tem como objetivo reunir as informações científicas que foram expostas por pesquisas anteriores sobre a atividade anti-inflamatória do extrato da *Arrabidaea chica*. Para tal, realizou-se uma revisão bibliográfica em diferentes idiomas, bancos de dados e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Metodologia

Este trabalho trata-se da revisão integrativa de literatura, que tem como finalidade realizar um levantamento de dados bibliográficos sobre a atividade anti-inflamatória pela presença de flavonoides no extrato da *Arrabidaea chica*, fazendo uma síntese dos resultados e apresentando conclusões atualizadas acerca da temática.

O processo metodológico do presente trabalho seguiu cinco etapas: 1) formulação da questão de pesquisa; 2) busca na literatura; 3) identificação dos estudos elegíveis; 4) análise crítica dos estudos selecionados; 5) apresentação dos resultados (CROSSETTI, 2012).

A busca na literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no Banco de Dados de Teses e Dissertações (BDTD). Foram consideradas as seguintes palavras-chaves: "anti-inflamatório", "plantas medicinais", "*Arrabidaea chica*" e "antocianinas", onde se escolheu os textos disponíveis de forma online nos idiomas: inglês, português e espanhol. Na seleção foram considerados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais, revisões da literatura e relatos de experiência, redigidos em português ou inglês. Foram excluídos os de literatura cinzenta e aqueles que não responderam aos objetivos deste trabalho.

Dessa forma, a seleção dos trabalhos ocorreu, inicialmente, a partir da leitura de títulos e resumos, de acordo com os critérios de elegibilidade descritos anteriormente. Após as análises, selecionou-se os 40 trabalhos mais relevantes para a pesquisa. Em seguida, foram excluídos 17 dos 40 artigos, pois estes apresentavam duplicidade e/ou não tinham enfoque no tema proposto.

Resultados e Discussão

Uma inflamação aguda quando progride por má resolução, exposição contínua ou prolongada aos desencadeantes nocivos, prolongando-se descontroladamente é definida como inflamação crônica (ALINDA *et al.*, 2018). Ativados nos últimos estágios da resposta inflamatória normal, as principais células de uma resposta inflamatória crônica são os linfócitos e macrófagos (NATHAN; DING, 2010; SCRIVO *et al.*, 2011; KUMAR, ABUL K. ABBAS, 2013).

O uso de anti-inflamatórios está aumentando mundialmente a cada dia, no entanto, muitos deles são formulados com base sintética para atingir diferentes componentes da cascata inflamatória. Com isso, os anti-inflamatórios causam diversos danos à mucosa gástrica e comprometimento dos néfrons, por tanto essas drogas vêm sendo acompanhadas por seus efeitos adversos proeminentes (KISHORE *et al.*, 2019; LATRUFFE, 2017).

Existem produtos naturais com capacidade de regular a resposta imune através das citocinas, sendo este um dos mecanismos para combater a inflamação, como é o caso da *Arrabidaea chica*, que têm atividade anti-inflamatória, embora não esteja evidente como esses efeitos são conduzidos molecularmente (HODGE; HODGE; HAN, 2000; PAULA *et al.*, 2013). Essa capacidade se dá principalmente devido a presença de compostos fenólicos, como antocianinas (Figura 2), pertencentes à família dos flavonoides (Figura 2) (PAULA *et al.*, 2013). Estudos farmacológicos destacam o alto poder antioxidante das antocianinas em doenças metabólicas, dentre as quais podemos destacar a atividade anti-inflamatória e anticâncer (ZAFRA-STONE *et al.*, 2007; TAFFARELLO, *et al.*, 2013).

Os flavonoides são conhecidos por sua capacidade de sequestrar radicais livres *in vivo* e *in vitro* e pelas propriedades de estabilização da membrana celular (ADEDAPPO *et al.*, 2008). Como apresentado na Figura 2, quimicamente, essas substâncias caracterizam-

se por apresentarem em seu esqueleto básico 15 carbonos, com dois anéis benzênicos aromáticos unidos por uma ponte de três átomos de carbono, que pode ou não formar um terceiro anel (Figura 2) (LOPES *et al.*, 2010; KALLEGARI, 2009). Os flavonoides naturais têm pelo menos três hidroxilas fenólicas e são encontrados geralmente combinados com açúcares na forma de glicosídeos, embora também ocorram com relativa frequência como agliconas livres (LOPES *et al.*, 2010; OLLIS, 2013). Vários subgrupos de flavonoides são classificados conforme a substituição do anel C (Figura 2).

Como apresentado na Figura 2, as antocianinas apresentam estruturas muito similares a dos flavonoides, sendo antocianidinas encontradas na sua forma glicosada (ligadas a uma porção de açúcar). Elas consistem em um anel aromático (A) ligado a um anel heterocíclico (C) que contém um átomo de oxigênio, o qual é também ligado, por uma ligação carbono-carbono, a um terceiro anel aromático (B) (SANTOS, 2015). Na figura 3 é possível verificar as classes de flavonoides conhecidas e suas respectivas subclasses além de identificar as inúmeras fontes naturais de cada uma destas moléculas tão importantes para a saúde.

Figura 2: Estrutura esquelética básica geral de um flavonoide e de suas classes entre elas as antocianinas. **Fonte:** PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016, licença CC BY 4.0.

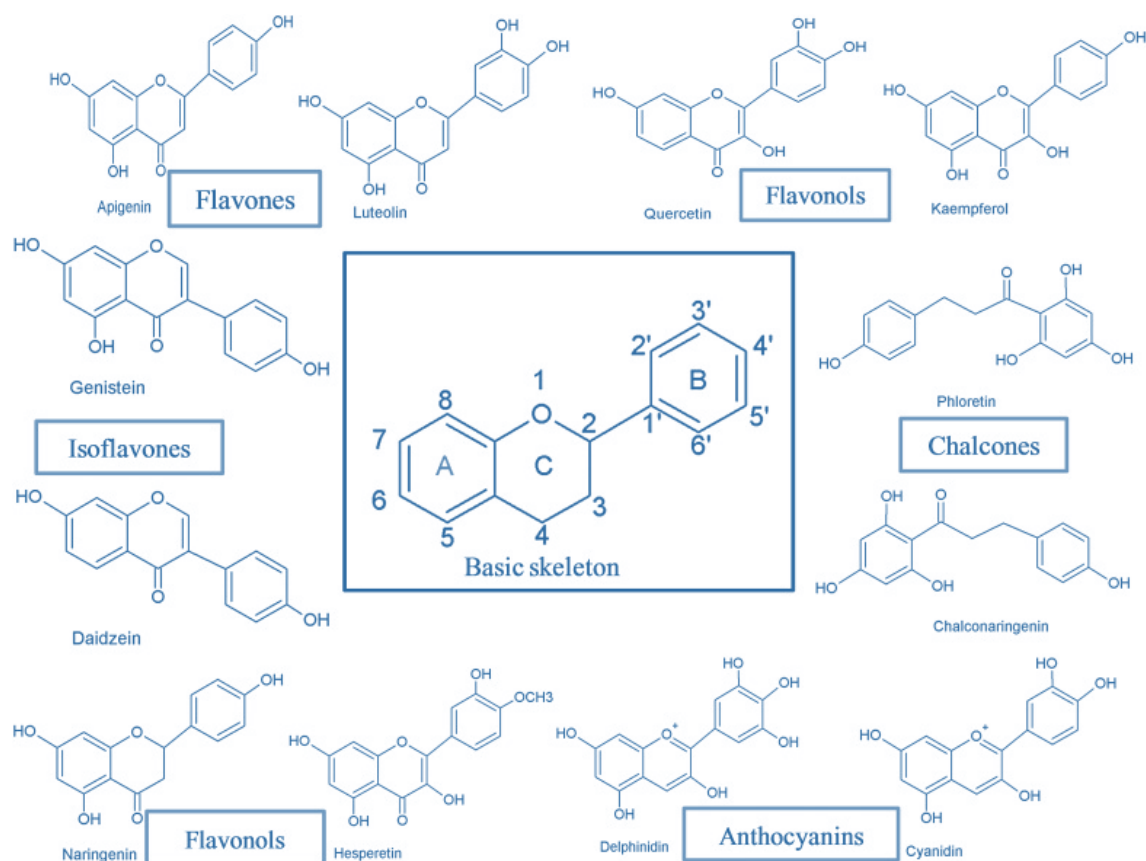
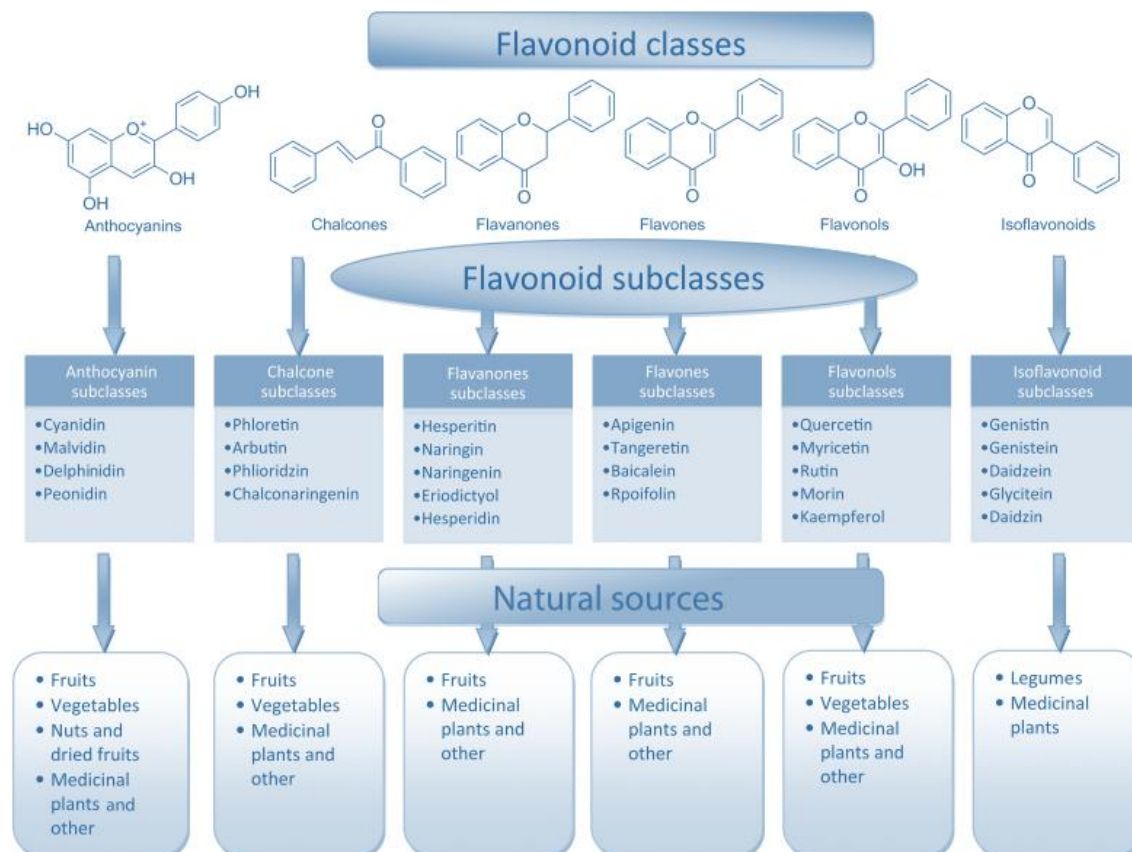


Figura 3: Classes, subclasses e fontes naturais de flavonoides.

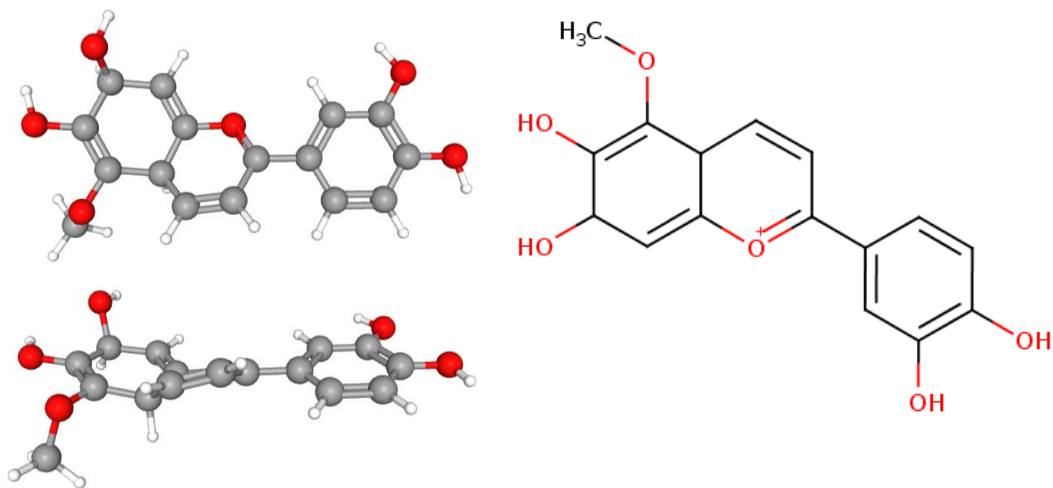
Fonte: PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016, licença CC BY 4.0.

As folhas de *Arrabidaea chica* são ricas em três antocianinas do tipo 3-desoxi antocianinas, as quais são responsáveis pelas propriedades de coloração dessa planta (PAULA *et al.*, 2013). A fórmula estrutural dessas três antocianinas está apresentada na Figura 4 – A – B – C. Dentre essas antocianinas encontradas na *Arrabidaea chica* destaca-se a 6,7-dihidroxi-5,4'- dimetoxi-flavilium, popularmente conhecido como carajurina (Figura 4 - C), por ser o principal pigmento dessa planta. A Carajurina foi o primeiro composto isolado da *Arrabidaea chica* durante estudos das folhas dessa planta realizados por Chapman *et al.* (1927). Anos depois, sua fórmula molecular foi determinada como 6,7-dihidroxi-5,4'- dimetoxi-flavilium (ZORN *et al.*, 2001), cuja fórmula estrutural está apresentada na Figura 4 - C.

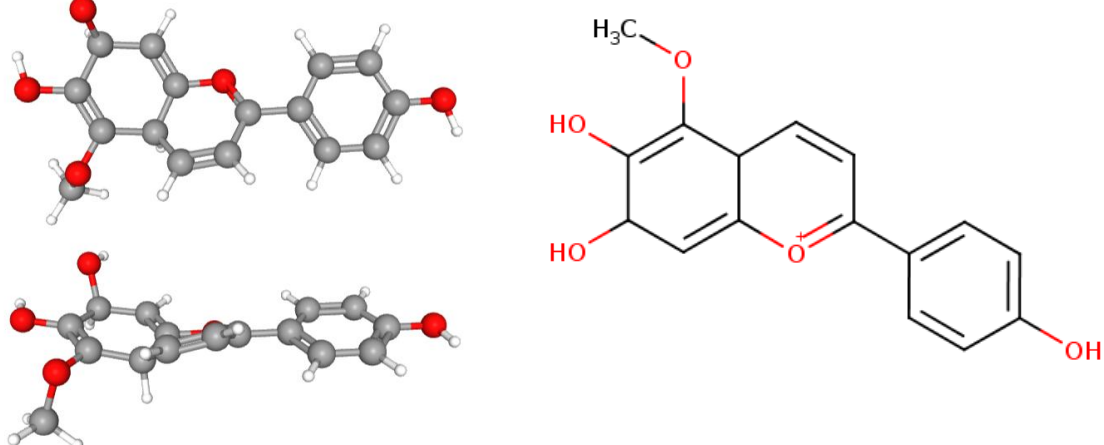
Os flavonoides presentes na *Arrabidaea chica* têm sido considerados como responsáveis por várias atividades desta planta, inclusive a atividade anti-inflamatória (ALCARAZ, HOLUT, 1985; MORS *et al.*, 2000). A atividade anti-inflamatória desta planta vem sendo observada *in vitro*, *in vivo* e relatadas nas crenças populares dos povos amazônicos (BRUNETTI *et al.*, 2013).

Figura 4: Fórmula estrutural das principais antocianinas presentes na *Arrabidaea chica*:
(a) 6,7,3',4'-tetrahidroxi-5-metoxi-flavilium; **(b)** 6,7,4'-trihidroxi-5-metoxi-flavilium (Carajurona); **(c)** 6,7-dihidroxi-5,4'-dimetoxi-flavilium (Carajurina).

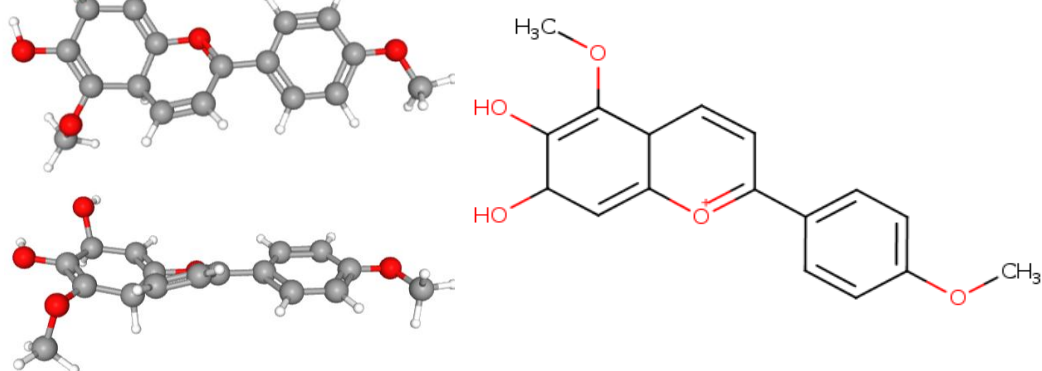
A



B



C



Fonte:

PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 44257042, 6,7,3',4'-Tetrahydroxy-5-methoxy-flavylium; [cited 2022 June 22]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6_7_3_4_-Tetrahydroxy-5-methoxy-flavylium

PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 44257041, 6,7,4'-Trihydroxy-5-methoxy-flavylium; [cited 2022 June 22]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6_7_4_-Trihydroxy-5-methoxy-flavylium

PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 44257040, 6,7-Dihydroxy-5,4'-dimethoxy-flavylium; [cited 2022 June 22]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6_7-Dihydroxy-5_4_-dimethoxy-flavylium

Em estudos realizados por Oliveira *et al.* (2008), foi investigado em camundongos albinos o efeito anti-inflamatório do extrato aquoso da *Arrabidaea chica* sobre o edema induzido por venenos de serpentes amazônicas dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus*, por via oral, intraperitoneal e subcutânea. Para o gênero *Bothrops*, o efeito inibitório pelas vias subcutânea e intraperitoneal (12 horas) foi de 55,87% e 65,70%, respectivamente. No gênero *Crotalus* o efeito inibitório do extrato pela via subcutânea após 3 horas foi de 33,55% e após 6 horas de 79,81%, na via intraperitoneal após 3 horas foi de 48,02% e após 6 horas de 92,52%. Na realização da análise histopatológica, os efeitos inflamatórios inibidos mais significativamente foram o infiltrado de granulócitos e a miocitólise (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

Os resultados obtidos por Oliveira *et al.* (2008) sugerem, portanto, a presença de substâncias no extrato aquoso de *Arrabidaea chica* que são capazes de inibir as toxinas dos venenos das serpentes *Bothrops atrox* e *Crotalus durissus ruruima*, que induzem o processo inflamatório. Ou ainda substâncias no extrato capazes de inibir fatores endógenos que estimulam os processos pró-inflamatórios sobre os efeitos inflamatórios. Porém, o extrato não apresenta efeito anti-inflamatório em nenhuma das doses testadas pela via oral (OLIVEIRA *et al.*, 2008).

Pesquisas realizadas por Zorn *et al.* (2001) também revelaram que o extrato da *Arrabidaea chica* inibe o fator nuclear kappa B (NF-κB). Essa inibição interfere na expressão de genes cujos produtos mediam as respostas imune e inflamatória (ZORN *et al.*, 2001). O NF-κB atua em genes pró-inflamatórios gerando mediadores da inflamação

e moléculas de adesão importantes para o recrutamento de leucócitos, no local da inflamação (BARNES; KARIN, 1997). Dentre os leucócitos, os neutrófilos desempenham um papel importante na angiogênese pela liberação de quimiocinas que causam a invasão de células endoteliais e formação de vasos sanguíneos (ALBINI *et al.*, 2005). Sendo assim, quanto menor a migração de neutrófilos, maior a inibição do NF- κ B e consequentemente a expressão do gene para o fator de necrose tumoral- α (TNF α) importante para o recrutamento e ativação de neutrófilos (ZORN *et al.*, 2001).

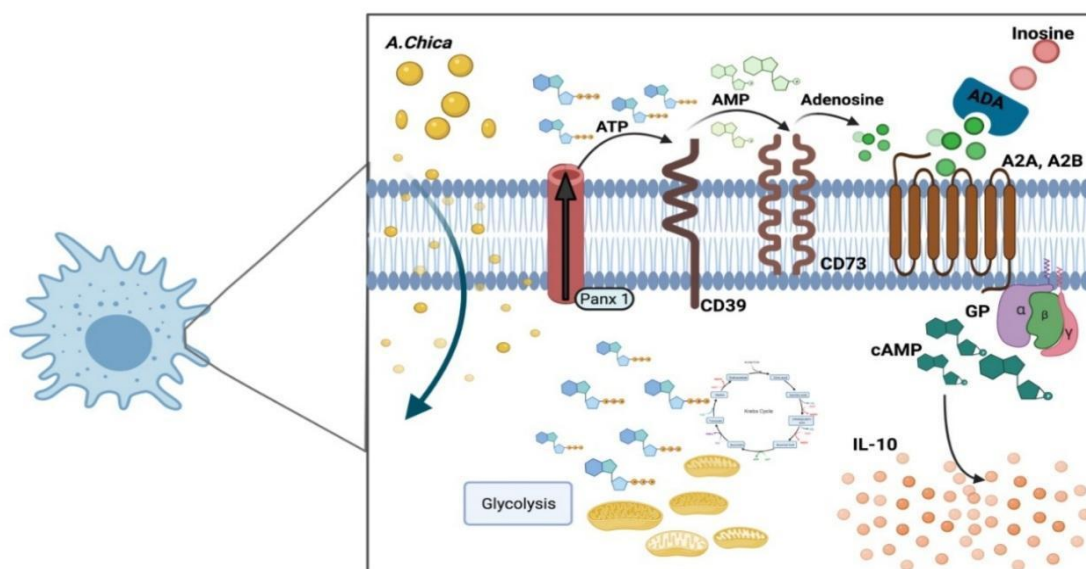
Estudos *in vivo* realizados por Takemura *et al.* (1995), testaram em neutrófilos de coelho a atividade anti-inflamatória da luteolina isolada do extrato da *Arrabidaea chica*. Os neutrófilos estimulados, geram espécies reativas de oxigênio (ROS) quase exclusivamente pelo NADPH oxidase, formado na membrana do fagolisossomo e o produto desta reação é o superóxido, que pode ser convertido em outros metabólitos, incluindo peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso (LEE; HARRISON; GRINSTEIN, 2003; MAYER-SCHOLL, 2004). A luteolina apresentou alta atividade de inibição da liberação de enzimas e produção de superóxido por neutrófilos estimulados por peptídeo formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP), que ativa a NADPH oxidase (FILHO, 2006).

Em pesquisas recentes realizadas por Ubiera (2021), observou-se que a produção da IL-10 nos macrófagos que foram pré-incubados com o extrato aquoso de *Arrabidaea chica*, aumentou a produção de IL-10, que foi maior que a estimulada pelo próprio LPS. Pelas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias da IL-10 pode-se explicar a capacidade anti-inflamatória do *Arrabidaea chica* (UBIERA, 2021). A IL-10 é uma das mais importantes citocinas anti-inflamatórias e a principal na manutenção da homeostase imunológica, sendo secretada principalmente pelos macrófagos (MANNINO *et al.*, 2015). Nos macrófagos, sua síntese é regulada por diferentes mecanismos, sendo um deles o sistema purinérgico, ativado no estresse metabólico, representado pela adenosina que é um nucleosídeo sinalizador (Figura 4) (SARAIVA; O'GARRA, 2010).

Como apresentado na Figura 4, a síntese extracelular, segue a partir da desfosforilação da adenosina trifosfato (do inglês, *Adenosine Triphosphate*, ou ATP) devido à ação das endo e ectonucleotidases, o ATP sai das células principalmente pelos canais de pannexin, mas também há liberação vesicular de ATP. No espaço extracelular, o ATP é convertido no monofosfato de adenosina (do inglês, *Adenosine Monophosphate*, ou AMP) pela ação do trifosfato de ectonucleósido difosfo-hidrolase-1 (CD39) na

membrana extracelular, sendo posteriormente convertido em adenosina pela ecto-5'-nucleotidase (CD79) (UBIERA,2021).

Figura 4: Esquema que mostra a interação do extrato aquoso da *Arrabidaea Chica* VERLOT com as células, aumentando a taxa na qual o ATP extracelular é convertido em adenosina para parecer ainda mais na membrana citoplasmática e aumentar a produção da citocina anti-inflamatória IL-10.



Fonte: Ubiera, 2021, licença CC BY-NC-ND 4.0.

A adenosina pode sofrer os efeitos da enzima adenosina desaminase (ADA), que converte adenosina em inosina, a qual posteriormente se torna ácido úrico e é eliminada pelos rins (KUMAR; SHARMA, 2009). Os receptores de adenosina são um dos pontos essenciais da via, pois sem eles, a adenosina não pode ser reconhecida pela célula. Evidenciando que o receptor A2_A é essencial para os efeitos anti-inflamatórios de *Arrabidaea chica* e a participação de A2_B receptor apresentam um efeito importante neste fenômeno (UBIERA, 2021).

Portanto, os estudos apresentados indicaram que, de fato, a *Arrabidaea chica* tem potentes efeitos anti-inflamatórios, especialmente no seu extrato.

Considerações Finais

A *Arrabidaea chica* está dentre as várias espécies de plantas empregadas na medicina tradicional. A ocorrência expressiva de flavonoides, como as antocianinas, especialmente a Carajurina, explica em grande medida a ampla gama de ações

terapêuticas desta espécie. Dentre as ações terapêuticas dessa planta destaca-se a aceleração de cicatrização de feridas, no tratamento de doenças gastrointestinais, leishmanias, enterocolites, anemias e infecções ginecológicas e, especialmente, a atividade anti-inflamatória.

A atividade imunofarmacológica testada pelos autores nesta revisão de literatura, permitiu evidenciar o grande potencial terapêutico de *A. chica*, confirmando a atividade anti-inflamatória, descrita no uso popular dessa planta. Os experimentos realizados pelas pesquisas citadas também sugerem a atividade imunorreguladora para os constituintes químicos desta espécie. Entretanto, é necessário garantir a eficácia e segurança da planta medicinal com o uso para a constância de sua qualidade. A validação científica poderá contribuir para a redução dos custos no sistema público de saúde mediante o emprego racional e seguro de insumos e produtos desta espécie vegetal.

Portanto, os resultados obtidos neste estudo estimulam o desenvolvimento de futuros trabalhos e a realização de novos estudos sobre plantas medicinais, especialmente sobre a *A. chica*, a fim de elucidar os mecanismos de ação envolvidos nas atividades anti-inflamatória identificadas. Além disso, esse estudo reforça as potentes ações terapêuticas e anti-inflamatórias da *A. chica*,

Referências

- ALBINI, A. *et al.* Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. **Cancer research**, v. 65, n. 23, p. 10637-10641, 2005.
- ALCARAZ, M. J.; HOULT, J. R. S. Actions of flavonoids and the novel anti-inflammatory flavone, hypolaetin-8-glucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation. **Biochemical pharmacology**, v. 34, n. 14, p. 2477-2482, 1985.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
- BRUNETTI, C. *et al.* Flavonoids as antioxidants and developmental regulators: relative significance in plants and humans. *International journal of molecular sciences*, v. 14, n. 2, p. 3540-3555, 2013.
- DRESCH, R. R.; LIBÓRIO, Y. B.; CZERMAINSKI, S. B. C. Compilação de levantamentos de uso de plantas medicinais no Rio Grande do Sul. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, p. e310219, 2021.

CORTEZ DE SÁ, J. *et al.* Leishmanicidal, cytotoxicity and wound healing potential of *Arrabidaea chica* Verlot. **BMC Complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2015.

CROSSETTI, Maria da Graça Oliveira. Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido. **Revista gaúcha de enfermagem**, v. 33, n. 2, p. 8-9, 2012.

FERREIRA, E. T. *et al.* A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 3, p. 1511-1523, 2019.

FILHO, G. B. **Bogliolo - Patologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GROH, L. *et al.* Monocyte and macrophage immunometabolism in atherosclerosis. In: **Seminars in immunopathology**. Springer Berlin Heidelberg, 2018. p. 203-214.

HODGE, G.; HODGE, S.; HAN, P. Increased levels of apoptosis of leukocyte subsets in cultured PBMCs compared to whole blood as shown by Annexin V binding: relevance to cytokine production. **Cytokine**, v. 12, n. 12, p. 1763-1768, 2000.

IRTIS - REPORTER. *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verl. Taxonomic Serial No.: 34330. 2022. Disponível em: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=34330#null. Acesso em: 20 de março de 2022.

JORGE, M. P. *et al.* Evaluation of wound healing properties of *Arrabidaea chica* Verlot extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 118, n. 3, p. 361-366, 2008.

KALEGARI, M. **Composição fitoquímica e atividades biológicas de Rourea induta Planch, Connaraceae**. 2009. 119 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR.

KIRIPOLSKY, J.; MCCABE, L. G.; KRAMER, Jill M. Innate immunity in Sjögren's syndrome. **Clinical immunology**, v. 182, p. 4-13, 2017.

KISHORE, N. *et al.* Human disorders associated with inflammation and the evolving role of natural products to overcome. **European journal of medicinal chemistry**, v. 179, p. 272-309, 2019.

KUMAR, V. *et al.* **Robbins patologia básica**. Elsevier Brasil, 2013.

KUMAR, V.; SHARMA, A. Adenosine: an endogenous modulator of innate immune system with therapeutic potential. **European journal of pharmacology**, v. 616, n. 1-3, p. 7-15, 2009.

LATRUFFE, N. Natural products and inflammation. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 120, 2017.

LEE, Y. *et al.* Dietary anthocyanins against obesity and inflammation. **Nutrients**, v. 9, n. 10, p. 1089, 2017.

LEE, W. L.; HARRISON, R. E.; GRINSTEIN, Sergio. Phagocytosis by neutrophils. **Microbes and infection**, v. 5, n. 14, p. 1299-1306, 2003.

LOPES, R. M. *et al.* Flavonoides. **Biotecnologia Ciência& Desenvolvimento**, v. 3, n. 14, p. 18-22, 2010.

MANNINO, M. H. *et al.* The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. **Cancer letters**, v. 367, n. 2, p. 103-107, 2015.

MARTÍNEZ, G.; MIJARES, M. R.; DE SANCTIS, J. B. Effects of flavonoids and its derivatives on immune cell responses. **Recent patents on inflammation & allergy drug discovery**, v. 13, n. 2, p. 84-104, 2019.

MAYER-SCHOLL, A.; AVERHOFF, P.; ZYCHLINSKY, A. How do neutrophils and pathogens interact?. **Current opinion in microbiology**, v. 7, n. 1, p. 62-66, 2004.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428-435, 2008.

MESHKANI, R.; VAKILI, S. Tissue resident macrophages: Key players in the pathogenesis of type 2 diabetes and its complications. **Clinica chimica acta**, v. 462, p. 77-89, 2016.

MORS, W. B.; RIZZINI, C. T.; PEREIRA, N. A. Medicinal plants of Brazil. **Reference Publications**, Inc. 2000.

NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 871-882, 2010.

OLLIS, W. David (Ed.). **Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds: Proceedings of the Plant Phenolics Group Symposium**. Elsevier, 2013.

PANCHE, A.N.; DIWAN, A.D.; CHANDRA, S.R. Flavonoids: an overview. **J Nutr Sci**. v.5: e47, 2016, doi: 10.1017/jns.2016.41

PATEL, K.; PATEL, D. K. Medicinal importance, pharmacological activities, and analytical aspects of hispidulin: A concise report. **Journal of traditional and complementary medicine**, v. 7, n. 3, p. 360-366, 2017.

PAULA, J. T. *et al.* Extraction of anthocyanins from *Arrabidaea chica* in fixed bed using CO₂ and CO₂/ethanol/water mixtures as solvents. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 81, p. 33-41, 2013.

SANTOS, R. P. **Extração, caracterização e avaliação bioativa do extrato de Arrabidaea chica**. 2015. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2015.

SARAIVA, M.; O'GARRA, A. The regulation of IL-10 production by immune cells. **Nature reviews immunology**, v. 10, n. 3, p. 170-181, 2010.

SCRIVO, R. *et al.* Inflammation as “common soil” of the multifactorial diseases. **Autoimmunity reviews**, v. 10, n. 7, p. 369-374, 2011.

SIRAICHI, J. T. G. *et al.* Antioxidant capacity of the leaf extract obtained from *Arrabidaea chica* cultivated in Southern Brazil. **PLoS One**, v. 8, n. 8, p. e72733, 2013.

SPAGNUOLO, C.; MOCCIA, S.; RUSSO, G. L. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. **European journal of medicinal chemistry**, v. 153, p. 105-115, 2018.

TAFFARELLO, D. *et al.* Atividade de extratos de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot obtidos por processos biotecnológicos sobre a proliferação de fibroblastos e células tumorais humanas. **Química Nova**, v. 36, p. 431-436, 2013.

TAKEMURA, O. S. *et al.* A flavone from leaves of *Arrabidaea chica* f. *cuprea*. **Phytochemistry**, v. 38, n. 5, p. 1299-1300, 1995.

UBIERA, R. D. **Adenosine Dependent Anti-Inflammatory Effects of *Arrabidaea Chica* VERLOT**. 2021. 80 f. Tese (Doutorado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2021.

VASCONCELOS, C. C. *et al.* Effects of extract of *Arrabidaea chica* Verlot on an experimental model of osteoarthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 19, p. 4717, 2019.

ZAFRA-STONE, S. *et al.* Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. **Molecular nutrition & food research**, v. 51, n. 6, p. 675-683, 2007.

ZORN, B. *et al.* 3-Desoxyanthocyanidins from *Arrabidaea chica*. **Phytochemistry**, v. 56, n. 8, p. 831-835, 2001.

CAPÍTULO 5

OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COCRISTAIS FARMACÊUTICOS: UMA REVISÃO SOBRE A COMPLEXIDADE DESSA ABORDAGEM

ACQUISITION AND CHARACTERIZATION OF PHARMACEUTICAL COCRYSTALS: A REVIEW ON THE COMPLEXITY OF THIS APPROACH

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.05>

Submetido em: 04/01/2024

Revisado em: 16/01/2024

Publicado em: 25/01/2024

Isabela Fanelli Barreto Biscaia

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/4913569775975331>

Patrícia Bubna Biscaia

Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Farmácia, Ponta Grossa-PR

<http://lattes.cnpq.br/9373722894116587>

Luiza Stolz Cruz

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/1794921152056259>

Camila Nogueira Pacentchuk

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/2703438736320965>

Samantha Nascimento Gomes

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/0069997200153496>

Larissa Sakis Bernardi

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/4786154799567952>

Paulo Renato de Oliveira

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/3167101952781896>

Resumo

As moléculas com solubilidade aquosa limitada têm sido alvo de diversas pesquisas, pois apresentam dissolução lenta em fluidos biológicos e absorção gastrointestinal limitada, o que compromete as aplicações clínicas dos medicamentos. A formação de cocristais é um método confiável para melhorar propriedades como solubilidade e estabilidade, sem modificar sua ação. Os cocristais são materiais cristalinos estruturalmente homogêneos, formados por, no mínimo, dois compostos neutros que se encontram em quantidades estequiométricas definidas e são sólidos à temperatura ambiente. Um cocrystal farmacêutico é composto por um ingrediente farmacêutico ativo (IFA) e por um coformador, que pode ser outro fármaco ou uma molécula não tóxica. Eles podem ser produzidos por diferentes técnicas, como mecanoquímica, evaporação do solvente, método de cristalização por reação, entre outros. Sua caracterização é indispensável para confirmar a nova estrutura cristalina, e é feita por meio de técnicas de caracterização do estado sólido. Os cocristais aumentam a solubilidade de fármacos ao fornecer supersaturação, estado termodinamicamente metaestável. A presença de polímeros prolonga o estado de supersaturação, inibindo a precipitação do fármaco. Os estudos de dissolução não-sink são os mais relevantes para avaliar a dissolução de sistemas supersaturados de liberação de fármaco, do inglês “Supersaturating Drug Delivery Systems” (SDDS), pois estimam a formação e manutenção do estado supersaturado, entretanto os cocristais também podem ser avaliados por métodos termodinâmicos, no qual um estado de equilíbrio entre o fármaco e o coformador é alcançado.

Palavras-Chave: cocrystal, solubilidade, fármaco, caracterização.

Abstract

Molecules with limited aqueous solubility have been the focus of numerous studies as they exhibit slow dissolution in biological fluids and limited gastrointestinal absorption, compromising the clinical applications of drugs. The formation of cocrystals is a reliable method to enhance properties such as solubility and stability without altering their action. Cocrystals are structurally homogeneous crystalline materials formed by at least two neutral compounds in defined stoichiometric quantities and are solid at room temperature. A pharmaceutical cocrystal comprises an active pharmaceutical ingredient (API) and a coformer, which can be another drug or a non-toxic molecule. They can be produced by various techniques such as mechanochemistry, solvent evaporation, reaction crystallization method, among others. Characterization is indispensable to confirm the new crystalline structure and is carried out through solid-state characterization techniques. Cocrystals enhance drug solubility by providing supersaturation, a thermodynamically metastable state. The presence of polymers extends the state of supersaturation, inhibiting drug precipitation. Dissolution studies under non-sink conditions are the most relevant for evaluating the dissolution of supersaturated drug delivery systems (SDDS), as they estimate the formation and maintenance of the supersaturated state. However, cocrystals can also be evaluated by thermodynamic methods, in which an equilibrium state between the drug and the coformer is achieved.

Keywords: cocrystal, solubility, drug, characterization.

Introdução

Os fármacos pertencentes à classe II do SCB Sistema de Classificação Biofarmacêutica, desenvolvido por Amidon e colaboradores em 1995, representam mais de 30% dos medicamentos comercializados. Esses fármacos correm o risco de serem retirados do desenvolvimento de medicamentos devido à sua fraca solubilidade aquosa (ALHALAWEH *et al.*, 2012). Portanto, é fundamental desenvolver estratégias que aumentem a solubilidade desses fármacos.

O aprimoramento das propriedades essenciais de um Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) – por exemplo: biodisponibilidade, solubilidade, propriedades de fluxo e estabilidade térmica - são essenciais para novos desenvolvimentos tecnológicos na indústria farmacêutica (CERREIA VIOGLIO; CHIEROTTI; GOBETTO, 2017). Fármacos com solubilidade aquosa limitada apresentam dissolução lenta em fluidos biológicos e, conseqüentemente, exposição sistêmica insuficiente e eficácia reduzida (BLAGDEN *et al.*, 2007; GUO *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas visa melhorar o manuseio de ingredientes durante o processamento, melhorar a estabilidade e aumentar a dissolução de fármacos (IZUTSU *et al.*, 2016). Alterações químicas, como modificação de ligações covalentes, são muito comuns em moléculas no estado sólido, pois permitem alterações nas propriedades físicas de um fármaco sem alterar seu mecanismo de ação (BERRY; STEED, 2017).

A adição de um segundo componente à formulação, gerando um sal ou cocrystal, é capaz de alterar as propriedades do IFA (BERGE; BIGHLEY; MONKHOUSE, 1977). No entanto, a necessidade de que o fármaco possua um grupo ácido ou básico ionizável limita a formação dos sais, enquanto os cocristais não necessitam tais grupos, pois formam compostos a partir de interações reversíveis e não covalentes (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009). Nos últimos anos, a percepção da engenharia farmacêutica dos cocristais ganhou grande visibilidade (DOUROUMIS; ROSS; NOKHODCHI, 2017) e houve aumento do interesse pelos cocristais farmacêuticos, que representam um método robusto para aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis (QIAO *et al.*, 2011).

Metodologia

Este capítulo apresenta uma abordagem de pesquisa qualitativa com características descritivas e explicativas. O levantamento bibliográfico foi conduzido por meio da busca, obtenção e análise de documentos, avaliando o conteúdo de materiais relevantes para contextualizar e embasar o tema desta pesquisa. A revisão da literatura abrangeu fontes renomadas, como Pubmed, Scielo, Mendeley e Google Acadêmico, utilizando termos-chave específicos: "Cocristais", "Cocristais farmacêuticos", "métodos de obtenção de cocristais" e "métodos de caracterização de cocristais".

Resultados e Discussão

Os cocristais são compostos orgânicos que contêm duas ou mais moléculas orgânicas neutras, sólidas à temperatura ambiente (AAKERÖY; SALMON, 2005), em quantidades estequiométricas dentro da mesma rede cristalina (QIAO *et al.*, 2011). Eles são compostos por um IFA e um agente cocrystalizador (coformador), tipicamente um composto orgânico (BATZDORF *et al.*, 2017), que pode ser outro fármaco ou uma molécula não tóxica (QIAO *et al.*, 2011). São utilizados para melhorar a solubilidade, taxa de dissolução *in vitro* e biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis (MCNAMARA *et al.*, 2006), podendo aumentar sua solubilidade em até 100 vezes ou mais (BAGHEL *et al.*, 2009). De acordo com a Tabela 1, alguns medicamentos já comercializados, contêm cocristais na formulação, o que demonstra o interesse da indústria farmacêutica por essa estratégia de desenvolvimento de novos sólidos cristalinos (KAVANAGH *et al.*, 2019).

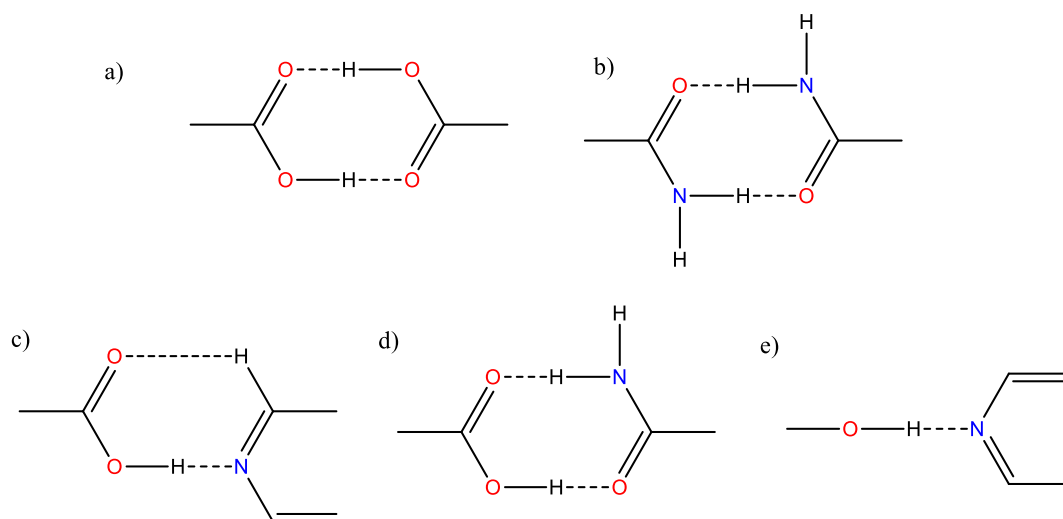
Entre as vantagens dos cocristais estão: design que não requer um grupo funcional específico para sua composição, metodologia acessível, a capacidade de alterar as formas cristalinas de um fármaco e o desenvolvimento de novas formas de cristal, que podem ser patenteadas como novos medicamentos (SHANG; ZAWOROTKO, 2008). Em comparação com o sal, que é obtido pela adição de um segundo componente à rede cristalina (BERGE; BIGHLEY; MONKHOUSE, 1977), os cocristais tem a vantagem de não requerer um grupo básico ou ácido ionizável, pois são formados a partir de ligações de hidrogênio (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009).

Tabela 1: Produtos comercializados que possuem cocristais.

Nome comercial	Cocrystal	Ano de registro
Depakote®	Ácido Valpróico- Valproato de Sódio	1983
Lexapro®	Escitalopram – Ácido Oxálico	2002
Suglat®	Ipragliflozin – L-prolina	2014
Entresto®	Valsartana – Scubitril	2015
Steglatro®	Ertuglifozin – Ácido Piroglutâmico	2017

As interações entre o IFA e o coformador são baseadas em complementaridade molecular e podem ocorrer por interações entre dois grupos funcionais iguais (homosynthons): ácido carboxílico-ácido carboxílico (Figura 1, a) e amida-amida (Figura 1, b) (AAKERÖY; SALMON, 2005); ou por interações entre dois grupos funcionais diferentes (heterosynthons): ácido carboxílico-nitrogênio aromático (Figura 1, c), ácido carboxílico-amida (Figura 1, d) e álcool-piridina (Figura 1, e) (DOUROUMIS; ROSS; NOKHODCHI, 2017).

Figura 1: Ligações de hidrogênio entre grupos funcionais que formam cocristais. a) ácido carboxílico-ácido carboxílico, b) amida-amida, c) ácido carboxílico-nitrogênio aromático d) ácido carboxílico-amida, e) álcool-piridina.



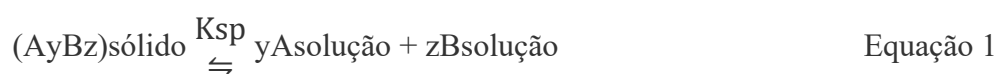
Como os cocristais têm um grande potencial para a indústria farmacêutica (BRITAIN, 2013), o centro de pesquisa e avaliação da FDA emitiu uma orientação para a indústria sobre a classificação regulatória de cocristais farmacêuticos (FDA, 2013). Neste documento, o FDA define cocristais como sólidos cristalinos compostos por duas

ou mais moléculas na mesma rede cristalina, sendo um complexo molecular dissociável de IFA-excipientes, onde o coformador é o excipiente. A fim de provar a existência do cocrystal, a FDA exige evidências de que tanto o IFA como o coformador existam em seus estados neutros e que nenhuma interação iônica foi usada para associar as duas substâncias.

A European Medicines Agency (EMA) também produziu um documento de discussão sobre o uso de cocrists em produtos medicinais, definindo-os como ferramentas versáteis, utilizadas para obtenção de melhores propriedades de estado sólido. O documento define os cocrists como estruturas cristalinas homogêneas constituídas por dois ou mais componentes em uma relação estequiométrica definitiva, onde o arranjo na rede cristalina não é baseado em ligações iônicas e requer que a formação do cocrystal seja demonstrada por meio de técnicas analíticas adequadas (EMA, 2014).

A ANVISA, emitiu uma nota técnica em fevereiro de 2017 intitulado “Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocrists como insumo farmacêutico ativo” (ANVISA, 2017). Este documento afirma que o cocrystal: deve ser tratado como um IFA; deve ser caracterizado quimicamente; deve ser colocada a equivalência da base livre na bula e na rotulagem do medicamento; e deve ter a estequiometria definida e controlada por meio de testes de controle de qualidade.

A formação do cocrystal é caracterizada como a cristalização de uma única fase, em uma razão estequiométrica, de acordo com a seguinte reação de equilíbrio para um cocrystal binário A_yB_z (KUMINEK *et al.*, 2016a; RODRÍGUEZ-HORNEDO *et al.*, 2006a):



onde A e B representam fármaco e coformador, e z e y representam seus respectivos coeficientes estequiométricos. A reação descreve a formação do cocrystal (da direita para a esquerda) e a dissolução (da esquerda para a direita).

O produto de solubilidade (K_{sp}) é a constante de equilíbrio termodinâmico da reação e é dado pelo produto dos coeficientes de atividade (γ) dos componentes A e B multiplicados pelas concentrações dos componentes (KUMINEK *et al.*, 2016a)

$$K_{sp,a} = \gamma_A[A]^y \gamma_B[B]^z \approx K_{sp} = [A]^y [B]^z \quad \text{Equação 2}$$

onde [A] e [B] são as concentrações molares de cada componente cocrystal em equilíbrio. Em condições ideais, γ é igual a 1 e o produto de solubilidade baseado na atividade é substituído pelo produto de concentração K_{sp} .

Agente cocrystalizador (coformador)

A escolha do coformador é de grande importância para a formação do cocrystal, pois este deve apresentar-se seguro em relação à sua toxicidade, ser altamente solúvel, e possuir regiões de complementaridade molecular com o fármaco (KUMAR; NANDA, 2021). A interação fármaco:coformador nos cocristais compreende especialmente as ligações de hidrogênio intermoleculares, contudo, interações de Van der Waals, empilhamento π e ligações de halogênio também se demonstram significativas (ROCHA *et al.*, 2016). Existem diversos materiais sólidos reconhecidos como seguros pelo GRAS (Generally Recognized as Safe) do FDA, dentre eles, aditivos alimentares e outras substâncias. Quantidades subterapêuticas de fármacos como paracetamol e ácido acetilsalicílico também podem ser utilizadas como coformadores.

Além de interações baseadas em complementaridade molecular, a estereoquímica dos componentes e características intrínsecas do fármaco, como a polaridade e o pK_a , também devem ser considerados durante a seleção do coformador para a síntese do cocrystal. Para reações em solução, $\Delta pK_a < 0$ indica a formação de um cocrystal, enquanto que $\Delta pK_a > 3$ designa a produção de um sal, enquanto que na região de ΔpK_a entre 0 e 3, a previsão do material resultante é limitada (JOHNSON; RUMON, 1965).

A seleção do coformador modula a solubilidade aquosa do cocrystal, pois este qual pode reduzir a barreira de solvatação em uma extensão proporcional à sua solubilidade. Dependendo de quão solúvel o coformador é, a razão da solubilidade do cocrystal pode variar em relação ao fármaco (GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2010; KUMINEK *et al.*, 2016b).

Métodos de obtenção de cocristais

Várias estratégias foram relatadas por pesquisadores para preparar cocristais (AAKERÖY; SALMON, 2005). Uma técnica clássica para a obtenção de cocristais é a cristalização em solução. Este método é realizado com um solvente adequado em que todos os componentes são solúveis, o que promove a formação dos cocristais.

Quantidades estequiométricas dos componentes são dissolvidas em um solvente, que pode ser aquecido para facilitar a dissolução e, em seguida, evaporado (ROCHA *et al.*, 2016). Uma das desvantagens do método é o grande número de possíveis solventes, o que requer vários experimentos de triagem (TRASK *et al.*, 2005).

Outra abordagem é a técnica solvo-térmica, onde a supersaturação do cocrystal ocorre por meio de mudanças de temperatura (YU *et al.*, 2011; YU; CHOW; TAN, 2010). Para este método obter sucesso, é necessária uma triagem de solvente, na qual as substâncias possuem solubilidades a fim de minimizar a cristalização individual (KUMINEK *et al.*, 2016a).

O método anti-solvente também pode ser utilizado, no qual um solvente, em que o composto é menos solúvel, é adicionado a outra solução, gerando supersaturação e favorecendo a precipitação de sólidos (OBER; GUPTA, 2012).

Na metodologia de mecanoquímica, a cristalização ocorre através da ativação mecânica por moagem. Este método pode reduzir a triagem (TRASK; JONES, 2005) e é capaz de gerar cocristsais que não são possíveis por meio de solução (ETTER; ADSMOND, 1990). A eficiência da cocrystalização por moagem pode ser melhorada pela adição de pequenas quantidades de solventes (SHAN; JONES, 2003), que leva à formação do cocrystal por alteração das interações em solução, e possibilita maior rendimento e grau de cristalinidade do que a moagem simples (WOUTERS; QUERE, 2011).

A formação de cocristsais pelo método de fusão, também conhecida como técnica de Kofler, consiste em fusão simultânea de dois compostos em uma lâmina, seguida de solidificação. Este procedimento gera um complexo molecular com ambos os componentes, que sob condições apropriadas forma o cocrystal (BERRY *et al.*, 2008; STAHLY, 2007).

Também é possível sintetizar cocristsais através do Sonic Slurry™ (CHILDS; MOUGIN; STAHLY, 2005), uma técnica de alto rendimento, realizada em placas de poços (CHILDS *et al.*, 2008). É realizada a dispersão de partículas sólidas em uma fase líquida que compreende um ou mais solventes em que a substância química não é completamente solúvel. Em seguida, a pasta de reagentes é submetida a pulsos de ultrassom que aceleraram a formação de cocristsais (APSHINGEKAR *et al.*, 2017; FRISCIC *et al.*, 2009).

Existe também um método baseado em calor que não utiliza solvente: o método de extrusão de fusão à quente. O calor utilizado permite que apenas a matriz seja derretida,

e utiliza um agente catalítico para melhorar a formação de cocristais. A desvantagem desta metodologia é que não pode ser utilizado para substâncias termicamente instáveis (CROWLEY *et al.*, 2007).

O aquecimento também é utilizado na técnica de secagem por pulverização, um método que transforma um líquido em uma substância seca pela utilização de gás e temperaturas elevadas. O processo é vantajoso porque é contínuo, controlável e rápido (VEHRING, 2008).

Enquanto, a técnica de cocrystalização de solvente supercrítico é baseada no poder solvente de CO₂ supercrítico. Primeiramente o IFA e o coformador são dissolvidos, e em seguida a solução é despressurizada rapidamente, diminuindo o poder do solvente e produzindo supersaturação, o que leva à cristalização. A desvantagem do processo é o baixo rendimento (PADRELA *et al.*, 2015).

O método de cristalização por reação (MCR), foi descrito pela primeira vez por Rodríguez-Hornedo *et al.*, 2006. Este método é baseado na redução da solubilidade do complexo molecular que forma o cocrystal, gerando condições para sua nucleação e cristalização ocorrer. A força motriz para cocrystalização é a supersaturação, resultante da adição excessiva dos componentes individuais (fármaco e coformador) em solução, resultando em concentrações não estequiométricas (RODRÍGUEZ-HORNEDO *et al.*, 2006b).

Técnicas de caracterização de cocristais

Para a confirmação da formação de um cocrystal e diferenciação em relação a outros cristais multicomponentes, diversas técnicas de caracterização no estado sólido podem ser empregadas, como a difração de Raios X (HARRIS; TREMAYNE; KARIUKI, 2001), análise térmica (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009), microscopia (CHADWICK; DAVEY; CROSS, 2007), espectroscopia vibracional (ALLESØ *et al.*, 2008), espectroscopia do estado sólido (VOGT *et al.*, 2009) e análise de sorção de umidade (NEWMAN; REUTZEL-EDENS; ZOGRAFI, 2008).

A difração de raios X de pó (DRXP) é uma das ferramentas analítica mais importantes na química do estado sólido, com aplicações que vão desde a caracterização detalhada da estrutura molecular e cristalina (difração de monocristal) até a detecção de ordem de longo alcance em materiais cristalinos (difração de pó) (REUTZEL-EDENS, 2012). A DRXP permite realizar a determinação da estrutura usando dados de difração de pó. É utilizado quando o material não apresenta formato de cristais individuais de

tamanho ou qualidade suficiente para o uso de difração de raios X de cristal único (HARRIS; TREMAYNE; KARIUKI, 2001). Esta análise fornece detalhes de novos grupamentos químicos encontrados nas formações dos cocristais, como as ligações de hidrogênio (BOLLA; CHERNYSHEV; NANGIA, 2017).

A análise térmica compreende técnicas em que uma alteração física ou química é medida em função da temperatura, enquanto um material é submetido a um programa de aquecimento ou resfriamento predefinido. Entre as técnicas mais comuns utilizadas em indústrias farmacêuticas estão a calorimetria exploratória diferencial, do inglês Differential scanning calorimetry (DSC), que mede a energia necessária para estabelecer uma diferença de temperatura próxima de zero entre a amostra e uma referência inerte, e a termogravimetria (TG), uma técnica em que a variação de massa de uma substância é medida em função da temperatura ou do tempo em uma atmosfera controlada (REUTZEL-EDENS, 2012). Estes parâmetros são alterados pela formação dos cocristais e são avaliados com base na comparação entre o material cristalino obtido e os componentes individuais (SCHULTHEISS; NEWMAN, 2009).

A utilização de microscopia para avaliar a formação de cocristais é menos utilizada em comparação à técnicas espectroscópicas, que realizam análise química (REUTZEL-EDENS, 2012). Entretanto, as microscopias óptica, eletrônica e de força atômica podem apresentar informações sobre a estrutura cristalina e composição de materiais, sais e cocristais, sendo úteis para identificação da homogeneidade e caracterização dessas estruturas, de forma concomitante à outras técnicas (CHADWICK; DAVEY; CROSS, 2007; ETTER; REUTZEL, 1991).

A espectroscopia vibracional é utilizada para caracterizar as vibrações das moléculas orgânicas, por absorção de radiação infravermelha na faixa de 4000-400 cm^{-1} ou por espalhamento inelástico de radiação (produzindo mudanças Raman) de 3500 a 50 cm^{-1} (JOHNSON; RUMON, 1965). Os espectros vibracionais fornecem características das moléculas e permitem a caracterização de estruturas químicas.

Para as quantificações individuais, das concentrações do fármaco e do coformador presentes no cocrystal, a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) é utilizada, pois permite a separação e a quantificação de compostos químicos em solução. Já o método espectrofotométrico UV-VIS (ultravioleta visível) só é possível ser utilizado por meio da espectrofotometria derivada, que permite a análise simultânea de mais de uma substância sem procedimentos de extração (SVERSUT *et al.*, 2017). Esse método apresenta poucos relatos na literatura, mas obteve êxito na determinação de fármacos em

cocristais (SOPYAN *et al.*, 2016), além de oferecer vantagens práticas e econômicas sobre o método CLAE e ser uma boa alternativa para o controle de qualidade (BISCAIA *et al.*, 2020; GARCIA *et al.*, 2006; MALESUIK *et al.*, 2010).

Conclusão

Este capítulo abrangeu a importância dos cocristais farmacêuticos para a melhoria da solubilidade de fármacos poucos solúveis. O desenvolvimento de cocristais pode ser obtido por diversos métodos, alguns são considerados fáceis, práticos e econômicos de implementar. Pode ser realizado em diversos laboratórios e não requer procedimentos caros e específicos.

Nos últimos anos, uma pluralidade de investigações tem atestado a eficácia do emprego de cocristais farmacêuticos como uma técnica de destaque no âmbito da engenharia cristalina, sinalizando a perspectiva de inúmeras pesquisas com resultados promissores em um horizonte próximo.

Referências

- AAKERÖY, C. B.; SALMON, D. J. Building co-crystals with molecular sense and supramolecular sensibility. **CrystEngComm**, v. 7, n. 72, p. 439, 2005.
- ALLESØ, M. et al. Near-infrared spectroscopy for cocrystal screening. A comparative study with Raman spectroscopy. **Analytical Chemistry**, v. 80, n. 20, p. 7755–7764, 2008.
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **NOTA TÉCNICA 02/2017 Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo**, 2017.
- APSHINGEKAR, P. P. et al. Synthesis of Caffeine/Maleic Acid Co-crystal by Ultrasound-assisted Slurry Co-crystallization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 1, p. 66–70, 2017.
- BAGHEL, S. et al. An investigation into the crystallization tendency/kinetics of amorphous active pharmaceutical ingredients: A case study with dipyridamole and cinnarizine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 9, n. 3, p. 1621–1637, 2009.
- BATZDORF, L. et al. Make and break - Facile synthesis of cocrystals and comprehensive dissolution studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1133, p. 18–23, 2017.
- BERGE, S. M.; BIGHLEY, L. D.; MONKHOUSE, D. C. Pharmaceutical Salts. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 66, n. 1, p. 1–19, 1977.

BERRY, D. J. et al. Applying hot-stage microscopy to co-crystal screening: A study of nicotinamide with seven active pharmaceutical ingredients. **Crystal Growth and Design**, v. 8, n. 5, p. 1697–1712, 2008.

BERRY, D. J.; STEED, J. W. Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 3–24, 2017.

BISCAIA, I. F. B. et al. Development of a First-Order Derivative UV Spectrophotometric Method for the Assay and Solubility Evaluation of Lamotrigine and Nicotinamide Cocrystals. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 12, p. 2561–2568, 2020.

BLAGDEN, N. et al. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 617–630, 2007.

BOLLA, G.; CHERNYSHEV, V.; NANGIA, A. Acemetacin cocrystal structures by powder X-ray diffraction. **International Union of Crystallography**, v. 4, p. 206–214, 2017.

BRITTAIN, H. G. Pharmaceutical cocrystals: The coming wave of new drug substances. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 2, p. 311–317, 2013.

CERREIA VIOGLIO, P.; CHIEROTTI, M. R.; GOBETTO, R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, p. 86–110, 2017.

CHADWICK, K.; DAVEY, R.; CROSS, W. How does grinding produce co-crystals? Insights from the case of benzophenone and diphenylamine. **CrystEngComm**, v. 9, n. 9, p. 732–734, 2007.

CHILDS, S. L. et al. Screening strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. **CrystEngComm**, v. 10, n. 7, p. 856, 2008.

CHILDS, S. L.; MOUGIN, P.; STAHLY, B. C. -. **Screening for Solid Forms By Ultrasound Crystallization and Cocrystallization Using Ultrasound**, 2005.

CROWLEY, M. M. et al. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 33, n. 9, p. 909–926, 2007.

DOUROUMIS, D.; ROSS, S. A.; NOKHODCHI, A. Advanced methodologies for cocrystal synthesis. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 117, n. 178–195, 2017.

EMA. European Medicines Agency - Reflection paper on the use of cocrystals of active substances in medicinal products. v. 44, n. May, p. 1–10, 2014.

ETTER, M. C.; ADSMOND, D. A. The Use of Cocrystallization as a Method of studying Hydrogen Bond Preferences of 2-Aminopyrimidine Margaret. **Journal of the American Chemical Society**, v. 589, n. 8, p. 589–591, 1990.

ETTER, M. C.; REUTZEL, S. M. Hydrogen Bond Directed Cocrystallization and Molecular Recognition Properties of Acyclic Imides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, n. 7, p. 2586–2598, 1991.

FDA. Food and Drug Administration - Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals. n. April, p. 1–5, 2013.

FRISCIC, T. et al. The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome. **The Royal Society of Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 388–403, 2009.

GARCIA, C. V. et al. Development and validation of derivative spectrophotometric method for determination of rabeprazole sodium in pharmaceutical formulation. **Analytical Letters**, v. 39, n. 2, p. 341–348, 2006.

GOOD, D. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Cocrystal eutectic constants and prediction of solubility behavior. **Crystal Growth and Design**, v. 10, n. 3, p. 1028–1032, 2010.

GUO, M. et al. Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations, physicochemical properties and applications. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, n. xxx, 2021.

HARRIS, K. D. M.; TREMAYNE, M.; KARIUKI, B. M. Contemporary Advances in the Use of Powder X-Ray Diffraction for Structure Determination. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 40, n. 9, p. 1626–1651, 2001.

IZUTSU, K. et al. Characterization and Quality Control of Pharmaceutical Cocrystals. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 64, n. 10, p. 1421–1430, 2016.

JOHNSON, S. L.; RUMON, K. A. Infrared Spectra of Solid 1:1 Pyridine-Benzoic Acid Complexes; the Nature of the Hydrogen Bond as a Function of the Acid-Base Levels in the Complex ¹. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 69, n. 1, p. 74–86, 1965.

KAVANAGH, O. N. et al. Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 3, p. 796–804, 2019.

KUMAR, A.; NANDA, A. In-silico methods of cocrystal screening: A review on tools for rational design of pharmaceutical cocrystals. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, n. April, p. 102527, 2021.

KUMINEK, G. et al. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 101, p. 143–166, 2016a.

KUMINEK, G. et al. How cocrystals of weakly basic drugs and acidic coformers might modulate solubility and stability. **Chem. Commun.**, v. 52, n. 34, p. 5832–5835, 2016b.

MALESUIK, M. D. et al. Development of a simple, rapid and validated spectrophotometric method for nitazoxanide in pharmaceutical formulations and comparison with HPLC. **Quim. Nova**, v. 33, n. 9, p. 14–18, 2010.

MCNAMARA, D. P. et al. Use of a glutaric acid cocrystal to improve oral bioavailability of a low solubility API. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 8, p. 1888–1897, 2006.

NEWMAN, A. W.; REUTZEL-EDENS, S. M.; ZOGRAFI, G. Characterization of the “Hygroscopic” Properties of Active. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 3, p. 1047–1059, 2008.

OBER, C. A.; GUPTA, R. B. Formation of itraconazole-succinic acid cocrystals by gas antisolvent cocrystallization. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 4, p. 1396–1406, 2012.

PADRELA, L. et al. Insight into the Mechanisms of Cocrystallization of Pharmaceuticals in Supercritical Solvents. **Crystal Growth and Design**, v. 15, n. 7, p. 3175–3181, 2015.

QIAO, N. et al. Pharmaceutical cocrystals: An overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, n. 1–2, p. 1–11, 2011.

REUTZEL-EDENS, S. M. **Drug Discovery Series - Pharmaceutical Salts and Cocrystals**. 16. ed. Indianapolis, USA: Royal Society of Chemistry, 2012.

ROCHA, A. B. O. et al. Cocristais: Uma Estratégia Promissora Na Área Farmacêutica. **Quim. Nova**, v. 39, n. 9, p. 1112–1125, 2016.

RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. et al. Reaction crystallization of pharmaceutical molecular complexes. **Molecular Pharmaceutics**, v. 3, n. 3, p. 362–367, 2006.

SCHULTHEISS, N.; NEWMAN, A. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties. **Crystal Growth and Design**, v. 9, n. 6, p. 2950–2967, 2009.

SHAN, N.; JONES, W. A green chemistry approach to the synthesis of a crystalline organic inclusion compound. **Green Chemistry**, v. 5, n. 6, p. 728–730, 2003.

SHANG, N.; ZAWOROTKO, M. J. The role of cocrystals in pharmaceutical science. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 13, n. 9/10, p. 440–446, 2008.

SOPYAN, I. et al. A novel of derivative spectrophotometry as rapid and accurate method in application of simvastatin co-crystal assay. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 4, p. 301–306, 2016.

STAHLY, G. P. Diversity in single- and multiple-component crystals. the search for and prevalence of polymorphs and cocrystals. **Crystal Growth and Design**, v. 7, n. 6, p. 1007–1026, 2007.

SVERSUT, R. A. et al. Simultaneous determination of gatifloxacin and prednisolone acetate in ophthalmic formulation using first-order UV derivative spectroscopy. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 5, p. 604–610, 2017.

TRASK, A. V. et al. Achieving polymorphic and stoichiometric diversity in cocrystal formation: Importance of solid-state grinding, powder X-ray structure determination, and seeding. **Crystal Growth and Design**, v. 5, n. 6, p. 2233–2241, 2005.

TRASK, A. V.; JONES, W. Crystal engineering of organic cocrystals by the solid-state grinding approach. **Topics in Current Chemistry**, v. 254, p. 41–70, 2005.

VEHRING, R. Pharmaceutical particle engineering via spray drying. **Pharmaceutical Research**, v. 25, n. 5, p. 999–1022, 2008.

VOGT, F. G. et al. Solid-State NMR Analysis of Organic Cocrystals and Complexes. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 2, p. 921–937, 2009.

WOUTERS, J.; QUERE, L. **Pharmaceutical Salts and Co-crystals**. 16. ed. Cambridge, UK: RSC Drug Discovery Series, 2011.

YU, Z. Q. et al. Supersaturation Control in Cooling Polymorphic Co-Crystallization of Caffeine and Glutaric Acid. **Crystal Growth & Design**, v. 11, p. 4525–4532, 2011.

YU, Z. Q.; CHOW, P. S.; TAN, R. B. H. Operating regions in cooling cocrystallization of caffeine and glutaric acid in acetonitrile. **Crystal Growth and Design**, v. 10, n. 5, p. 2383–2387, 2010.

CAPÍTULO 6

COCRISTAIS FARMACÊUTICOS NO APRIMORAMENTO DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO DA AVALIAÇÃO TERMODINÂMICA E CINÉTICA

PHARMACEUTICAL COCRYSTALS IN DRUG
ENHANCEMENT: A REVIEW OF THERMODYNAMIC AND
KINETIC EVALUATION

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.06>

Submetido em: 17/01/2024

Revisado em: 24/01/2024

Publicado em: 25/01/2024

Isabela Fanelli Barreto Biscaia

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/4913569775975331>

Patrícia Bubna Biscaia

Universidade Estadual de Ponta Grossa, Departamento de Farmácia, Ponta Grossa-PR

<http://lattes.cnpq.br/9373722894116587>

Luiza Stolz Cruz

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/1794921152056259>

Camila Nogueira Pacentchuk

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/2703438736320965>

Samantha Nascimento Gomes

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/0069997200153496>

Larissa Sakis Bernardi

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/4786154799567952>

Paulo Renato de Oliveira

Universidade Estadual do Centro Oeste, Departamento de Farmácia, Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/3167101952781896>

Resumo

Os cocristais farmacêuticos são formados por um ingrediente farmacêutico ativo e um coformador, uma molécula atóxica, de alta solubilidade. Eles podem ser uma solução para a indústria farmacêutica, para resolver problemas com fármacos pouco solúveis. Existem diferentes metodologias para avaliação do aumento desta solubilidade, como o método termodinâmico, no qual é determinado a solubilidade do cocrystal no ponto eutético, e o método cinético, no qual é quantificado a quantidade de fármaco presente em uma solução em função do tempo. Apesar da vantagem dos cocristais em aumentar a solubilidade e dissolução de fármacos, dificilmente seria possível tirar vantagem disso em uma formulação devido à conversão rápida dos cocristais em fármaco cristalizado. Os excipientes têm um grande impacto na solubilidade dos cocristais e na estabilidade da solução. A utilização de polímeros como excipientes, pode auxiliar no desenvolvimento de formulações de formas farmacêuticas sólidas com cocristais, pois a supersaturação pode ser mantida por um tempo relevante para que ocorra a absorção.

Palavras-Chave: Cocristais Farmacêuticos, Dissolução, Polímeros, Avaliação de Cocristais.

Abstract

Pharmaceutical cocrystals are formed by an active pharmaceutical ingredient and a coformer, a non-toxic, highly soluble molecule. They can be a solution for the pharmaceutical industry to address issues with poorly soluble drugs. There are different methodologies for evaluating the increase in solubility, such as the thermodynamic method, in which the solubility of the cocrystal at the eutectic point is determined, and the kinetic method, in which the amount of drug present in a solution is quantified over time. Despite the advantage of cocrystals in enhancing the solubility and dissolution of drugs, it would be challenging to capitalize on this in a formulation due to the rapid conversion of cocrystals into crystallized drug. Excipients have a significant impact on the solubility of cocrystals and the stability of the solution. The use of polymers as excipients can assist in the development of formulations for solid pharmaceutical forms with cocrystals, as supersaturation can be maintained for a relevant time to allow absorption.

Keywords: Pharmaceutical Cocrystals, Dissolution, Polymers, Evaluation of Cocrystals

Introdução

Os cocristais, assim como os sais e dispersões sólidas amorfas, são utilizados com sucesso para melhorar as características físico-químicas e propriedades biofarmacêuticas dos fármacos a partir da formação de soluções supersaturadas (KUMINEK *et al.*, 2016). A solução supersaturada é definida como aquela em que a concentração da solução excede

a concentração da solução de equilíbrio da forma cristalina mais estável, em temperaturas e solventes específicos (SUN; WEN; TAYLOR, 2016).

Os Sistemas Supersaturados de Liberação de Fármaco (SDDS – do inglês Supersaturating Drug Delivery Systems) são capazes de aumentar a concentração do fármaco em níveis acima da solubilidade de saturação (BEVERNAGE *et al.*, 2013). Experimentos *in vitro*, utilizando membranas artificiais e biológicas comprovaram que o fluxo através de uma membrana aumenta linearmente com um aumento na concentração de fármaco livre e continua a aumentar à medida que a solução se torna progressivamente mais supersaturada (PELLETT *et al.*, 1997; RAINA *et al.*, 2015).

Uma vez que os cocristais são compostos por um IFA e um coformador conectado por uma ligação fraca, esta ligação se dissocia em um curto período de tempo após a dissolução (FRIŠČIĆ; JONES, 2010). Quanto mais solúvel o coformador for, mais facilmente a barreira de solvatação será rompida, permitindo a retirada do coformador da rede cristalina para o meio aquoso. Assim, as moléculas de fármaco hidrofóbicas tornam-se supersaturadas no meio aquoso e por ser a forma de maior energia (metaestável), tende a precipitar (BAVISHI; BORKHATARIA, 2016).

Os polímeros têm a capacidade de inibir cineticamente a precipitação de fármacos, mantendo assim o estado de supersaturação da solução por mais tempo (ALHALAWEH; ALI; VELAGA, 2014).

Os inibidores de precipitação podem atuar para diminuir a nucleação: i) aumentando a solubilidade, reduzindo o grau de supersaturação; ii) aumentando a viscosidade, reduzindo a mobilidade molecular; iii) aumentando a energia interfacial aglomerados-solvente. Também pode atuar no crescimento do cristal: i) aumentando a viscosidade, reduzindo o coeficiente de difusão; ii) alterando a camada de adsorção na interface do meio cristalino; iii) alterando o nível de solvatação na interface cristal-líquido, afetando a integração das moléculas do fármaco no cristal (BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009).

A avaliação adequada da supersaturação e, possivelmente da inibição da precipitação, é essencial para o desenvolvimento de formas farmacêuticas contendo cocristais e polímeros na formulação. Como a avaliação *in vivo* de SDDS envolve dificuldades práticas, esforços têm sido direcionados ao desenvolvimento de ensaios preditivos de precipitação *in vitro*.

Metodologia

Este capítulo apresenta uma abordagem de pesquisa qualitativa com características descritivas e explicativas. O levantamento bibliográfico foi conduzido por meio da busca, obtenção e análise de documentos, avaliando o conteúdo de materiais relevantes para contextualizar e embasar o tema desta pesquisa. A revisão da literatura abrangeu fontes renomadas, como Pubmed, Scielo, Mendeley e Google Acadêmico, utilizando termos-chave específicos: "Cocristais", "Cocristais farmacêuticos", "métodos de avaliação de cocristais" e "polímeros em associação com cocristais".

Resultados e Discussão

- **Técnicas de avaliação dos cocristais**

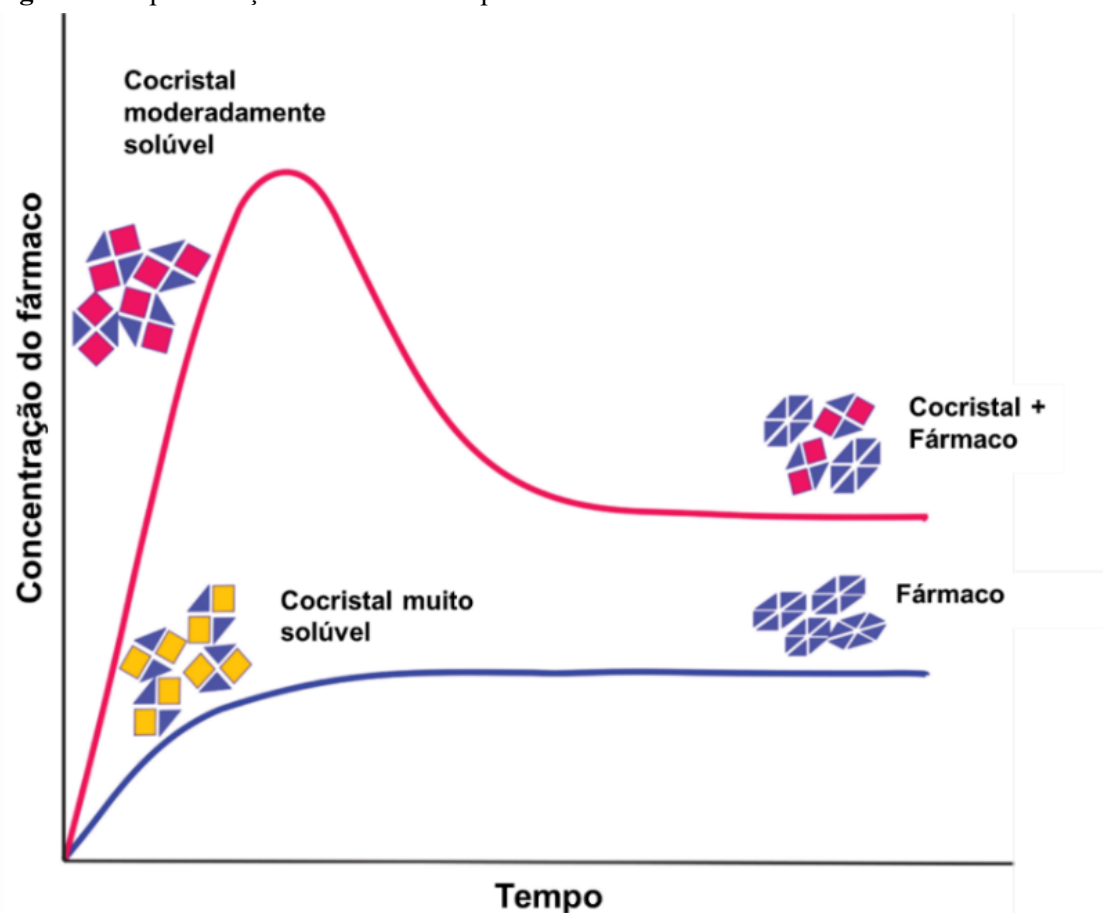
Solubilidade

A avaliação da solubilidade dos cocristais pode ser realizada por meio de métodos cinéticos e termodinâmicos.

Os métodos cinéticos (Figura 1) determinam a dissolução de um cocrystal em relação ao tempo, porém a medida que o cocrystal dissolve e o máximo de concentração em solução é atingido, ocorre a cristalização do fármaco estável, então o pico de concentração não deve ser considerada a solubilidade total do cocrystal (MARTIN *et al.*, 2013). Em relação aos cocristais muito solúveis, quando submetidos à testes de dissolução, a precipitação pode ocorrer de forma imediata, resultando muitas vezes em valores subestimados ou errôneos (ROY; LIPERT; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2012).

O método termodinâmico avalia a solubilidade e a estabilidade dos cocristais, a partir de concentrações no ponto eutético, e é considerado mais seguro, confiável e de simples acesso (GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2009).

Figura 1: Representação da solubilidade por método cinético.



Fonte: Adaptado de Roy; Lipert; Rodríguez-Hornedo (2012).

Método termodinâmico

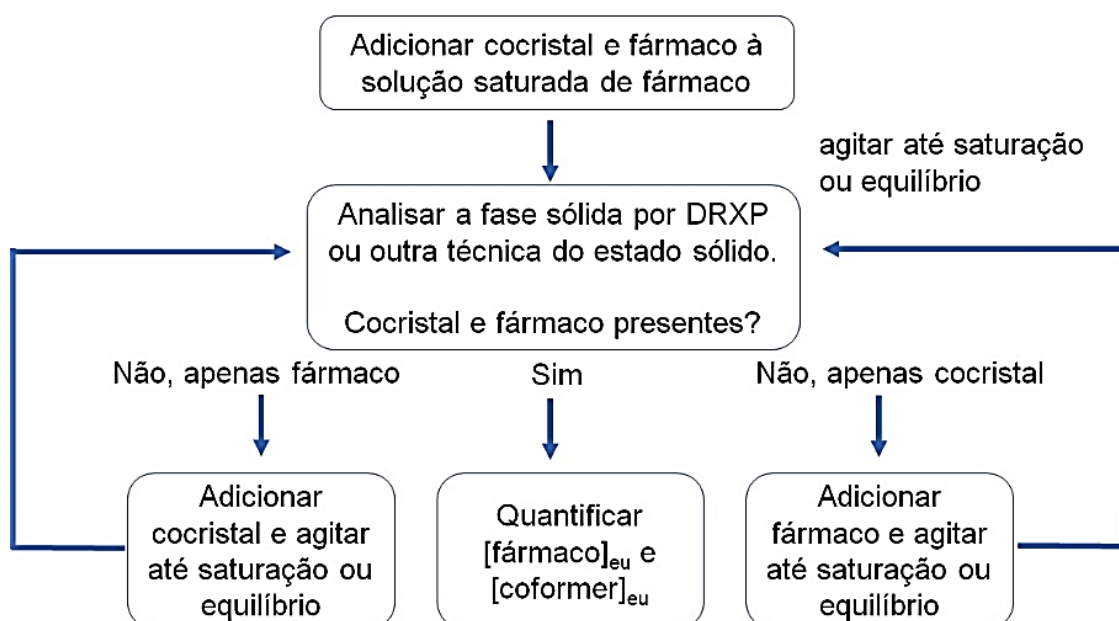
Para avaliação do cocrystal pelo método termodinâmico deve-se atingir o ponto eutético da solução. O ponto eutético (Peu) depende de fatores como temperatura, pH, solvente e presença de agentes solubilizantes, e é definido como aquele em que a solução encontra-se saturada em relação ao fármaco e ao cocrystal. Esse ponto é expresso pelas concentrações de fármaco e coformador e apresenta os mesmos valores de solubilidade para o fármaco e o cocrystal (GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2009). Portanto, comparando-se as curvas de solubilidade do fármaco e do cocrystal, o Peu é caracterizado pela interseção das curvas de solubilidade (RODRÍGUEZ-HORNEDO *et al.*, 2006).

A constante eutética (Keu) indica a estabilidade do cocrystal e é representada pela razão das atividades (a) do coformador e do fármaco no ponto eutético, as quais podem ser aproximadas à razão das concentrações (ROCHA *et al.*, 2016). Valores de $Keu > 1$ ou $Keu > 0,5$, para cocristais 1:1 e 2:1, respectivamente, indicam instabilidade termodinâmica do cocrystal, mas maior solubilidade em relação ao fármaco. Enquanto valores de $Keu < 1$

ou <0,5 para cocristais 1:1 e 2:1, respectivamente, indicam maior estabilidade termodinâmica e menor solubilidade do cocrystal em relação ao fármaco (GOOD; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2009).

O ponto eutético pode ser medido experimentalmente a partir da suspensão de pequenas quantidades de fármaco e cocrystal em uma solução, até que seja alcançada a saturação. As concentrações dos componentes do cocrystal da fase líquida devem ser avaliadas por CLAE, e da fase sólida por DRXP e DSC para assegurar a presença de cocrystal e fármaco (HUANG; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2010). A Figura 2 apresenta um fluxograma para auxiliar nas determinações do P_{eu} .

Figura 2: Esquema das etapas envolvidas na determinação das concentrações dos componentes do cocrystal no P_{eu} .



Fonte: Adaptado de Good e Rodríguez-Hornedo (2010).

A partir da utilização do P_{eu} é possível determinar a solubilidade estequiométrica do cocrystal pelas concentrações da solução eutética do fármaco e do coformador para um cocrystal 1:1 e 2:1. As concentrações utilizadas são dadas pela soma de todas as espécies de fármaco e coformador em solução, incluindo espécies ionizadas e não ionizadas, bem como aquosas e solubilizadas (KUMINEK *et al.*, 2016).

A solubilidade do cocrystal no P_{eu} é calculada pelas concentrações da solução eutética do fármaco e do coformador para um cocrystal 1:1:

$$S^{1:1} = \sqrt{[\text{fármaco}]P_{eu}[\text{coformador}]P_{eu}} \quad \text{Equação 5}$$

A K_{eu} do cocrystal é calculada pela razão das atividades (a) do coformador e do fármaco no ponto eutético, as quais podem ser aproximadas à razão das concentrações:

$$K_{eu} \equiv \frac{a_{coformador,eu}}{a_{fármaco,eu}} \approx \frac{[coformador]_{eu}}{[fármaco]_{eu}} \quad \text{Equação 6}$$

Método cinético

Os testes de dissolução in vitro são métodos cinéticos de avaliação do desempenho de cocristsais, que correlacionam o perfil de concentração do fármaco versus o tempo. São os métodos mais encontrados na literatura, entretanto devem ser analisados com cautela devido à precipitação do fármaco (CHENEY *et al.*, 2010; ROY; LIPERT; RODRÍGUEZ-HORNEDO, 2012).

Na indústria farmacêutica os testes de dissolução in vitro garantem o desempenho, a qualidade e a estabilidade do produto, por meio da definição de especificações para diferentes lotes de produção e condições de armazenamento. Na pesquisa os testes de dissolução in vitro são necessários para avaliar a solubilidade e o aumento da dissolução de fármacos. A dissolução in vitro permite a quantificação em tempo real das concentrações de fármacos e pode ser feito em condições sink e não-sink (SUN; WEN; TAYLOR, 2016).

A condição sink consiste em um método que resulta em uma dissolução total do fármaco, com curvas de concentração atingindo 100%. O volume do meio utilizado deve ser pelo menos três vezes o volume necessário para formar uma solução saturada do fármaco (USP, 2014). Neste método não há confirmação da capacidade da formulação em obter uma solução supersaturada do fármaco.

Os métodos de dissolução em condições não-sink utilizam um volume de meio de dissolução menor do que o necessários para dissolver todo o sólido adicionado ao experimento. Esse método proporciona a avaliação do desempenho real de SDDS, avaliando a extensão e a capacidade de atingir e manter a supersaturação de fármacos (SUN; WEN; TAYLOR, 2016). As especificações deste método não são pré-estabelecidas, deste modo, diferentes condições são consideradas não-sink, desde que estejam acima da saturação do fármaco, de acordo com a definição da Farmacopeia dos EUA (USP, 2014).

A utilização de condições não-sink em pesquisas para formulações supersaturantes é baseada em uma correlação *in vitro/in vivo* significativa, conforme demonstrado por estudos comparativos das dissoluções. Em um estudo com diferentes formulações de fenofibrato, a avaliação dos resultados *in vivo*, apresentaram similaridade com os resultados da condição não-sink e divergência com os da condição sink (VAN SPEYBROECK *et al.*, 2010). Em um outro estudo que avaliou micropartículas de carbamazepina, os resultados farmacocinéticos *in vivo* também apresentaram melhores correlações com a dissolução não-sink (DONG; MAINCENT; BODMEIER, 2007).

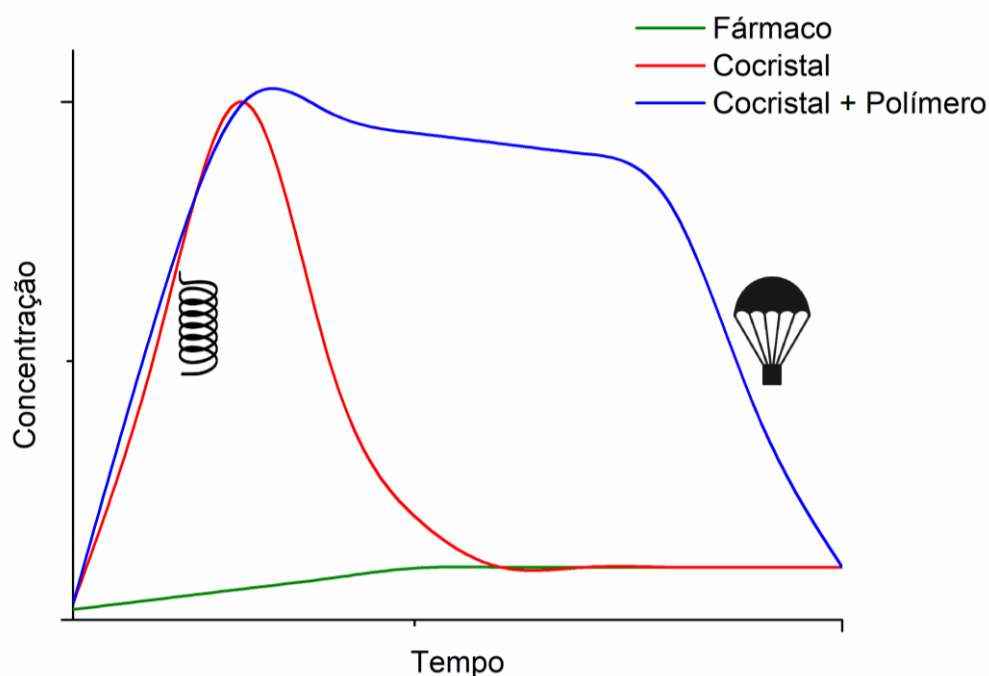
Até o momento, o teste de dissolução é a ferramenta de avaliação *in vitro* mais significativa que possibilita a comparação com o desempenho *in vivo* dos SDDS (BAGCHI; MUKHERJEE; PLAKOGIANNIS, 2012).

- **Influência de polímeros na dissolução dos cocristais**

Os SDDS são capazes de aumentar a biodisponibilidade de fármacos pouco hidrossolúveis aumentando a concentração do fármaco em níveis acima da solubilidade de saturação, formando uma solução supersaturada que pode favorecer a absorção, se esta for mantida por tempo suficiente no trato gastrointestinal (BEVERNAGE *et al.*, 2013). Tal fenômeno pode ser explicado pelo conceito mola e paraquedas (do inglês *spring and parachute*), ilustrado da Figura 3 (GUZMAN *et al.*, 2007).

O cocrystal gera uma solução supersaturada (representada pela linha vermelha na Figura 3) que é comparado à uma mola. Esta condição possui alta instabilidade termodinâmica quando comparada à solução saturada (condição de equilíbrio). Por esse motivo, a solução supersaturada não permanece nesse estado e tende a atingir o estado menos energético, levando a recristalização do fármaco (BORBA, 2019).

Figura 3: Dissolução de fármaco, cocrystal e do cocrystal + polímero. O cocrystal gera uma solução supersaturada comparado à uma mola, que possui alta instabilidade termodinâmica e tende a recrystalização do fármaco. A utilização de polímero inibe a precipitação e representa o “paraquedas”, que prolonga o estado supersaturado.



Fonte: Adaptado de (BAVISHI; BORKHATARIA, 2016; GUZMAN *et al.*, 2007)).

Para que os SDDS sejam efetivos, o estado de supersaturação deve ser mantido por um tempo fisiologicamente suficiente para que possa promover a melhor absorção de fármacos pouco solúveis. Polímeros e tensoativos são geralmente aplicados nos SDDS para aumentar a estabilidade por meio da inibição da recrystalização do fármaco durante a dissolução (BORBA, 2019). A utilização desses inibidores de precipitação representa o “paraquedas” da Figura 8, que prolongam o estado supersaturado por tempo suficiente para absorção (120–300 min) (BAVISHI; BORKHATARIA, 2016).

A precipitação do fármaco a partir de um SDDS ocorre por dois processos, o primeiro é a nucleação, que consiste em aglomerados/agregados de moléculas dissolvidas, que podem crescer em cristais macroscópicos atingindo o segundo processo, denominado crescimento de cristais. A etapa de nucleação requer uma energia de ativação, devido à alta tensão interfacial entre os aglomerados e o solvente. Enquanto a energia não é alcançada, nenhum novo cristal pode ser formado e uma solução supersaturada metaestável aparece. A inibição da precipitação visa estabilizar essa

supersaturação, pelo maior tempo possível (BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009).

Após a energia de nucleação ser superada, os cristais macroscópicos crescem por difusão das moléculas da solução supersaturada para a interface do cristal e pela integração da molécula na rede cristalina (KASHCHIEV; VAN ROSMALEN, 2003).

Como a supersaturação é uma condição termodinamicamente instável, ela precisa ser estabilizada por um período de tempo suficiente para absorção.

A recristalização de fármacos (ou precipitação) envolve duas etapas: nucleação e crescimento dos cristais. A primeira etapa ocorre com a aglomeração de moléculas do soluto em aglomerados bi ou tridimensionais (clusters) na solução, devido à alta tensão interfacial entre o solvente aquoso e o composto. Assim, quando os clusters atingem tamanhos macroscópicos, segue-se para a segunda etapa, onde as moléculas se arranjam de forma periódica para formar a estrutura cristalina e consequentemente ocorre a precipitação do fármaco (ERDEMIR; LEE; MYERSON, 2009).

Os polímeros possuem a capacidade de inibir a precipitação de fármacos, mantendo por maior tempo o estado de supersaturação da solução. Eles podem atuar no processo de nucleação, por meio da formação de ligações de hidrogênio entre o polímero e o fármaco, o que aumenta a energia de ativação da nucleação, retardando e diminuindo a espontaneidade desta etapa. Também atuam no crescimento de cristais pela capacidade de serem adsorvidos na superfície cristalina, o que impede que as moléculas do soluto atinjam esta superfície (XU; DAI, 2013).

Outros mecanismos que os polímeros podem apresentar para inibir a precipitação incluem: o aumento da viscosidade, resultando numa mobilidade molecular reduzida; redução do coeficiente de difusão; e redução do grau de supersaturação pelo aumento da solubilidade da solução (BROUWERS; BREWSTER; AUGUSTIJNS, 2009)

Para o uso bem-sucedido na formação farmacêutica de comprimidos, é necessário que os cocristais sejam estabilizados pelos componentes da formulação. (ULLAH; HUSSAIN; SUN, 2015) *et al.*, 2015, obtiveram cocristais de carbamazepina e ácido succínico pelo MCR e desenvolveram formulações utilizando três polímeros (Soluplus®, Kollidon e HPMC). Os resultados mostraram uma melhoria de 16% na taxa de dissolução *in vitro* no fluido intestinal simulado, e a biodisponibilidade foi significativamente melhor do que o comprimido comercial.

Em outro estudo, avaliou-se que uma formulação adequada era necessária para obter vantagem do aumento da solubilidade do cocrystal 1:1 danazol: vanilina obtido por

MCR. Os pesquisadores observaram que a suspensão aquosa do cocrystal apresentou área sob a curva *in vivo* 1,7 vezes maior, enquanto a suspensão aquosa formulada contendo 1% de vitamina E-TPGS e 2% de hidroxipropilcelulose melhorou a biodisponibilidade do fármaco em mais de dez vezes (CHILDS; KANDI; LINGIREDDY, 2013).

Dai *et al.*, 200 avaliaram a cinética da precipitação de um composto pouco solúvel em água, com potenciais aplicações no tratamento da obesidade. Os autores avaliaram a dissolução *in vitro* em meio biorrelevante e compararam com a absorção *in vivo* em estudos farmacocinéticos caninos. Os resultados mostraram que a formulação de precipitação rápida apresentou menor biodisponibilidade, enquanto as formulações de precipitação lenta e sem precipitação obtiveram uma biodisponibilidade melhor.

Também se observou vantagem na utilização de polímeros em uma pesquisa que avaliou o cocrystal de lamotrigina em uma mistura em pó com polímero, em meio biorrelevante FaSSIF, detectando-se um aumento de até 3,7 vezes na dissolução do fármaco com o polímero HPMC E6 na proporção 1:0,1 (m/m cocrystal:polímero) (BISCAIA *et al.*, 2022).

Conclusão

Neste capítulo, foram abordados os métodos de avaliação de cocrists farmacêuticos, buscando verificar de maneira conclusiva se houve, de fato, aprimoramento na solubilidade de fármacos pouco solúveis mediante o seu desenvolvimento. A diversidade de metodologias utilizadas para a avaliação de cocrists é notável, revelando uma falta de padronização nesse contexto, o que por sua vez cria uma lacuna na comparação dos resultados obtidos por distintos pesquisadores.

Destaca-se, no entanto, que a associação de cocrists com polímeros demonstrou ser altamente vantajosa, conforme evidenciado por diversos estudos científicos. Essa abordagem representa uma perspectiva promissora para otimizar a solubilidade de fármacos, oferecendo contribuições valiosas para o desenvolvimento futuro de formulações farmacêuticas mais eficazes e estáveis.

Referências

ALHALAWEH, A.; ALI, H. R. H.; VELAGA, S. P. Effects of polymer and surfactant on the dissolution and transformation profiles of cocrystals in aqueous media. **Crystal Growth and Design**, v. 14, n. 2, p. 643–648, 2014.

BAGCHI, S.; MUKHERJEE, T.; PLAKOGIANNIS, F. Re-evaluation of in vitro dissolution techniques for supersaturating drug delivery systems. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 17, n. 4, p. 477–482, 2012.

BAVISHI, D. D.; BORKHATARIA, C. H. Spring and parachute: How cocrystals enhance solubility. **Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials**, v. 62, n. 3, p. 1–8, 2016.

BEVERNAGE, J. et al. Evaluation of gastrointestinal drug supersaturation and precipitation: Strategies and issues. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 25–35, 2013.

BISCAIA, I. F. B. et al. Effects of Polymers on the Supersaturation Studies of Lamotrigine - Nicotinamide Cocrystals in Water and Biorelevant Medium. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 73, n. 103451, 2022.

BORBA, A. A. **Desenvolvimento e investigação de sistemas supersaturados de liberação do fármaco telmirsatana**. [s.l: s.n.].

BROUWERS, J.; BREWSTER, M. E.; AUGUSTIJNS, P. Supersaturating Drug Delivery Systems: The Answer to Solubility-Limited Oral Bioavailability? **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 98, n. 8, p. 2049–2072, 2009.

CHENEY, M. L. et al. Effects of crystal form on solubility and pharmacokinetics: A crystal engineering case study of lamotrigine. **Crystal Growth and Design**, v. 10, n. 1, p. 394–405, 2010.

CHILDS, S. L.; KANDI, P.; LINGIREDDY, S. R. Formulation of a Danazol Cocrystal with Controlled Supersaturation Plays an Essential Role in Improving Bioavailability. **Molecular Pharmaceutics**, v. 10, n. 8, p. 3112–3127, 2013.

DAI, W. et al. Evaluation of Drug Precipitation of Solubility-Enhancing Liquid Formulations Using Milligram Quantities of a New Molecular Entity (NME). **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 11, p. 2957–2969, 2007.

DONG, W. Y.; MAINCENT, P.; BODMEIER, R. In vitro and in vivo evaluation of carbamazepine-loaded enteric microparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 331, n. 1, p. 84–92, 2007.

ERDEMIR, D.; LEE, A. Y.; MYERSON, A. S. Nucleation of crystals from solution: Classical and two-step models. **Accounts of Chemical Research**, v. 42, n. 5, p. 621–629, 2009.

FRIŠČIĆ, T.; JONES, W. Benefits of cocrystallisation in pharmaceutical materials science: An update. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, n. 11, p. 1547–1559, 2010.

GOOD, D. J.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 5, p. 2255–2264, 2009.

GUZMAN, H. R. et al. Combined Use of Crystalline Salt Forms and Precipitation Inhibitors to Improve Oral Absorption of Celecoxib from Solid Oral Formulations. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 96, n. 10, p. 2686–2702, 2007.

HUANG, N.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Effect of micellar solubilization on cocrystal solubility and stability. **Crystal Growth and Design**, v. 10, n. 5, p. 2050–2053, 2010.

KASHCHIEV, D.; VAN ROSMALEN, G. M. Review: Nucleation in solutions revisited. **Crystal Research and Technology**, v. 38, n. 7–8, p. 555–574, 2003.

KUMINEK, G. et al. Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 101, p. 143–166, 2016.

MARTIN, F. A. et al. Ketoconazole salt and co-crystals with enhanced aqueous solubility. **Crystal Growth and Design**, v. 13, n. 10, p. 4295–4304, 2013.

PELLETT, M. A. et al. The penetration of supersaturated solutions of piroxicam across silicone membranes and human skin in vitro. **Journal of Controlled Release**, v. 46, n. 3, p. 205–214, 1997.

RAINA, S. A. et al. Impact of Solubilizing Additives on Supersaturation and Membrane Transport of Drugs. **Pharmaceutical Research**, v. 32, n. 10, p. 3350–3364, 2015.

ROCHA, A. B. O. et al. Cocristais: Uma Estratégia Promissora Na Área Farmacêutica. **Quim. Nova**, v. 39, n. 9, p. 1112–1125, 2016.

RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. et al. Reaction crystallization of pharmaceutical molecular complexes. **Molecular Pharmaceutics**, v. 3, n. 3, p. 362–367, 2006.

ROY, L.; LIPERT, M. P.; RODRÍGUEZ-HORNEDO, N. Co-crystal Solubility and Thermodynamic Stability. **Pharmaceutical salts and co-crystals**, p. 247–279, 2012.

SUN, D. D.; WEN, H.; TAYLOR, L. S. Non-Sink Dissolution Conditions for Predicting Product Quality and In Vivo Performance of Supersaturating Drug Delivery Systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 9, p. 2477–2488, 2016.

ULLAH, M.; HUSSAIN, I.; SUN, C. C. The development of carbamazepine-succinic acid cocrystal tablet formulations with improved in vitro and in vivo performance formulations with improved in vitro and in vivo performance. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 9045, n. October, 2015.

USP. United States Pharmacopeia. **The Dissolution Procedure: Development and Validation**, USP 36, n. 735, 2014.

VAN SPEYBROECK, M. et al. Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous silica. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 5, p. 623–630, 2010.

CAPÍTULO 7

PROCEDIMENTOS QUE RETARDAM O
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E MODELOS
EXPERIMENTAIS PARA ANÁLISE DE ATIVIDADE
ANTIENVELHECIMENTO

PROCEDURES THAT DELAY SKIN AGING AND
EXPERIMENTAL MODELS FOR ANALYSIS OF ANTI-
AGING ACTIVITY

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.07>

Submetido em: 15/01/2024

Revisado em: 22/01/2024

Publicado em: 25/01/2024

Natan Cordeiro da Silva

Universidade Federal de Pernambuco – Programa de Pós-Graduação em
Morfotecnologia, Centro de Biociências, Departamento de Histologia e Embriologia –
Recife, Pernambuco, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/5861102020265570>

Bruno José da Silva Bezerra

Universidade Federal de Pernambuco – Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biológicas, Centro de Biociências, Departamento de Bioquímica – Recife, Pernambuco,
Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/5524038913919195>

Eliandra de Andrade Santos

Faculdade Santíssima Trindade – Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/8406652015335811>

Alyce Gabrielle de Araújo Oliveira

Faculdade Santíssima Trindade – Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/3672804570727587>

Aureliany da Conceição Patricio

Faculdade Santíssima Trindade – Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil.

<https://lattes.cnpq.br/4961901146283930>

José Manoel do Nascimento

Faculdade Santíssima Trindade – Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/4868187494735855>

Luciana Ângelo Bezerra

Faculdade Santíssima Trindade – Nazaré da Mata, Pernambuco, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/1514594071254110>

Noemia Pereira da Silva Santos

Universidade Federal de Pernambuco – Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia, Centro de Biociências, Departamento de Histologia e Embriologia – Recife, Pernambuco, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/1521392734944183>

Maria Tereza dos Santos Correia

Universidade Federal de Pernambuco – Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Centro de Biociências, Departamento de Bioquímica – Recife, Pernambuco, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/7863845087003953>

Fernanda Miguel de Andrade

Universidade Federal de Pernambuco – Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia, Centro de Biociências, Departamento de Histologia e Embriologia – Recife, Pernambuco, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/8915203118340030>

Resumo

Apesar de fisiológico, as consequências do envelhecimento da pele são indesejadas por boa parte da população. Principalmente se esse processo for acelerado por fatores externos como a poluição e os raios solares, levando os sinais característicos do envelhecimento a aparecerem precocemente. O prelúdio de

rugos, flacidez e manchas na pele leva cada vez mais pessoas a procurarem profissionais capazes de tratar esses problemas e revertê-los. O objetivo deste trabalho é descrever os procedimentos utilizados atualmente para retardar o envelhecimento da pele e explicar os modelos experimentais disponíveis para a análise de atividade antienvelhecimento. Existem diversos métodos utilizados para retardar o envelhecimento da pele ou revertê-lo, boa parte deles estão voltados para induzir a produção de colágeno, como o microagulhamento e os bioestimuladores de colágeno. Existem alguns problemas relacionados a utilização dos produtos atuais, como reações adversas graves, procedimentos invasivos e baixa durabilidade. Por isso, existe a necessidade da busca de novos compostos estimulantes da produção de colágeno, assim como a análise dos métodos experimentais utilizados para a análise de atividade antienvelhecimento. Entre os métodos experimentais utilizados para esse tipo de análise, existem os testes em animais, que vem cada vez menos sendo utilizados e os *in vitro*, com a utilização de células, que hoje, são mais indicados por questões éticas e terem boa comparabilidade com o organismo humano.

Palavras-chave: Envelhecimento da pele. Colágeno. Matriz Extracelular.

Abstract: Despite being physiological, the consequences of skin aging are unwanted by a large part of the population. Especially if this process is accelerated by external factors such as pollution and sunlight, causing the characteristic signs of aging to appear prematurely. The prelude to wrinkles, sagging and blemishes on the skin leads more and more people to look for professionals capable of treating these problems and reversing them. The objective of this work is to describe the procedures currently used to delay skin aging and explain the experimental models available for the analysis of anti-aging activity. There are several methods used to stop skin aging or reverse it, most of them are aimed at inducing collagen production, such as microneedling and collagen bio-stimulators. There are some problems related to the use of current products, such as serious adverse reactions, invasive procedures and low durability. Therefore, there is a need to search for new compounds that stimulate collagen production, as well as the analysis of experimental methods used to analyze anti-aging activity. Among the experimental methods used for this type of analysis, there are animal tests, which are being used less and less, and *in vitro* tests, using cells, which today are more recommended for ethical reasons and have good comparability with the organism. human.

Keywords: Skin aging. Collagen. Extracellular Matrix.

Introdução

O envelhecimento da pele é um processo fisiológico que acomete todos os indivíduos humanos no decorrer da vida. Estima-se que aproximadamente aos vinte e cinco anos de idade inicia-se o declínio das atividades biológicas da pele e conseqüentemente o início do desgaste natural. Ignorando os fatores externos que induzem esse processo, a pele levaria anos para apresentar marcas de expressões características do envelhecimento, pois esse processo é lento (Csekes; Racková, 2021).

O problema, é que existem diversos agentes externos que aceleram a degradação desse tecido, como o tabaco, má alimentação, raios solares e até mesmo a poluição. Quanto maior o nível de exposição, mais rápido torna-se a deterioração de substâncias importantes para a pele e inicia-se o aparecimento precoce das rugas e flacidez (Cui *et al.*, 2021).

A pele é subdividida em epiderme e derme, sendo a derme a parte mais profunda desse tecido. Nela está presente a matriz extracelular (MEC), composta por fibras

colágenas e elásticas, ácido hialurônico (AH) e outros componentes. A MEC possui várias funcionalidades e entre elas, é responsável pelo preenchimento da pele, pela elasticidade e sustentação do tecido (Nguyen; Soulika, 2019; Shin *et al.*, 2019).

Com o envelhecimento, temos uma degradação desordenada dos componentes da MEC sem substituição. Os fatores extrínsecos que levam a essa degradação, basicamente induzem a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e esses compostos provocam diversas cascatas de reações que degradam substâncias. Um exemplo é que as EROs induzem a produção de enzimas metaloproteinases (MMPs), que degradam as fibras de colágeno, além disso, também inibem diretamente a síntese de colágeno pelos fibroblastos (Ho; Dreesen, 2021).

Existem diversos métodos utilizados para tentar retardar o envelhecimento da pele. A maioria voltado para a renovação das fibras de colágeno, onde os mais eficazes tendem a ter baixa durabilidade, serem invasivos e em alguns casos apresentam efeitos colaterais graves. Por esse motivo, diversos estudos buscam métodos alternativos e novas substâncias que possam ser mais eficazes e seguras para retardarem o envelhecimento da pele (Csekes; Racková, 2021).

Com base no descrito, o objetivo deste trabalho é descrever os procedimentos utilizados atualmente para retardar o envelhecimento da pele e explicar os modelos experimentais disponíveis para a análise de atividade antienvhecimento.

Revisão Bibliográfica

• Estratégias para retardar o envelhecimento da pele

Com o aumento da valorização da aparência pela sociedade como um todo, tem-se buscado cada vez mais procedimentos e substâncias que retardem o envelhecimento da pele. A utilização de processos mecânicos, como o microagulhamento, e de bioestimuladores de colágeno, como a hidroxiapatita de cálcio, são exemplos de procedimentos que induzem a produção de colágeno e logo retardam ou reverterem a flacidez da pele (Zouboulis *et al.*, 2019).

A busca por produtos antienvhecimento da pele tende a focar principalmente no colágeno. Vendo que após o início do envelhecimento existe um ciclo de destruição das fibras de colágeno de forma mais acentuada, onde a degradação se torna maior que a reposição. (Dayan *et al.*, 2019). Uma das possibilidades é a busca de agentes que inibam as enzimas degradadoras de colágeno, as (MMPs) MMP-1, MMP-8 e MMP-13

(colagenases). Essa inibição faria com que essas enzimas ficassem impedidas de degradar as fibras de colágeno existentes, logo a pele permaneceria com os espaços da MEC bem preenchidos. Porém, esse mecanismo não levaria em consideração a renovação dos componentes da MEC, e se os fibroblastos pararem ou reduzirem a liberação de colágeno, com o passar do tempo a pele continuará envelhecendo por falta de renovação (Shin *et al.*, 2019).

Outra opção, seria inibir a produção EROs ou degradá-las, como a vitamina C atua. Com isso, existiria uma redução da formação de MMPs e logo uma menor degradação das fibras de colágeno. Porém, inibir a produção das EROs se torna algo muito improvável, levando em consideração que vários mecanismos celulares liberam essas espécies e que ações extrínsecas ao corpo promovem a formação dessas espécies, como os hábitos alimentares e a própria exposição aos raios solares, por exemplo (Boo, 2022).

Atualmente, sabe-se que um fator muito importante para a estimulação da produção de colágeno pelos fibroblastos é a indução da inflamação da região. Essa indução controlada faz com que os fibroblastos voltem a sua atividade normal e comecem a sintetizar colágeno (Taub; Pham, 2018). Fica claro que entre as possibilidades de mecanismos, a indução da reativação da produção do colágeno pelos fibroblastos seria a ideal. Essa indução faz com que os espaços intercelulares sejam novamente preenchidos e que a ligação entre os fibroblastos e a MEC seja retomada (Shin *et al.*, 2019).

- **Retinóides**

Os retinóides, são a vitamina A e seus derivados, normalmente utilizados para o tratamento da acne, manchas e rugas. De forma geral, para o tratamento de rugas esses medicamentos atuam através de receptores do ácido retinóico (RARs) e receptores X (RXRs) e acabam aumentando a quantidade de procolágeno e consequentemente colágeno do tipo I, III e VII, além de estimular a produção, eles também contribuem para a organização das fibras colágenas (Shin *et al.*, 2019).

A principal utilização dessas substâncias é para o tratamento de acne. A isotretinoína, o medicamento mais famoso dessa classe é utilizado com muita frequência para a redução da oleosidade da pele e consequentemente o fim das acnes. Possui uma grande efetividade e atua basicamente provocando uma descamação da camada córnea, afinando a pele e atrofiando as glândulas sebáceas, impedindo a produção de oleosidade (Fallah; Rademaker, 2021).

Apesar da sua eficácia, esses produtos apresentam efeitos colaterais bem incômodos. A isotretinoína, por exemplo, por ser utilizada de forma sistêmica provoca um ressecamento em toda a pele, os lábios ressecam, aparecem rachaduras e podem apresentar sangramento. A pele fica sensível ao sol, podendo os usuários apresentarem irritações e existem várias evidências de casos de depressão relacionados ao uso (Huang; Cheng, 2017).

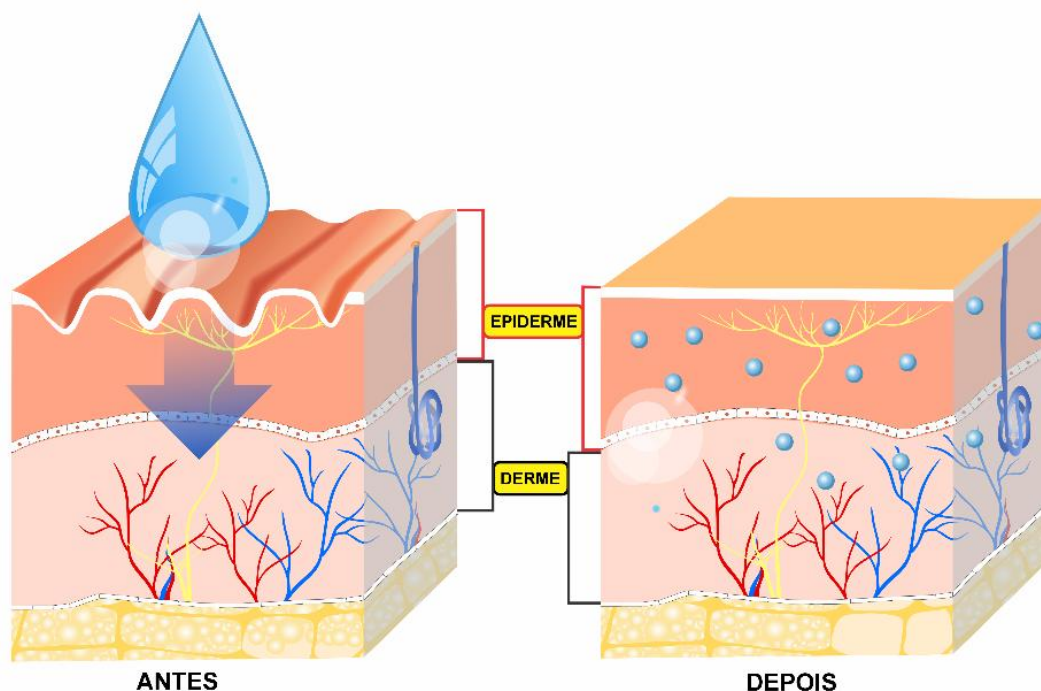
Já um dos efeitos colaterais mais graves acontece em mulheres que fazem uso desses produtos na gestação, pois podem provocar abortos espontâneos além de teratogênias graves aos bebês. Por esse motivo, retinóides de uso sistêmico fazem parte das substâncias de controle especial e existe todo um protocolo estabelecido por lei para que se autorize a utilização dessas substâncias (Alvarenga, 2015).

- **Ácido Hialurônico**

Outra estratégia antienvhecimento bastante utilizada é o preenchimento, que consiste em utilizar um produto, por exemplo o (AH) para preencher os espaços da MEC, o que leva a uma interação melhorada entre os fibroblastos e a MEC. Além disso, o AH induz a produção de colágeno pelos fibroblastos através da via de sinalização TGF- β (Scarano *et al.*, 2021).

O AH é um glicosaminoglicano, polissacarídeos de preenchimento da MEC de vários tecidos, que também está presente na derme, sofre redução com aumento da idade e sua ausência também contribui para o aparecimento de rugas. Essa molécula consegue reter uma grande quantidade de água, mantém a região preenchida e a pele bem hidratada (Figura 1). O preenchimento com o gel de AH na pele se dá de forma invasiva por administração com agulhas diretamente na derme (Cui *et al.*, 2021).

Figura 1 – Efeito de preenchimento do ácido hialurônico.



Fonte: Autoria própria (2023).

Existem alguns cosméticos que utilizam outras formas de administração, como na forma de sal, o hialuronato de sódio. Quando o sal tem baixo peso molecular como no caso do Oligo AH ele consegue penetrar com maior facilidade e chegar à derme. Já quando tem um peso molecular elevado só penetra a primeira camada da pele, absorve grande quantidade de água e dá um preenchimento temporário de algumas horas. Um exemplo de utilização desse tipo de AH é a utilização em gloss ou batons que dão um inchaço temporário aos lábios (Wohlrab; Hilpert; Wolff, 2016; Dayan *et al.*, 2019).

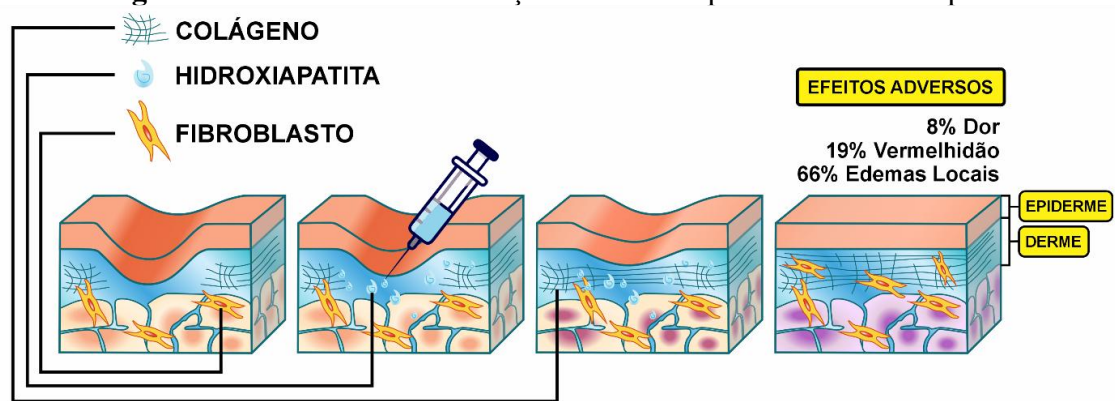
- **Hidroxiapatita de cálcio**

Os bioestimuladores de colágeno são também produtos utilizados com a finalidade antienvhecimento que tem uma ótima aceitação comercial. Entre esses produtos, destaca-se a hidroxiapatita de cálcio como um dos mais utilizados. Consiste em uma molécula sintética biocompatível composta por fosfato de cálcio cristalino, são pequenas esferas que possuem a capacidade de serem biodegradáveis com o tempo (Csekes; Racková, 2021).

Logo após a administração, ele provoca um preenchimento imediato e momentâneo da região da aplicação, removendo assim as rugas. Devido a uma reação inflamatória provocada de forma controlada, os fibroblastos se dirigem a região da aplicação e são estimulados a produzir colágeno tipo I e III. Com o passar do tempo essas esferas começam a ser degradadas e fagocitadas lentamente e ao mesmo tempo o colágeno

tipo I vai sendo produzido e substituindo o espaço dessas esferas no tecido (Figura 2). Esse processo é lento, inicia-se dentro de um mês e pode durar até um ano, já os efeitos da aplicação, podem ter uma durabilidade de três anos (Wohlrab; Hilpert; Wolff, 2016).

Figura 2 – Efeito da administração de hidroxiapatita de cálcio na pele.



Fonte: Autoria própria (2023).

Esses bioestimuladores são normalmente seguros, e raramente apresentam efeitos adversos graves. No caso da hidroxiapatita de cálcio são comuns edemas e pequenas manchas pós aplicação, mas que desaparecem em alguns dias. Pode acontecer a formação de granulomas na região da aplicação devido à má aplicação e eles podem ser revertidos com massagem (Dayan *et al.*, 2019).

• Ácido ascórbico

Uma substância que tem um papel essencial na síntese do colágeno é o ácido ascórbico (Vitamina C), uma molécula natural importante na promoção da bioestimulação do colágeno pelos fibroblastos. Ele é um excelente antioxidante, impede a oxidação de duas enzimas precursoras do colágeno, a prolil e a lisil hidroxilase, duas enzimas férricas que oxidam facilmente na ausência da vitamina C. Além de contribuir com essa síntese, contribui também na desativação de EROs, provocando a sua redução e logo uma redução na formação das MMPs (Gref *et al.*, 2020).

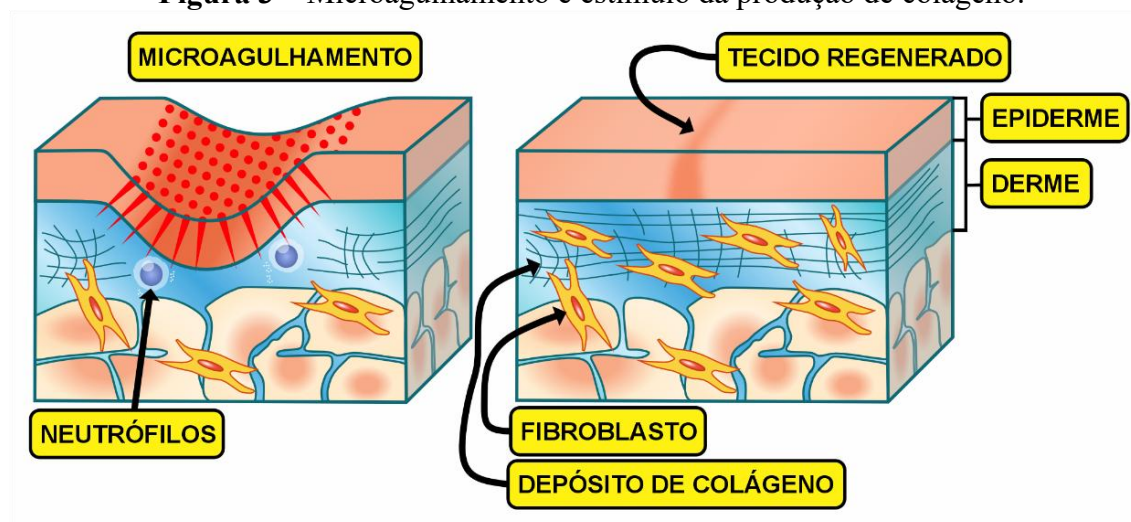
Existem vários cosméticos a base de vitamina C no mercado que tem como foco especial a pele. Como a biodisponibilidade do ácido ascórbico na pele não é efetiva quando ele é administrado por via oral, os produtos voltados para essa finalidade são normalmente tópicos. Um problema enfrentado para essa administração é a permeabilidade da Vitamina C à camada córnea, devido a sua baixa lipofilicidade, o que faz com que esse composto tenha que ser conjugado com agentes lipofílicos para facilitar a passagem por essa barreira (Boo, 2022).

Além da dificuldade de permeabilidade, a vitamina C apresenta uma instabilidade em condições normais de temperatura e ambiente. Existe todo um cuidado e cautela com os produtos cosméticos a base desse produto e ainda assim, muitos podem perder a qualidade devido às más condições de armazenamento (Dayan *et al.*, 2019).

- **Microagulhamento**

O microagulhamento ou indução percutânea de colágeno é uma técnica simples que busca provocar pequenos furos (lesões) com várias agulhas para estimular a inflamação e consequentemente a produção de colágeno e elastina pelos fibroblastos de forma natural (Figura 3). É uma técnica minimamente invasiva que apresenta ótimos resultados, provoca a redução das rugas, da flacidez da pele, estrias e até de melasma. Essa técnica pode ser associada ao uso de alguns cosméticos após as microperfurações, como por exemplo a vitamina C para potencializar o estímulo (Albano; Pereira; Assis, 2018).

Figura 3 – Microagulhamento e estímulo da produção de colágeno.



Fonte: Autoria própria (2023).

O estímulo de produção ocorre por essas micro-lesões provocarem a liberação de citocinas, fatores de crescimento e neutrófilos, que por sua vez sinalizam e estimulam os fibroblastos a migrarem e iniciarem a produção das fibras elásticas e de colágeno na região lesionada. No início a produção de colágeno é principalmente do tipo III e em menor quantidade tipo I, essa conformação dura alguns meses até um processo de remodelação do tecido, onde o colágeno tipo III é convertido no tipo I e esse permanece por vários anos (Albano; Pereira; Assis, 2018).

- **Colágeno**

Além de vários produtos voltados para o estímulo da produção de colágeno, existe ainda também o próprio colágeno, que é comercializado em diversas formas. Entre esses produtos, alguns se apresentam como moléculas de colágeno inteiras e outras como moléculas de colágeno fragmentadas, ditos peptídeos de colágeno. Para isso, é realizado uma reação de hidrólise da molécula para que aconteça a quebra dos peptídeos, resultando no famoso colágeno hidrolisado. As diferentes formas de apresentação modificam apenas o tempo de absorção, onde o colágeno hidrolisado será absorvido mais rapidamente (Porfírio; Fanaro, 2016).

O colágeno administrado por via oral é considerado um nutracêutico seguro, sua suplementação principalmente para idosos é muito bem recomendada, pois contribui para uma revitalização da pele, o fortalecimento das cartilagens e prevenção da osteoporose ou da sua progressão, doença essa que atinge principalmente a população idosa (Zouboulis *et al.*, 2019).

Uma das desvantagens da administração oral do colágeno é que a sua molécula não é absorvida inteira, antes que aconteça a absorção, quando não hidrolisado, ela precisa ser hidrolisada e esse processo ocorre quase que por completo no duodeno e no jejuno pelo suco pancreático, viram pequenos peptídeos ou aminoácidos. Depois de absorvidos essas substâncias são distribuídas para diversas reações, uma quantidade infinitesimal pode ser direcionada para a formação de colágeno, o restante se perde em outras reações ou são excretadas (Porfírio; Fanaro, 2016).

- **Modelos experimentais que buscam analisar atividades antienvhecimento**

Na ciência, existem diversos métodos experimentais para a realização de testes sobre eficácia de fármacos. Sabe-se que nada substitui os testes realizados diretamente no ser humano, porém para esses testes são levantadas diversas questões éticas devido à possibilidade de que substâncias desconhecidas podem levar ao surgimento de sequelas graves e até a morte (Williams, 2006). Por isso, antes das testagens em humanos, são buscadas possibilidades de estudos em outras formas e modelos semelhantes, que possam trazer resultados fidedignos e representem teoricamente o que aconteceria no homem. Só depois de vários estudos que comprovem a eficácia e a sua segurança é que esses protótipos podem ser testados nos seres humanos (Moon *et al.*, 2021).

Dentre esses métodos utilizados que possam ser confiáveis existem a utilização de animais como cobaias para testes de toxicidade e eficácia, esse é um dos métodos mais

utilizados, mas vem perdendo espaço gradativamente por também envolver vidas (Monteiro *et al.*, 2013). O avanço da ciência tem permitido que a utilização dos animais em pesquisas científicas possa ser reduzida. Com a pressão da sociedade e os avanços tecnológicos várias indústrias têm buscado métodos alternativos espontaneamente para a realização de experimentos, com a finalidade de abolir a utilização de animais. Recentemente, o Senado Brasileiro aprovou o projeto de lei PLC 70/2014 que proíbe a utilização de animais em pesquisas e testes para a produção de cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes; a lei entrou em vigor em 24 de fevereiro de 2023 através da resolução nº58, esse marco torna-se um grande avanço para o fim dos testes em animais no Brasil (Disner, 2019; Diario Oficial Da União, 2023).

Estudos *in vitro* representam o funcionamento celular e os processos bioquímicos, sendo capazes de apresentarem boa comparabilidade com os estudos com o corpo humano. Ademais, não trazem prejuízos para vidas, sendo assim um método eficaz e seguro para a realização de estudos tanto para atividade de protótipos quanto de toxicidade. Dentro da área de cultura celular, existem possibilidades de estudos como (Disner, 2019):

- Monoculturas: culturas celulares que utilizam apenas um tipo celular no meio, como por exemplo, apenas fibroblastos;
- Co-culturas: culturas celulares que utilizam mais de um tipo celular no meio como por exemplo, a utilização de fibroblastos, queratinócitos e melanócitos;
- Culturas 2D: culturas celulares que ficam em superfície plana, as células interagem apenas lado a lado e se multiplicam uma ao lado das outras de forma horizontal;
- Culturas 3D: modelo que possibilita uma maior representatividade do modelo fisiológico original, possibilita que as células interajam com o ambiente em todas as direções. Permite uma maior interação célula-célula.

Então, principalmente para estudos preliminares, modelos *in vitro* devem ser os métodos adotados em estudos de descoberta de novos fármacos. Ficando os estudos com seres humanos para etapas finais do desenvolvimento (Williams, 2006).

A utilização de modelos *in vitro* é uma alternativa ideal para realização de experimentos preliminares levando em consideração a confiabilidade desse modelo, a humanização do processo e a possibilidade de repetições simultâneas dos testes (Suzuki *et al.*, 2020). Esses modelos utilizam células de animais que reproduzem os processos

fisiológicos e com isso, possibilita a visualização das respostas celulares a possíveis fármacos. Os testes com culturas celulares não substituem totalmente os testes com o ser humano, pois trata-se de um organismo complexo, que possibilita muitas variáveis. Porém além de respostas semelhantes, pode-se destacar também como vantagem a reprodutibilidade, a rapidez em que os testes podem ser realizados e a necessidade de uma quantidade de amostras reduzida (Moon *et al.*, 2021).

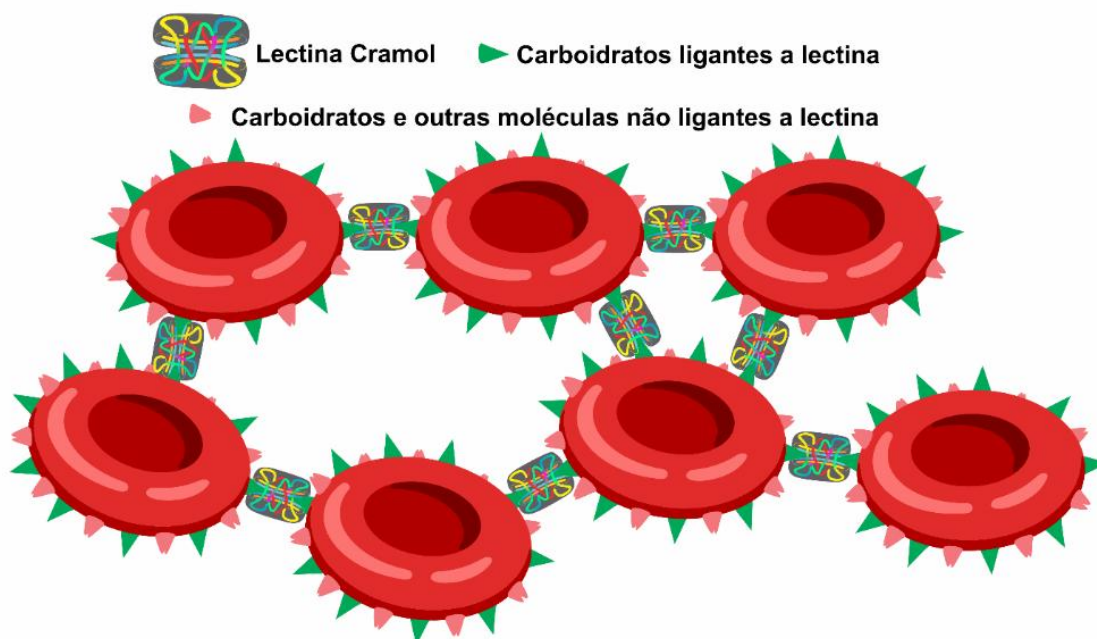
- **Lectina de *Cratylia mollis***

As lectinas são proteínas bioativas de origem não imunológica com capacidades moduladoras para diversos mecanismos fisiológicos. Elas se ligam reversivelmente a carboidratos e por isso desempenham papéis importantes em mecanismos celulares, como capacidades mitogênicas e indutores de síntese de proteínas. Podem ser encontradas em diversas formas de vidas, como plantas, animais e microrganismos (Gautam *et al.*, 2020).

A primeira lectina identificada foi a ricina, extraída da *Ricinus communis* L. (mamona) em 1888 por Stillmark, quando ele observou a atividade hemoaglutinante do extrato. Apesar de ter sido descoberta a muito tempo, a pouco menos de um século é que se começou a estudar de forma mais difundida as lectinas existentes e as suas atividades. Existem diversas lectinas conhecidas que são extraídas principalmente de plantas leguminosas, entre elas a que está mais bem caracterizada até o momento é a Concanavalina A (Con A) que é uma lectina extraída da planta *Canavalia ensiformis* (Huldani *et al.*, 2022).

Por serem seletivas a carboidratos, apresentam capacidade de se ligar especificamente e reversivelmente a carboidratos da parede celular de eritrócitos em sistemas sanguíneos ABO e MN, através de ligações hidrofóbicas e de hidrogênio. Essa propriedade permite as lectinas a capacidade de aglutinar os eritrócitos de forma seletiva e isso distingue as mesmas de outras moléculas como as glicotransferases. Através dessa ligação às proteínas da parede celular dos eritrócitos é possível a realização do teste de hemoaglutinação para verificar a presença e/ou atividade de lectinas (Figura 4) (Sá *et al.*, 2009).

Figura 4 – Hemoaglutinação mediada por uma lectina.



Fonte: Autoria própria (2023).

Elas podem ser encontradas naturalmente ligadas reversivelmente a proteínas de paredes celulares, pois muitas dessas proteínas são glicosiladas e se tornam um sítio de ligação para essas lectinas através do seu “sítio de ligação a carboidrato” (Domínio de Reconhecimento a Carboidrato – CDR) um mecanismo conhecido como encaixe induzido (Nascimento *et al.*, 2020).

A Cramoll 1,4 é uma lectina muito semelhante a Con A e possui diversos efeitos fisiológicos já conhecidos. Essa lectina é extraída das sementes de *Cratylia mollis* (feijão camaratu), uma leguminosa nativa do nordeste brasileiro, predominante do bioma Caatinga, que se apresenta em formas de arbustos. Quando a extração é realizada, é obtido diversas formas moleculares da lectina: Cramoll 1, Cramoll 2, Cramoll 3 e Cramoll 4. A Cramol 1,4 é uma associação das duas formas moleculares específica para glicose/manose (Melo *et al.*, 2011).

Dentre as atividades observadas até o momento da Cramoll 1,4 pode-se destacar as atividades imunomoduladoras e anti-infecciosas (Carneiro *et al.*, 2021), pró-inflamatórias e mitogênicas (Melo *et al.*, 2010), antitumoral (Cunha *et al.*, 2016), e cicatrizante (Melo *et al.*, 2011; Pereira *et al.*, 2012; Andrade *et al.*, 2021). Podendo ela mediar processos infecciosos contra agentes invasores, contribuindo com ativações de citocinas importantes para estimulação de células do sistema imune, como as interleucinas e fatores de crescimento (Oliveira *et al.*, 2013).

Recentemente Andrade e colaboradores (2021) ao analisar a atividade cicatrizante da Cramoll 1,4 em camundongos diabéticos, conseguiram observar que ao final do experimento de 12 dias além da Cramoll ter acelerado a reepitelização, ocorreu também um maior depósito de colágeno tipo I nas feridas do grupo em que foi utilizado essa lectina, mostrando que ela atua acelerando a cicatrização mesmo em situações adversas.

Levando em consideração que a Cramoll apresenta atividade pró-inflamatória e atua acelerando a deposição de colágeno tipo I no processo cicatricial, e sendo esse o principal tipo de colágeno na pele humana, o que melhor se organiza e preenche de forma moduladora a pele, essa lectina pode se tornar uma excelente candidata a um produto cosmético antienvelhecimento.

- **Galactomananas**

Os polissacarídeos são carboidratos formados por grandes polímeros de monossacarídeos ligados covalentemente uns aos outros. Esses compostos extraídos de fontes naturais têm ganhado cada vez mais destaque em várias indústrias por apresentar diversas vantagens como sua biocompatibilidade, baixo custo e fácil obtenção (Silva *et al.*, 2020).

As galactomananas são polissacarídeos extraídos do endosperma de sementes de plantas, principalmente leguminosas com diversas aplicabilidades em vários setores, como na indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia. Por terem alto peso molecular, serem solúveis em água e não iônicas possuem as características ideais para a formação de sistemas altamente viscosos e em baixas concentrações. Assim, podem ser utilizados para a preparação de filmes cosméticos, estabilizadores de emulsão e para a formação de hidrogéis (Albuquerque *et al.*, 2017).

É importante destacar também a capacidade de imobilização de biomoléculas. No estudo de Albuquerque e colaboradores (2016) foi realizada imobilização da Cramoll 1,4 no hidrogel de Galactomanana extraído de *Cassia grandis*, uma árvore nativa brasileira. Além de ter permitido uma liberação controlada Cramoll 1,4, o hidrogel permitiu estabilidade que manteve as características naturais até 30 dias e sem contaminações microbiológicas.

Uma vantagem da utilização do hidrogel de Galactomanana como imobilizador da Cramol para os fins cosméticos é a sua intimidade com o estrato córneo da pele. Já que a Cramol necessita ultrapassar o estrato para induzir a produção de colágeno dérmico,

estar associado a um hidrogel que facilite esse transporte pode ser fundamental para que aconteça de forma definitiva esse processo (Albuquerque *et al.*, 2016).

Considerações Finais

Existem diversos procedimentos e substâncias que são utilizadas para retardar ou reverter o processo do envelhecimento da pele, voltados para a remoção de rugas, flacidez e manchas, mas muitos apresentam desvantagens como a necessidade de reaplicações recorrentes, necessidade de profissionais qualificados para aplicação, riscos de contaminações e efeitos colaterais graves. Por isso, busca-se novos compostos e procedimentos que possam se tornar inovadores na área, com maior durabilidade ou maior facilidade de aplicação. Uma alternativa de origem natural poderia ser a Cramol 1,4, que apresenta a capacidade de induzir a produção de colágeno. Contudo, existe a necessidade de realização de novos testes por modelos experimentais fidedignos, como as culturas celulares, que além de apresentarem boa representatividade e segurança, está dentro das conformidades das leis vigentes.

Referências

- ALBANO, R. P. S; PEREIRA, L. P.; ASSIS, I. B. Microagulhamento: a terapia que induz a produção de colágeno - revisão de literatura. **Revista Saúde em Foco**, n. 10, p. 455-473, 2018. Disponível em: <https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/07/058>
- ALBUQUERQUE, P. B. S. et al. Investigating a galactomannan gel obtained from *Cassia grandis* seeds as immobilizing matrix for Cramoll lectin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 86, p. 454-461, 2016. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.107.
- ALBUQUERQUE, P. B. S. et al. Immobilization of bioactive compounds in *Cassia grandis* galactomannan-based films: Influence on physicochemical properties. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 96, p. 727-735, 2017. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.12.081.
- ALVARENGA L. (Brasil). **Risco de teratogenicidade associado ao uso de Roacutan (isotretinoína)**. São Paulo, 2015. Disponível em: [Roacutan® \(isotretinoína\) – Risco de teratogenicidade associada ao uso do medicamento, Roche, 29 de outubro de 2015 — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa \(www.gov.br\)](#)
- ANDRADE, F. M. et al. Healing activities of Cramoll and xyloglucan membrane in cutaneous wounds of diabetic mice. **Journal of Immunology and Regenerative Medicine**, v. 13, 100045, 2021. Doi: 10.1016/j.regen.2021.100045.

- BOO, Y. C. Ascorbic Acid (Vitamin C) as a Cosmeceutical to Increase Dermal Collagen for Skin Antiaging Purposes: Emerging Combination Therapies. **Antioxidants**, v. 11, n. 9, 1663, 2022. Doi: 10.3390/antiox11091663.
- CSEKES, E.; RACKOVÁ, L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, 12641, 2021. Doi: 10.3390/ijms222312641.
- CARNEIRO, M. A. M. S. et al. Immunomodulatory and anti-infective effects of *Cratylia mollis* lectin (Cramoll) in a model of wound infection induced by *Staphylococcus aureus*. **International Immunopharmacology**, v. 100, 108094, 2021. Doi: 10.1016/j.intimp.2021.108094.
- CUI, Y.; WANG, F.; VOORHEES, J. J.; FISHER, G. J. Rejuvenation of Aged Human Skin by Injection of Cross-linked Hyaluronic Acid. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 147, p. 43S-49S, 2021. Doi: 10.1097/PRS.00000000000007620.
- CUNHA, C. R. A. et al. Encapsulation into Stealth Liposomes Enhances the Antitumor Action of Recombinant *Cratylia mollis* Lectin Expressed in *Escherichia coli*. **Frontiers in microbiology**, v. 7, 1355, 2016. Doi: 10.3389/fmicb.2016.01355.
- DAYAN, S. H. et al. Topical skin therapies in subjects undergoing full facial rejuvenation. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, n. 3, p. 798-805, 2019. Doi: 10.1111/jocd.12977.
- DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. **RESOLUÇÃO nº 58, de 24 de fevereiro de 2023**. PLC 70/2014. [S. l.]: IMPRENSA NACIONAL, ano 41, p. 1-8, 1 mar. 2023. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-n-58-de-24-de-fevereiro-de-2023-466792333?trk=public_post_comment-text
- DISNER, G. R. Métodos alternativos à experimentação animal: aspectos éticos, históricos e legais no Brasil. **Evidência: Biociências, Saúde e Inovação**, v. 19, n. 2, p. 259-274, 2019. Doi: 10.18593/eba.v19i2.20964.
- FALLAH, H.; RADEMAKER, M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. **International Journal of Dermatology**, v. 60, n. 4, p. 451-460, 2021. Doi: 10.1111/ijd.15089.
- GAUTAM, A. K.; SHARMA, D.; SHARMA, J.; SAINI, K. C. Legume lectins: Potential use as a diagnostics and therapeutics against the Cancer. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 142, p. 474-483, 2020. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.119.
- GRAF, R. et al. Vitamin C–squalene bioconjugate promotes epidermal thickening and collagen production in human skin. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, 16883, 2020. Doi: 10.1038/s41598-020-72704-1.
- HO, C. Y.; DRESEN, O. Faces of cellular senescence in skin aging. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 198, 111525, 2021. Doi: 10.1016/j.mad.2021.111525.

- HUANG, Y. C.; CHENG, Y. C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 6, p. 1068-1076, 2017. Doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.028.
- HULDANI, H. et al. Concanavalin A as a promising lectin-based anti-c103âncer agent: the molecular mechanisms and therapeutic potential. **Cell Communication and Signaling**, v. 20, 167, 2022. Doi: 10.1186/s12964-022-00972-7.
- MELO, C. M. L. et al. Cramoll 1,4 lectin increases ROS production, calcium levels, and cytokine expression in treated spleen cells of rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 342, p. 163-169, 2010. Doi: 10.1007/s11010-010-0480-z.
- MELO, C. M. L. et al. Healing activity induced by Cramoll 1,4 lectin in healthy and immunocompromised mice. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 408, p. 113-119, 2011. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.02.011.
- MOON, S; KIM, D. H.; SHIN, J. U. *In Vitro* Models Mimicking Immune Response in the Skin. **Yonsei Medical Journal**, v. 62, n. 11, p. 969-980, 2021. Doi: 10.3349/ymj.2021.62.11.969.
- MONTEIRO, M. R. et al. Cultura de fibroblastos dérmicos humanos na presença de ácido hialurônico e polietilenoglicol: efeitos na proliferação celular, produção de colágeno e enzimas relacionadas à remodelação da matriz extracelular. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 5, n. 3, p. 222-225, 2013.
- NASCIMENTO, C. O. et al. Purification of a lectin from *Cratylia mollis* crude extract seed by a single step PEG/phosphate aqueous two-phase system. **Preparative Biochemistry & Biotechnology**, v. 50, n. 7, p. 655-663, 2020. Doi: 10.1080/10826068.2020.1725771.
- NGUYEN, A. V.; SOULIKA, A. M. The Dynamics of the Skin's Immune System. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, 1811, 2019. Doi: 10.3390/ijms20081811.
- OLIVEIRA, P. S. S. et al. *Cratylia mollis* 1, 4 Lectin: A New Biotechnological Tool in IL-6, IL-17A, IL-22, and IL-23 Induction and Generation of Immunological Memory. **BioMed Research International**, 263968, 2013. Doi: 10.1155/2013/263968.
- PEREIRA, D. S. T. et al. Topical Application Effect of the Isolectin Hydrogel (Cramoll 1,4) on Second-Degree Burns: Experimental Model. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, 184538, 2012. Doi: 10.1155/2012/184538.
- PORFÍRIO, E.; FANARO, G. B. Suplementação com colágeno como terapia complementar na prevenção e tratamento de osteoporose e osteoartrite: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 1, p. 153-164, 2016. Doi: 10.1590/1809-9823.2016.14145.
- SÁ, R. A. et al. Larvicidal activity of lectins from *Myracrodruon urundeuva* on *Aedes aegypti*. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 149, n. 3, p. 300-306, 2009. Doi: 10.1016/j.cbpc.2008.08.004.

SCARANO, A. et al. The role of hyaluronic acid and amino acid against the aging of the human skin: A clinical and histological study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 20, n. 7, p. 2296-2304, 2021. Doi: 10.1111/jocd.13811.

SHIN, J. W. et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. **International Journal of Molecular Science**, v. 20, n. 9, 2126, 2019. Doi: 10.3390/ijms20092126.

SILVA, L. M. et al. Promising alternative gum: Extraction, characterization, and oxidation of the galactomannan of *Cassia fistula*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 165, p. 436-444, 2020. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.164.

SUZUKI, S. et al. Inhibition of melanin production and promotion of collagen production by the extract of Kuji amber. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 84, n. 3, p. 518-525, 2020. Doi: 10.1080/09168451.2019.1693251.

TAUB, A. F.; PHAM, K. Stem cells in Dermatology and Anti-aging Care of the Skin. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 26, n. 4, p. 425-437, 2018. Doi: 10.1016/j.fsc.2018.06.004.

WILLIAMS, F. M. *In vitro* studies - how good are they at replacing in vivo studies for measurement of skin absorption? **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 21, n. 2, p. 199-203, 2006. Doi: 10.1016/j.etap.2005.07.009.

WOHLRAB, J.; HILPERT, K.; WOLFF, L. Epidermal aging and anti-aging strategies. **Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete**, v. 67, n. 2, p. 107-111, 2016. Doi: 10.1007/s00105-015-3734-6.

ZOUBOULIS, C. C. et al. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. **Clinics in Dermatology**, v. 37, n. 4, p. 365-372, 2019. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.04.002.

CAPÍTULO 8

ENSAIOS METABÓLICOS IN VITRO PARA AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

IN VITRO METABOLIC ASSAYS FOR ASSESSING MAGNETIC NANOPARTICLES TOXICITY

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.08>

Submetido em: 04/03/2024

Revisado em: 05/03/2024

Publicado em: 05/03/2024

Karina Midori Endo

Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava-PR

<http://lattes.cnpq.br/8818925198298091>

Ruan Rompato Vieira

Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá-PR

<http://lattes.cnpq.br/7015330658704984>

Elisa Parcero Hernandez

Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá-PR

<http://lattes.cnpq.br/4886582059466704>

Suzana de Paiva

Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá-PR

<http://lattes.cnpq.br/3169689625844164>

Resumo

Avanços significativos da nanotecnologia que trata de materiais com dimensões da ordem de 100 nm ou menos, tem impulsionado seu crescente interesse em inúmeras áreas, incluindo medicina, farmacêutica, devido às suas potenciais aplicações em diagnóstico e terapia. Entre os nanomateriais, as nanopartículas magnéticas (NPMs) emergem como candidatas mais promissoras, caracterizadas por seu excelente comportamento superparamagnético, biocompatibilidade e fácil síntese. Assim, a identificação e compreensão aprofundadas das propriedades físico-químicas são cruciais para prever possíveis riscos em

sistemas biológicos. No contexto da nanotecnologia, inúmeros estudos foram conduzidos para avaliar os efeitos biológicos resultantes da exposição às nanopartículas. Dentre os indicadores mais relevantes para a bioavaliação *in vitro*, a citotoxicidade assume papel central. Portanto, este trabalho visa apresentar uma revisão dos métodos frequentemente utilizados para avaliar o potencial citotóxico *in vitro* das nanopartículas magnéticas. A análise desses métodos é essencial para compreender os efeitos das NPMs em linhagens celulares, proporcionando uma compreensão valiosa sobre a segurança e eficácia desses nanomateriais. Esse conhecimento é fundamental para orientar o desenvolvimento seguro e eficiente das nanopartículas magnéticas, especialmente no contexto de aplicações biomédicas.

Palavras-Chave: Nanotecnologia, Toxicidade de Nanopartículas, Citotoxicidade, Ensaios *in vitro*, Biocompatibilidade.

Abstract

Significant advances in nanotechnology, dealing with materials with dimensions on the order of 100 nm or less, have driven its increasing interest in numerous areas, including medicine and pharmaceuticals, due to their potential applications in diagnosis and therapy. Among nanomaterials, magnetic nanoparticles (MNPs) emerge as the most promising candidates, characterized by their excellent superparamagnetic behavior, biocompatibility, and easy synthesis. Thus, the thorough identification and understanding of physicochemical properties are crucial for predicting possible risks in biological systems. In the context of nanotechnology, numerous studies have been conducted to assess the biological effects resulting from exposure to nanoparticles. Among the most relevant indicators for *in vitro* bioevaluation, cytotoxicity plays a central role. This work aims to present a review of the most frequently used methods to evaluate the *in vitro* cytotoxic potential of magnetic nanoparticles. The analysis of these methods is essential to understand the effects of MNPs on cell lines, providing valuable insights into the safety and efficacy of these nanomaterials. This knowledge is fundamental to guide the safe and efficient development of magnetic nanoparticles, especially in the context of biomedical applications.

Keywords: Nanotechnology, nanoparticles toxicity, cytotoxicity, *in vitro* assays, biocompatibility.

Introdução

Nos últimos anos, o interesse na utilização de nanopartículas magnéticas (NPMs) em aplicações biológicas ligadas à medicina e à biotecnologia têm aumentado significativamente. Um dos nanomateriais bem conhecidos são as nanopartículas de ferro e seus óxidos, como a magnetita (Fe_3O_4) e a maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). As nanopartículas sintetizadas a partir desses materiais têm grande potencial nas áreas biológicas e médicas (PANKHURST *et al.*, 2003; ABAKUMOV *et al.*, 2018).

As aplicações das nanopartículas magnéticas de óxido de ferro estão relacionadas a ensaios clínicos como agentes de contraste em imageamento por ressonância magnética, aplicações clínicas na entrega de fármacos (ALPHANDÉRY, 2019; DADFAR *et al.*, 2019) e magnetohipertermia na terapia do tumor (LAURENT *et al.*, 2011). As principais características que tornam as NPMs potencialmente importantes para aplicações tecnológicas são baseadas em propriedades químicas e princípios da física, como a utilização das propriedades magnéticas das nanopartículas, por exemplo, para aquecer coloides utilizando campos magnéticos alternados (KAN-DAPAAH *et al.*, 2014) e o

direcionamento das NPMs para um local específico através de campo magnético externo (ZHAO *et al.*, 2012; VALDIGLESIAS *et al.*, 2016).

No entanto, a avaliação dos perigos e riscos dos nanomateriais é de extrema importância, pois ainda existem questões que devem ser avaliadas para que se façam testes e avaliações de segurança para esses materiais, principalmente dentro do que preconiza os órgãos regulatórios dos países, como, por exemplo, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, no Brasil. Alguns pontos devem ser levantados para otimizar as avaliações de segurança dos nanomateriais, tais como: relacionar a estabilidade da dispersão de nanomateriais e a dosagem em testes de toxicidade, em particular, para parâmetros de saúde humana, desenvolver ainda mais testes ou orientações sobre a degradação e transformação de nanomateriais orgânicos ou nanomateriais com componentes orgânicos, e promover testes e orientações para medir a reatividade celular de nanomateriais. Dentro desses parâmetros, para que possamos entender melhor a reatividade celular dos materiais, podemos utilizar os estudos de citotoxicidade em modelos celulares em laboratório. Neste sentido, existem várias análises que podem contribuir para um melhor entendimento e segurança na utilização desses materiais.

Portanto, o objetivo deste trabalho é descrever as principais técnicas de atividade metabólica em cultura celular *in vitro* comumente empregadas para análise da toxicidade de nanopartículas magnéticas.

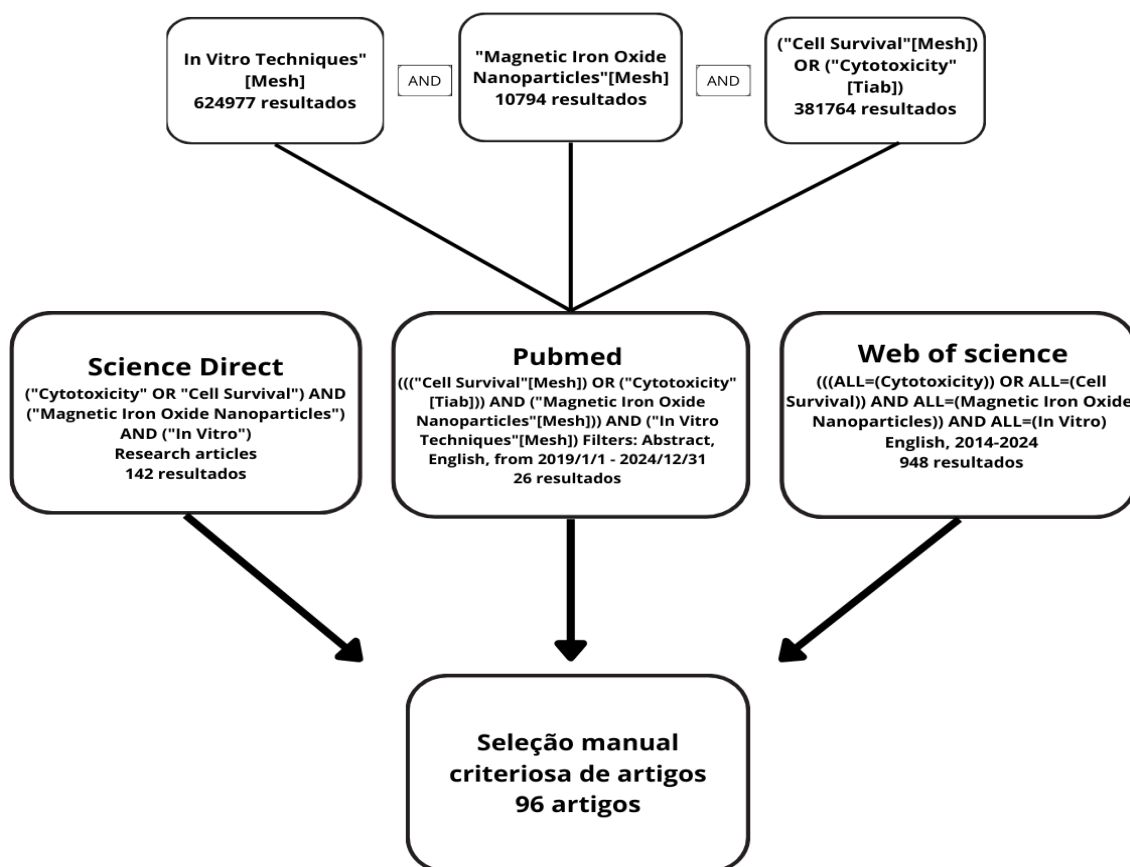
Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura referente às principais técnicas utilizadas para avaliação da citotoxicidade *in vitro*. Para o levantamento do estudo, foram utilizadas as plataformas Science Direct, PubMed e Web of Science. Os trabalhos científicos foram selecionados com o emprego de símbolos de truncagem e os operadores *booleanos* (AND e OR), utilizando-se das seguintes palavras-chave: iron oxide nanoparticle, cytotoxicity, cell viability, superparamagnetic iron oxide nanoparticle. Baseado nelas, as combinações lógicas utilizando *MeSh Terms*: “Magnetic Iron Oxide Nanoparticle” AND “Cytotoxicity” OR “Cell Survival” AND “in vitro”. O termo “Cytotoxicity” para a plataforma Pubmed não se enquadra como *MeSh*, sendo incorporado à pesquisa os filtros *Title* e *Abstract* para a recuperação de artigos pertinentes. A partir da escolha das palavras-chave e dos portais de pesquisa, a pesquisa limitou-se

aos artigos publicados no período de 1 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2024 (Figura 1).

Para critérios de inclusão, foram selecionados somente artigos científicos cujo foco principal estivesse relacionado à temática, isto é, que fornecessem estudos envolvendo nanopartículas magnéticas e sua biocompatibilidade por meio das técnicas utilizadas para avaliação da citotoxicidade *in vitro* utilizando bioensaios com testes metabólicos. Artigos de revisão, capítulos de livro, comunicações curtas, resumos e teses acadêmicas, foram excluídos. Após exclusão das duplicatas dos resultados que não atenderam aos critérios de inclusão, os artigos relevantes foram escolhidos pela leitura dos títulos e do resumo, contabilizando um total de 96 artigos. Os critérios de exclusão foram artigos que não atendiam as discriminações dentro dos seus títulos e resumos, ou seja, que não expuseram de forma clara quais técnicas utilizaram, além de artigos em humanos e *in vivo*.

Figura 1. Etapa simplificada do processo metodológico utilizado na identificação de trabalhos nas bases de dados Science Direct, PubMed e Web of Science.



Fonte: Os autores (2024).

Resultados e Discussão

• Nanotecnologia

A nanotecnologia é uma área de pesquisa interdisciplinar e multidisciplinar devido às inúmeras aplicações potenciais em diversas áreas como medicina, química, física, engenharia, farmacêutica, agrícola, eletrônica, catálise (BROLLO *et al.*, 2014; SHAMING; REMITA, 2015) e nas últimas décadas tem sido extensivamente introduzida em aplicações biomédicas na distribuição de fármacos, particularmente no diagnóstico de imagem e tratamento de câncer (CONDE *et al.*, 2012). É um dos campos mais promissores e crescentes que envolve o uso de materiais e equipamentos com capacidade de manipulação das propriedades físicas e químicas de uma substância ao nível molecular. Já a biotecnologia utiliza conhecimento e técnicas de biologia na manipulação da genética, biologia celular e molecular para produtos e serviços. A fusão entre a nanotecnologia e a biotecnologia, chamada nanobiotecnologia, possibilita que tecnologias clássicas sejam fundidas com uma abordagem molecular biológica (FAKRUDDIN *et al.*, 2012).

Novas propriedades catalíticas, elétricas, ópticas e magnéticas podem ser assumidas por objetos em nanoescala menores que 100 nm, devido ao seu tamanho reduzido e extensa área de superfície. Estas propriedades diferentes apresentadas por tais materiais, são usadas em várias aplicações biomédicas, em diversas áreas da saúde, como estudo de doenças infecciosas, cardíacas e vasculares, degenerativas, imunes, na hepatite e no câncer (LEE *et al.*, 2012; WEBSTER *et al.*, 2016).

A nanotecnologia é, em sua essência, a ciência relacionada à engenharia e aplicação de nanomateriais, objetos naturais ou produzidos com, no mínimo, uma das três dimensões na escala nanométrica (1–100 nm) (EUROPEAN COMMISSION, 2011). Os nanomateriais representam, sob a perspectiva biológica, plataformas multifuncionais altamente personalizáveis para o transporte não-invasivo de praticamente qualquer forma de carga biológica em um grupo celular alvo selecionado com o intuito de investigação, diagnóstico e/ou fins terapêuticos. Estudos relacionados à sua biocompatibilidade têm sido favoráveis ao longo dos anos, com múltiplos carreadores em combinação com uma ampla gama de testes celulares em mamíferos (BARKALINA *et al.*, 2014).

O grande potencial dos nanomateriais na nanomedicina está relacionado às características que favorecem a sua utilização no campo da pesquisa, como o reduzido

tamanho, semelhante a biomoléculas, integração em processos fisiológicos celulares, passagem através da membrana plasmática, transição entre os compartimentos celulares, extensa área de superfície, alta seletividade e especificidade de vias endógenas funcionais, entre outras (BARKALINA *et al.*, 2014).

- **Nanopartículas Magnéticas**

As nanopartículas magnéticas (NPMs) pertencem ao grupo de nanomateriais com grande impacto em áreas como química analítica, biossensores e nanomedicina (KUDR *et al.*, 2017). Em geral, as NPMs podem ser divididas em óxidos de metais, metais puros e nanocompostos magnéticos. As mais comumente usadas como nanovetores magnéticos para entrega de fármacos são as baseadas em ferro, cobalto e níquel (LONG *et al.*, 2015). Embora possam conter outros elementos, eles são óxidos magnéticos, tais como, magnetita (Fe_3O_4), maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), geotita, ferrita de cobalto (CoFe_2O_4), ferrita de níquel (NiFe_2O_4), entre outros (BUCAK *et al.*, 2012).

Os materiais magnéticos sintetizados por estes metais têm sido relacionados em diferentes modos no desenvolvimento da tecnologia moderna e despertado atenção no que diz respeito ao diagnóstico e terapia de doenças nos últimos anos (GUL *et al.*, 2019) devido à sua biocompatibilidade, fácil modificação de superfície, excelente estabilidade química e física, precisão de controle de sua composição e estrutura e propriedades magnéticas (GUGLIELMO *et al.*, 2010; CÓTICA *et al.*, 2012). As Fe_3O_4 e CoFe_2O_4 são de especial interesse em virtude de sua baixa toxicidade e fácil síntese. Além disso, apresentam comportamento superparamagnético à temperatura ambiente, preferido para usos biomédicos. O superparamagnetismo é um comportamento magnético verificado em nanopartículas ferrimagnéticas ou ferromagnéticas (BUCAK *et al.*, 2012).

Com os avanços científicos da nanotecnologia e da biologia molecular, os nanossistemas de óxido de ferro magnético têm sido amplamente estudados na medicina (GUO *et al.*, 2018), incluindo a formação de suspensões coloidais de nanopartículas magnéticas, denominadas ferrofluidos, as quais têm sido estudadas para aplicações de hipertermia magnética, submetidas a um campo magnético que dissipa o calor e promove o aumento da temperatura no meio circundante (ZHAO *et al.*, 2012; VALDIGLESIAS *et al.*, 2016). O conhecimento da forma, tamanho, carga e recobrimento das nanopartículas é de extrema importância para uma síntese eficiente, eficácia de tratamentos associados à nanopartículas, sua distribuição e internalização celulares (KRALJ *et al.*, 2011).

- **Nanopartículas Magnéticas de Óxidos de Ferro**

Dentre os nanomateriais inorgânicos com grande potencial e interesse em pesquisas biomédicas, os óxidos de ferro superparamagnéticos, magnetita (Fe_3O_4) e maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), são um dos nanossistemas mais utilizados na nanomedicina e na biologia (TOMBÁ CZ *et al.*, 2015). O ferro e o oxigênio combinam-se quimicamente para formar óxidos de ferro, resultando na formação de cerca de 16 óxidos de ferro (CORNELL; SCHWERTMANN, 2006). Os óxidos de ferro podem existir em diferentes composições químicas, como magnetita (Fe_3O_4) ou maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), e são os materiais mais adequados para aplicações biomédicas (NOQTA *et al.*, 2019). As Fe_3O_4 estão entre as mais eficientes e comumente empregadas em termos de bioaplicações devido à capacidade superparamagnética comparada a outras NPMs, sua biocompatibilidade (LEE *et al.*, 2012), em especial, boa estabilidade química em condições fisiológicas, altos momentos magnéticos e baixa toxicidade, as quais são características atrativas para sua aplicação em sistemas biológicos (LI *et al.*, 2016).

No entanto, ainda existem alguns obstáculos que necessitam ser considerados. A magnetita pode sofrer modificações em contato com sistemas biológicos, levando à sua metabolização e uso para formação de hemoglobina, fazendo com que sua permanência no organismo não seja longa. Além disso, tendem a formar naturalmente aglomerados quando dispersas em solução, e isso pode ocorrer através da floculação (pequenos agregados) ou coagulação (agregados mais densos), dependendo do tempo em que permanecem em repouso (GAO, 2009). Além disso, alguns efeitos tóxicos podem ser ocasionados devido à liberação de íons de ferro da grande área superficial das NPMs no espaço intracelular. As Fe_3O_4 podem ser degradadas por hidrólise em íons de ferro livres ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) que interagem com o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) gerados pelas mitocôndrias para produzir radicais hidroxila ($\bullet\text{OH}$) altamente reativos (Reação de Fenton), resultando em estresse oxidativo (HUANG *et al.*, 2013).

Uma maneira efetiva de eliminar ou pelo menos, minimizar problemas, como a oxidação e agregação do ferro metálico, é a aplicação de alguns revestimentos para torná-las biocompatíveis.

- **Estudos de Toxicidade**

A Nanotecnologia está em constante expansão e tem apresentado consideráveis avanços no campo biomédico, sendo as nanopartículas de óxido de ferro

superparamagnéticas de especial interesse em aplicações, como no desenvolvimento e entrega de fármacos, devido às suas propriedades físicas e químicas únicas (VALDIGLESIAS *et al.*, 2016). Os ensaios de toxicidade podem ser desenvolvidos por meio de estudos *in vitro*, *in vivo* e estudos nanotoxicológicos clínicos. Os testes *in vitro* são considerados pontos de partida para toxicidade das NPMs, pois produzem resultados confiáveis e reprodutíveis sem a utilização de animais. Além disso, são de natureza simples, barata e rápida, embora não substituam os estudos clínicos ou *in vivo* (PATIL *et al.*, 2015).

Embora as NPMs tenham sido consideradas biocompatíveis, principalmente baseados em resultados de testes de viabilidade, fatores como o recobrimento, tamanho, tempo de tratamento ou tipo celular, tem influência na toxicidade (VALDIGLESIAS *et al.*, 2016). Inúmeros estudos de toxicidade destas NPMs têm sido feitos com elas sem uma cobertura na superfície e com várias coberturas diferentes (REVIA; ZHANG, 2016).

- **Citotoxicidade**

A citotoxicidade é considerada o perfil toxicológico mais frequentemente investigado das nanopartículas magnéticas. Caracteriza-se principalmente como o potencial de um composto para induzir a morte celular. As células respondem rapidamente ao estresse tóxico alterando as taxas metabólicas, o crescimento celular ou a transcrição genética para controlar suas funções celulares básicas. Desta forma, testes de citotoxicidade *in vitro* são úteis e necessários para definir a capacidade intrínseca de um composto para provocar a morte de células como consequência dos danos nas funções celulares básicas. Testes de citotoxicidade também são necessários para definir a faixa de concentração a ser testada com relação aos parâmetros de genotoxicidade, mutagenicidade ou morte celular programada (EISENBRAND *et al.*, 2002).

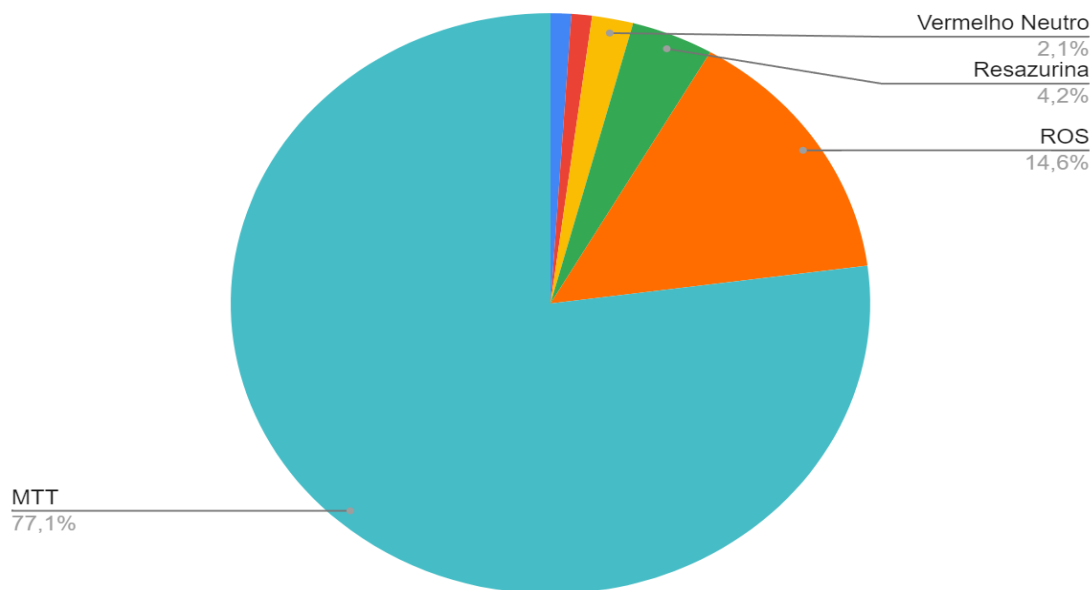
Os diferentes efeitos celulares após a exposição às NPMs em estudos *in vitro* são dependentes da concentração de íons, tempo de exposição, tipo celular avaliado, o tamanho, forma, carga, área de superfície, agregação, presença e tipo de revestimento das NPMs têm um impacto significativo nos estudos *in vitro* de toxicidade (PATIL *et al.*, 2015; VALDIGLESIAS *et al.*, 2016).

Inúmeras linhagens celulares e diferentes condições de teste são avaliadas e os efeitos celulares relatados são principalmente redução da viabilidade, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e liberação de íons de ferro, além de indução de apoptose, alterações do ciclo celular, comprometimento da membrana celular,

modificações do citoesqueleto, entre outros (SOENEN; DE CUYPER, 2010). No entanto, inúmeros estudos relatando o potencial de citotoxicidade mostram que as NPMs não possuem ou apresentam reduzido efeito citotóxico. Os ensaios de citotoxicidade geralmente representam testes preliminares e são divididos principalmente em ensaios metabólicos e de integridade de membrana.

Com base no levantamento da pesquisa, foram obtidos os seguintes resultados mostrados no gráfico abaixo dos trabalhos envolvendo a atividade metabólica em modelos celulares *in vitro* mais empregadas para análise da toxicidade de nanopartículas magnéticas (Figura 2). A grande maioria dos trabalhos envolveu avaliações da citotoxicidade das NPMs utilizando o ensaio do MTT (77,1%). Outros trabalhos utilizaram ROS (14,6%), Resazurina (4,2%), Vermelho Neutro (2,1%), MFT (1,0%) e Azul de Prússia (1,0%).

Figura 2. Representação das técnicas utilizadas nos artigos encontrados nas bases de dados Science Direct, PubMed e Web of Science.



Fonte: Os autores (2024).

• Ensaio do MTT

Os ensaios metabólicos são amplamente aplicados, em geral, com ênfase no metabolismo mitocondrial. Uma redução da atividade metabólica celular é geralmente

aceita como um indicador precoce de dano celular (RODRIGUES *et al.*, 2012). O ensaio de citotoxicidade mais comum é o teste quantitativo *in vitro* denominado de ensaio do MTT (brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difenil tetrazólio), desenvolvido por Mosmann em 1983. Este método baseia-se na capacidade da succinato desidrogenase, uma enzima do ciclo de Krebs, ativa em mitocôndrias de células vivas, em converter o sal tetrazólio (MTT), que é hidrossolúvel e de cor amarelada, em cristais de formazan, de coloração roxa. Esses cristais são solubilizados pelo dimetil sulfóxido (DMSO), permitindo o cálculo da absorbância por espectrofotometria.

Collier e Pritsos (2003) indicaram que os processos oxidativos, bem como outras cadeias mitocondriais enzimáticas de elétrons, possam ser responsáveis pela metabolização do MTT. Embora a redução do MTT seja geralmente atribuída à atividade da cadeia respiratória mitocondrial, ela também tem sido relacionada com as enzimas não mitocondriais, presentes no citoplasma ou em outros compartimentos citoplasmáticos (BERNAS; DOBRUCKI, 2002). A clivagem do MTT tem várias propriedades desejáveis para avaliar a sobrevivência e proliferação, pois este pode ser clivado por todos os seres vivos, em células metabolicamente ativas, mas não por células mortas. Além disso, a quantidade de formazan gerada é diretamente proporcional ao número de células vivas, utilizando uma população de células homogêneas (MOSMANN, 1983). Portanto, somente células vivas conseguem fazer essa conversão, indicando atividade mitocondrial e consequentemente, a viabilidade celular (COLLIER; PRITSOS, 2003). Assim, as vantagens deste ensaio colorimétrico que pode ser utilizado para avaliar a citotoxicidade, a proliferação ou a ativação celular, são a sua rapidez e precisão, e o fato de não utilizar radiação (MOSMANN, 1983). No entanto, os resultados *in vitro* do ensaio do MTT podem ser afetados pela grande área de superfície e a natureza química das NPMs. Portanto, a caracterização físico-química das NPMs é fundamental na análise nos estudos de toxicidade (PATIL *et al.*, 2015).

- **Ensaio do Vermelho Neutro**

O ensaio do vermelho neutro (VN) (2-amino-3-metil-7dimetil-amino-cloreto de fenazina) avalia a integridade da membrana lisossomal. Este ensaio de citotoxicidade é amplamente utilizado para aplicações biomédicas e ambientais. O princípio é a de que células vivas são capazes de capturar o corante, armazenando-o nos lisossomos (MONTEIRO-RIVIERE *et al.*, 2009).

O VN é um corante catiônico fraco que penetra nas membranas celulares pelo mecanismo de difusão passiva não iônica e concentra-se nos lisossomos (PATIL *et al.*, 2018). O corante liga-se à matriz lisossomal por interação eletrostática, a qual é então, extraída das células viáveis usando uma solução de etanol acidificada, e a absorbância do corante solubilizado é quantificada usando um espectrofotômetro (FAUTZ *et al.*, 1991). Portanto, os lisossomos em células não viáveis são capazes de reter o corante por períodos mais prolongados, enquanto uma desestabilização da membrana lisossômica resulta em extravasamento do VN ao citosol, reduzindo a quantidade de corante retida nas células (ZHAO *et al.*, 2011).

- **Ensaio de Resazurina (Alamar Azul)**

O ensaio de Alamar Azul (AB), também conhecido como ensaio de resazurina, é uma técnica usada para avaliar a viabilidade celular e a citotoxicidade em experimentos biológicos. Este ensaio é frequentemente utilizado para medir a resposta de células a diferentes condições de tratamento, como exposição a compostos químicos, fármacos ou nanopartículas. O ensaio é muito parecido com a metodologia empregada no MTT, porém, baseado na capacidade das células metabolicamente ativas de converter o corante azul não fluorescente, resazurina, em resorufina, um composto fluorescente. As células são tratadas conforme o protocolo experimental. Após o período de exposição, as células são lavadas para remover quaisquer partículas ou substâncias não internalizadas e, em seguida, é adicionada a resazurina.

No entanto as células metabolicamente ativas convertem a resazurina em resorufina, um composto fluorescente. Este processo tem a capacidade de mostrar ou indicar a viabilidade celular. A fluorescência é medida usando um leitor de placas. Um aumento na fluorescência indica maior viabilidade celular, enquanto uma diminuição pode sugerir citotoxicidade ou redução na atividade celular (PAGE; PAGE; NOEL, 1993).

Por fim, de modo geral, com base nos estudos obtidos das plataformas citadas, foram avaliadas as limitações dos métodos de ensaio e o MTT mostrou interferência com a conversão do corante em cristais de formazan quando testado com inibidores da glicólise, enquanto nenhuma interferência foi observada nos ensaios de captura de vermelho neutro (VN), redução de resazurina (RES) e sulforodamina B (SRB). Esta observação indica que os inibidores da glicólise podem distorcer os resultados do ensaio MTT, alterando a capacidade das células de metabolizar o corante MTT em formazan,

levando a uma avaliação imprecisa da viabilidade celular. Por outro lado, os ensaios de VN, RES e SRB não foram afetados pela presença de inibidores da glicólise. Isso pode ser atribuído a diferentes mecanismos de ação e metabólitos associados a esses ensaios.

Portanto, ao selecionar um ensaio para avaliar a viabilidade celular em experimentos que envolvem inibidores da glicólise, é importante considerar a susceptibilidade do ensaio à interferência dessa via metabólica específica (STOCKERT *et al.*, 2018; VAN TONDER; JOUBERT; CROMARTY, 2015).

Considerações Finais

Nanopartículas de óxido de ferro têm potencial em inúmeras aplicações biomédicas. No entanto, as formulações devem ser testadas para garantir a biocompatibilidade das NPMs e prever o mecanismo de ação em sistemas biológicos. Testes de citotoxicidade são considerados o perfil toxicológico amplamente investigados e ponto de partida para estudos com estes nanomateriais. Um amplo espectro de ensaios é utilizado atualmente em modelos celulares expostos às NPMs. O ensaio MTT se mostrou a técnica mais estudada nos artigos, porém, deve-se destacar que o mesmo pode apresentar limitações, das quais precisam ser consideradas quando o pesquisador executar seus testes com células.

A definição do melhor método de ensaio é crucial para avaliar os tipos de interação. A interferência do composto do teste pode alterar a interpretação, e deste modo, afetar os resultados. Assim, os métodos descritos devem ser escolhidos baseados nas características das NPMs e nas aplicações pretendidas. Portanto, quando se aborda a segurança dessas NPMs, os métodos de estudo devem ser reavaliados no estabelecimento de novas terapias e que possibilitem extrair todas as propriedades benéficas que esses nanomateriais possam oferecer para aplicações médicas.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES/Brasil pela bolsa concedida.

Referências

BARKALINA, N. et al. Nanotechnology in reproductive medicine: emerging applications of nanomaterials. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 10, n. 5, p. e921-e938, 2014.

BERNAS, T.; DOBRUCKI, J. Mitochondrial and nonmitochondrial reduction of MTT: interaction of MTT with TMRE, JC-1, and NAO mitochondrial fluorescent probes. **Cytometry**, v. 47, p. 236-42, 2002.

BROLLO, M. E. F. et al. Compact Ag@ Fe₃O₄ Core-shell Nanoparticles by Means of Single-step Thermal Decomposition Reaction. **Scientific Reports**, v. 4, 2014.

BUCAK, S.; SEZER, A. D.; YAVUZTÜRK, B. Magnetic nanoparticles: synthesis, surface modifications and application in drug delivery. **INTECH Open Access Publisher**, 2012.

COLLIER, A. C.; PRITSOS, C. A. The mitochondrial uncouple dicumarol disrupts the MTT assay. **Biochemistry & Pharmacy**, v. 66, n. 2, p. 281-287, 2003.

CONDE, J.; DORIA, G.; BAPTISTA, P. Noble metal nanoparticles applications in cancer. **Journal of Drug Delivery**, v. 2012, 751075, 2012.

CÓTICA, L. F. et al. Simple and facile approach to synthesize magnetite nanoparticles and assessment of their effects on blood cells. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 324, n. 4, p.559-563, 2012.

EISENBRAND, G. et al. Methods of in vitro toxicology. **Food and Chemical Toxicology**, v. 40, n. 2-3, p. 193-236, 2002.

EUROPEAN COMMISSION (EC). **Commission recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial**. Official Journal of the European Union (OJEU). 275/38-75/40. 2011. Disponível em: <https://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/policy/commission-encommendation-on-the-definition-of-nanomater-18102011_en.pdf>. Acesso jul. 2023.

FAKRUDDIN, M. D.; HOSSAIN, Z.; AFROZ, H. Prospects and applications of nanobiotechnology: a medical perspective. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 10, n. 31, 2012.

FAUTZ, R.; HUSEIN, B.; HECHENBERGER, C. Application of the neutral red assay (NR assay) to monolayer cultures of primary hepatocytes: rapid colorimetric viability determination for the unscheduled DNA synthesis test (UDS). **Mutation Research.**, v. 253, p. 173-179, 1991.

GAO, J.; XU, B. Applications of nanomaterials inside cells. **Nano Today**, v. 4, n. 1, p. 37-51, 2009.

GUGLIELMO, C. D. et al. Embryotoxicity of cobalt ferrite and gold nanoparticles: A first in vitro approach. **Reproductive Toxicology**, v. 30, p. 271-276, 2010.

GUO, T. et al. The recent advances of magnetic nanoparticles in medicine. **Journal of Nanomaterials**, v. 2018, 2018.

HUANG, G. et al. Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles: Amplifying ROS Stress to Improve Anticancer Drug Efficacy. **Theranostics**, v. 3, p. 116-126, 2013.

KRALJ, S.; DROFENIK, M.; MAKOVEC, D. Controlled surface functionalization of silica-coated magnetic nanoparticles with terminal amino and carboxyl groups. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 13, n. 7, p. 2829-2841, 2011.

LEE, A. V.; OESTERREICH, S.; DAVIDSON, N. E. MCF-7 cells - Changing the course of breast cancer research and care for 45 years. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 107, n. 7, 2015.

LEE, D. et al. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging and theragnosis. **The Royal Society of Chemistry**, v.41, p. 2656-2672, 2012.

LI, G. et al. Rapamycin loaded Fe₃O₄/carboxymethylchitosan nanoparticles as tumor-targeted drug delivery system: Synthesis and in vitro characterization. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 128, p. 379-388, 2016.

KAN-DAPAAH, K.; RAHBAR, N.; SOBOYEJO, W. Implantable magnetic nanocomposites for the localized treatment of breast cancer. **Journal of Applied Physics**, v.116, 2014.

KUDR, J. et al. Magnetic nanoparticles: From design and synthesis to real world applications. **Nanomaterials**, v. 7, n. 9, p. 243, 2017.

LONG, N. V. et al. Biomedical applications of advanced multifunctional magnetic nanoparticles. **Journal of nanoscience and nanotechnology**, v. 15, n. 12, p. 10091-107, 2015.

MONTEIRO-RIVIERE, N. A.; INMAN, A. O.; ZHANG, L. W. Limitations and relative utility of screening assays to assess engineered nanoparticle toxicity in a human cell line. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 234, n. 2, p. 222-235. 2009.

MOSMANN, T. Rapid Colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

NOQTA, O. A. et al. Recent Advances in Iron Oxide Nanoparticles (IONPs): Synthesis and Surface Modification for Biomedical Applications. **Journal of Superconductivity and Novel Magnetism**, v. 32, p. 779-795, 2019.

PAGE, B.; PAGE, M.; NOEL, C. A new fluorometric assay for cytotoxicity measurements in-vitro. **International Journal of Oncology**, v. 3, n. 3, p. 473-476, 1993.

PATIL, R. M. et al. Comprehensive cytotoxicity studies of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. **Biochemistry and Biophysics Reports**, v. 13, p. 63-72, 2018.

PATIL, U. S. et al. In Vitro/In Vivo Toxicity Evaluation and Quantification of Iron Oxide Nanoparticles. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 10, p. 24417-50, 2015.

REVIA, R. A.; ZHANG, M. Magnetite nanoparticles for cancer diagnosis, treatment, and treatment monitoring: recent advances. **Mater Today (Kidlington)**, v. 19, n. 3, p. 157-168, 2016.

RODRIGUES, S. et al. Biocompatibility of Chitosan Carriers with Application in Drug Delivery. **Journal of Functional Biomaterials.**, v. 3, n. 3, p. 615-41, 2012.

SHAMING, D.; REMITA, H. Nanotechnology: from the ancient time to nowadays. **Foundations of Chemistry**, v. 17, n. 3, p. 187-205, 2015.

SOENEN, S. J., DE CUYPER, M. Assessing iron oxide nanoparticle toxicity in vitro: current status and future prospects. **Nanomedicine**, v. 5, n. 8, p. 1261-1275, 2010.

STOCKERT, J. C. et al. Tetrazolium salts and formazan products in Cell Biology: Viability assessment, fluorescence imaging, and labeling perspectives. **Acta Histochemica**, v. 120, n. 3, p. 159-167, 2018.

TOMBÁ CZ, E. et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: Recent trends in design and synthesis of magnetoresponsive nanosystems. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 468, n. 3, p. 442-453. 2015.

VALDIGLESIAS, V. et al. Are iron oxide nanoparticles safe? Current knowledge and future perspectives. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 38, p. 53-63, 2016.

VAN TONDER, A.; JOUBERT, A. M.; CROMARTY, A. D. Limitations of the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) assay when compared to three commonly used cell enumeration assays. **BMC Research Notes**, v. 8, n. 1, p. 47, 2015.

WEBSTER, C. A. et al. An early developmental vertebrate model for nanomaterial safety: bridging cell-based and mammalian toxicity assesment. **Nanomedicine (Lond.)**, v. 6, p. 643-656, 2016.

ZHAO, Z. et al. Magnetite nanoparticles as smart carreira to manipulasse the cytotoxicity of anticancer drugs: magnetic control and pH-responsive release. **Journal of Materials Chemistry**, v. 22, p. 15717-15725, 2012.

CAPÍTULO 9

A IMPORTÂNCIA DOS BETABLOQUEADORES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

THE IMPORTANCE OF BETA-BLOCKERS IN CONGESTIVE HEART FAILURE

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.09>

Submetido em: 29/05/2024

Revisado em: 09/06/2024

Publicado em: 11/06/2024

José Leandro Ribeiro de Souza

Faculdade Nova Esperança, Departamento de Farmácia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/5716079308205270>

Larissa Maria Ribeiro de Souza

Centro Universitário Estácio do Recife, Departamento de Farmácia, Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/1107844944857851>

Emerson José de Souza Silva

Faculdade Nova Esperança, Departamento de Enfermagem, João Pessoa-PB

<https://lattes.cnpq.br/4390132573211144>

Rafaela Figueiredo Fernandes Soares

Faculdade Nova Esperança, Departamento de Enfermagem, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/3227762220274284>

Claudia Cavalcante Dias

Faculdade Nova Esperança, Departamento de Enfermagem, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/6971297466430798>

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é uma patologia que acomete em média 20 milhões de indivíduos no planeta. No Brasil tal patologia afeta em média 2 milhões de pessoas. O objetivo desta pesquisa é descrever a importância dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca congestiva, informando os principais medicamentos da classe que comprovam a eficácia frente a IC. A pesquisa foi realizada através de uma revisão de literatura exploratória de trabalhos publicados nos últimos anos – com intervalo de 2021 até 2024, podendo ser escolhidos estudos científicos anteriores dependendo da importância do conteúdo e da quantidade de trabalhos encontrados equivalentes ao tema. Os betabloqueadores são uma classe de medicamentos fortemente utilizada no combate dessa patologia: eles diminuem o débito cardíaco, reduzem a taxa de batimento cardíaco, diminuem a pressão arterial sistêmica e trazem cardioproteção. Está presente revisão bibliográfica demonstrou que os betabloqueadores são umas das principais classes farmacológicas no combate a insuficiência cardíaca congestiva. Em especial o Caverdilol, Metoprolol, Bisoprolol e landiolol. Eles fizeram com que a qualidade de vida dos portadores da doença fosse bastante melhorada. Além disso, eles reduziram os índices de reinternação hospitalar, trouxeram cardioproteção ao miocárdio e diminuíram os graus de mortalidade.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Betabloqueadores. Ejeção ventricular.

Abstract

Heart failure (HF) is a pathology that affects an average of 20 million individuals on the planet. In Brazil, this pathology affects an average of 2 million people. The objective of this research is to describe the importance of beta-blockers in congestive heart failure, informing the main drugs of the class that prove their efficacy against HF. The research was carried out through an exploratory literature review of works published in recent years – with an interval from 2021 to 2024, and previous scientific studies may be chosen depending on the importance of the content and the number of works found equivalent to the theme. Beta-blockers are a class of drugs widely used to combat this pathology: they decrease cardiac output, reduce the rate of heart rate, decrease systemic blood pressure, and provide cardioprotection. This literature review demonstrated that beta-blockers are one of the main pharmacological classes in the fight against congestive heart failure. Especially Caverdilol, Metoprolol, Bisoprolol and landiolol. They have greatly improved the quality of life of those with the disease. In addition, they reduced hospital readmission rates, brought cardioprotection to the myocardium, and decreased mortality rates.

Keywords: Heart Failure. Beta-blockers. Ventricular ejection.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma patologia que acomete em média 20 milhões de indivíduos no planeta (Miró *et al.*, 2016). No Brasil tal patologia afeta em média 2 milhões de pessoas (Khalil *et al.*, 2017). Diante disso, a IC acaba sendo o principal motivo para a internação de pacientes idosos (Dabrowskid *et al.*, 2020). A IC, está caracterizada como uma disfunção de origem permanente e gradual (Ganapathi *et al.*, 2020). De acordo com suas características fisiopatológicas, o coração não consegue expelir o sangue em quantidade necessária para o organismo (Grewal *et al.*, 2021). Tal acontecimento faz com que o suprimento de sangue fique deficiente em todo o organismo, causando falta de nutrientes para suprir as necessidades fisiológicas (López-Vilella *et al.*, 2022). Isso faz

com que o coração precise efetuar sua função com pressões elevadas, podendo levando a uma parada cardíaca (Shiga *et al.*, 2022).

Os indivíduos acometidos com IC mesmo que no início da doença não apresentem sintomas, na medida em que a enfermidade progride os sinais logo começam a aparecer mesmo com o portador em estado de descanso (Palin *et al.*, 2022). De maneira que o distúrbio avança, o músculo cardíaco vai perdendo sua capacidade funcional (Ditali *et al.*, 2022). Em determinado momento, não é detectado nenhum sintoma por causa da estratégia de adaptação que o coração realiza para manter a sua função em estado de normalidade fisiológica (Ditali *et al.*, 2022). Essa estratégia faz com que o ventrículo esquerdo seja alterado morfológicamente causando hipertrofia (Palin *et al.*, 2022). Na tentativa de suportar o desenvolvimento patológico, o avanço da morbidade vai se instalando cronologicamente (Shiga *et al.*, 2022).

O diagnóstico da IC é comprovado através do ecocardiograma transtorácico que é o principal meio de examinar o quadro clínico do paciente, além de determinar a classificação da morbidade (López-Vilella *et al.*, 2022). Podemos classificar a IC de acordo com a capacidade de sangue que é expelida do ventrículo esquerdo (Grewal *et al.*, 2021). Diante disso, descrevemos a IC como fração de ejeção reduzida quando o volume de sangue ejetado é menor que 50% da quantidade total e a IC como fração de ejeção preservada quando o volume de sangue expelido é maior que 50% (Ganapathi *et al.*, 2020). Essas duas classificações são diferentes em relação a origem e as doenças de base interligadas e também a estratégia terapêutica (Dabrowski *et al.*, 2020).

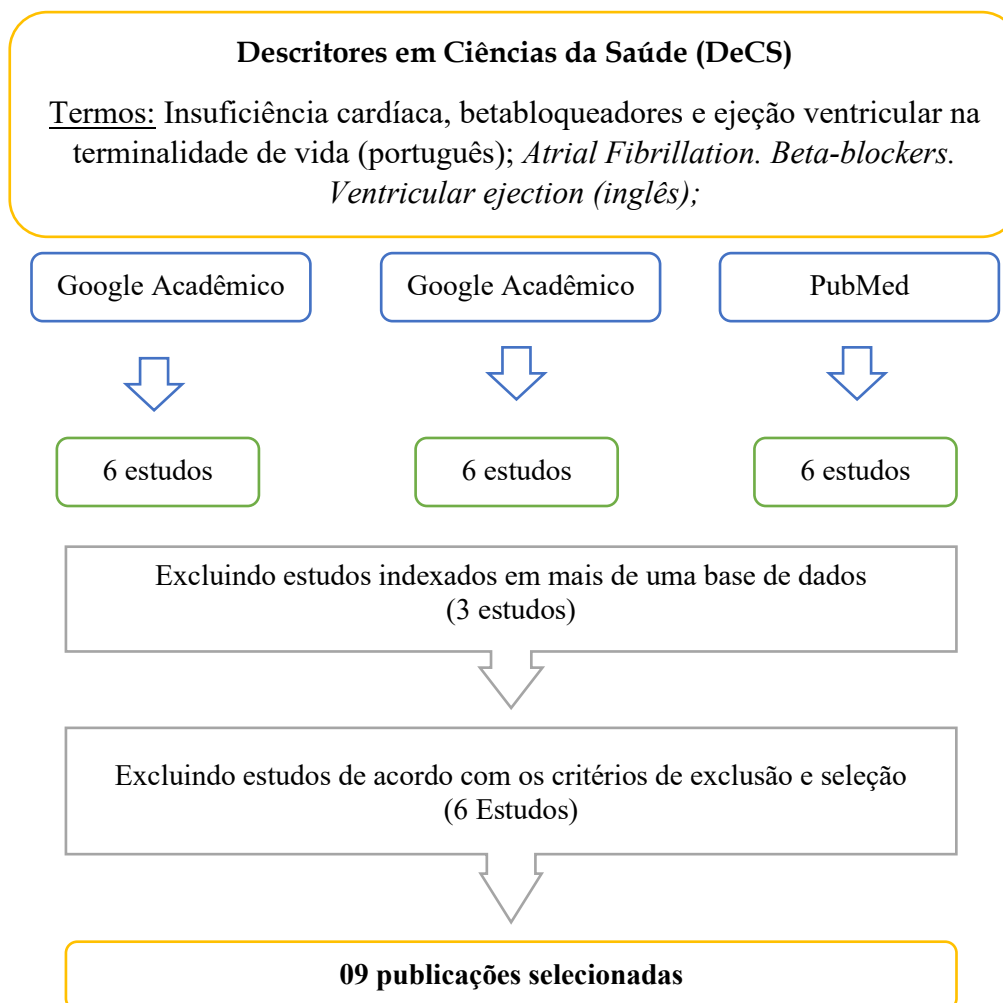
A finalidade do tratamento farmacológico na IC é diminuir a sobrecarga cardiovascular, melhorar o perfil hemodinâmico, reduzir a mortalidade, a hospitalização e melhorar a qualidade de vida do paciente (Khalil *et al.*, 2017). Fazem parte da composição terapêutica: Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA II), betabloqueadores, bloqueadores dos receptores mineralocorticoides (ARM), vasodilatadores, diuréticos, digitálicos e inibidores de neprililina (Miró *et al.*, 2016). A garantia da adesão medicamentosa e da dose terapêutica fará com que os medicamentos consigam atingir sua finalidade terapêutica, reduzindo a hospitalização, a mortalidade e melhorando a qualidade de vida (Miró *et al.*, 2016). É importante enfatizar que mesmo os pacientes assintomáticos devem realizar o tratamento medicamentoso (Dabrowski *et al.*, 2020).

Diante disso, o objetivo desta pesquisa é descrever a importância dos betabloqueadores na insuficiência cardíaca congestiva, informando os principais medicamentos da classe que comprovam a eficácia frente a IC.

Metodologia

A pesquisa foi realizada através de uma revisão de literatura integrativa de trabalhos publicados nos últimos anos – com intervalo de 2021 até 2024, podendo ser escolhidos estudos científicos anteriores dependendo da importância do conteúdo e da quantidade de trabalhos encontrados equivalentes ao tema. Foram pesquisados 15 artigos científicos. A pesquisa dos materiais de auxílio do estudo foi feita na base de dados online do Google Acadêmico (Scholar Google), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), e PubMed (U.S National Library of Medicine and National Institutes of Health). As palavras utilizadas foram: Insuficiência cardíaca, betabloqueadores e ejeção ventricular. Foram excluídas as bibliografias que não estavam alinhadas com o tema central da pesquisa e que foram publicadas antes do ano de 2016.

Figura 01 – Fluxograma dos estudos escolhidos:



Resultados e Discussão

Na elaboração desta pesquisa bibliográfica foram sintetizados, após o processo de análise, os seguintes estudos:

Tabela 01 – Síntese de classificação dos estudos:

Autores / Ano	Título	Portadores IC / Local	Tipo de Estudo	Base de Dados
Miró <i>et al.</i> , 2016	BETAWIN-AHF study: effect of betablocker withdrawal during acute decompensation in patients with chronic heart failure	1.990 Espanha	Retrospectivo longitudinal	BVS
Khalil <i>et al.</i> , 2017	Non-withdrawal of beta blockers in acute decompensated chronic and de novo heart failure with reduced ejection fraction in a prospective multicenter study of patients with acute heart failure in the Middle East	5.005 Golfo do Oriente Médio	Prospectivo Multicêntrico Observacional	BVS
Dabrowski <i>et al.</i> , 2020	Successful Combination of Landiolol and Levosimendan in Patients with Decompensated Heart Failure	03 Polônia	Relato de Caso	BVS
Ganapathi <i>et al.</i> , 2020	Early and long-term outcomes of decompensated heart failure patients in a tertiary-care centre in India	1.502 Índia	Retrospectivo Longitudinal	BVS
Grewal <i>et al.</i> , 2021	Role of Guideline Directed Medical	1.655 Estados Unidos	Retrospectivo Longitudinal	PUBMED

	Therapy Doses and Optimization in Patients Hospitalized With Decompensated Systolic Heart Failure			
López-Vilella <i>et al.</i> , 2022	Changes in the Treatment of Decompensated Advanced Heart Failure During Hospitalization and at Discharge	252 Espanha	Ambispectivo Transversal Observacional	PUBMED
Shiga <i>et al.</i> , 2022	Benefits and safety of landiolol for rapid rate control in patients with atrial tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure	102 Japão	Revisão Sistemática	PUBMED
Palin <i>et al.</i> , 2022	Reduction of heart failure guideline-directed medication during hospitalization: prevalence, risk factors, and outcomes	711 Inglaterra	Prospectivo Multicêntrico Observacional Coorte	GOOGLE ACADÊMICO
Ditali <i>et al.</i> , 2022	Effect of landiolol in patients with tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure (ADHF): a case series	05 Itália	Relato de Caso	GOOGLE ACADÊMICO

Tabela 02 – Conclusão clínica de cada estudo:

Autores / Ano	Conclusão Clínica
Miró <i>et al.</i> , 2016	Os pacientes com insuficiência cardíaca que utilizaram os betabloqueadores caverdilol ou bisoprolol em comparação com os que não utilizaram betabloqueadores tiveram uma elevada redução na mortalidade.
Khalil <i>et al.</i> , 2017	Os indivíduos com IC que não deixaram de usar durante a internação os betabloqueadores carvedilol, bisoprolol, metoprolol e atenolol obtiveram menores complicações durante a internação hospitalar.
Dabrowski <i>et al.</i> , 2020	Portadores de IC com fração de ejeção reduzida que utilizaram o betabloqueador landiolol com levosimendana na UTI, tiveram aumento no volume de ejeção do ventrículo esquerdo e melhora da função cardíaca.
Ganapathi <i>et al.</i> , 2020	Estudo entre 1.502 pacientes com IC que ao utilizarem betabloqueador na primeira internação após valvopatias, obtiveram menor risco de mortalidade e maior cardioproteção.
Grewal <i>et al.</i> , 2021	A análise identificou que pacientes que utilizaram caverdilol, metoprolol ou bisoprolol durante o tratamento com IC conseguiram ter maior qualidade de vida após a alta hospitalar.
López-Vilella <i>et al.</i> , 2022	O estudo buscou avaliar a segurança dos betabloqueadores em pessoas acometidas com IC e congestão sistêmica e pulmonar. Ficou observado que os betabloqueadores garantiram segurança em pessoas com pressão sistólica igual ou maior que 90mmHg.
Shiga <i>et al.</i> , 2022	Pacientes que utilizaram o landiolol intravenoso tiveram a frequência cardíaca reduzida sem diminuir a pressão arterial. Não apresentaram efeitos adversos alarmantes e melhoraram a hemodinâmica dos indivíduos.
Palin <i>et al.</i> , 2022	Neste estudo os portadores de IC que utilizavam betabloqueadores antes da internação hospitalar receberam alta mais rapidamente em relação aos que não utilizavam.

Ditali <i>et al.</i> , 2022	Pessoas acometidas com IC com tendência a choque cardiogênico que utilizam landiolol intravenoso em conjunto com milrinona na UTI tiveram melhor resposta ao tratamento sem prejuízo na função cardiovascular.

A IC congestiva é uma doença que acomete pessoas em todo lugar no mundo, ela faz com que o portador tenha sua qualidade de vida prejudicada e pode gerar altos índices de reinternações em pouco espaço de tempo. Diante disso, uma das possibilidades como estratégia terapêutica são os medicamentos. Eles fazem com que o paciente tenha melhor qualidade de vida, diminua sua hospitalização e reduza sua mortalidade.

Os betabloqueadores são uma classe de medicamentos fortemente utilizada no combate dessa patologia: eles diminuem o débito cardíaco, reduzem a taxa de batimento cardíaco, diminuem a pressão arterial sistêmica e trazem cardioproteção. Os fármacos observados foram: landiolol, caverdilol, metoprolol, bisoprolol e atenolol. Eles servem tanto para a IC com fração de ejeção reduzida quanto a IC com fração de ejeção preservada.

Além disso, eles também podem servir para a IC aguda, quanto para a IC crônica. Ao analisar o principal motivo que faz com que o coração entre em falência diz a respeito da eletrofisiologia do miocárdio atrelado ao índice de batimentos cardíacos por minuto (bpm) e a o débito cardíaco aumentado. Os betabloqueadores diminuem tanto os bpm, quanto o débito cardíaco tornando-os como uma das principais classes utilizadas.

Nos trabalhos sintetizados nas tabelas acima, a via de administração principal utilizada foi a via oral (VO) e nos pacientes em estado crítico, em unidade de terapia intensiva (UTI) foi a via endovenosa. No estudo de Miró e colaboradores, 2016 ficou evidenciado a redução da mortalidade dos betabloqueadores caverdilol e bisoprolol frente a IC.

Na pesquisa de Khalil e colaboradores, 2017 foi observado que os pacientes hospitalizados que não interromperam o tratamento com betabloqueadores obtiveram menores complicações durante a internação hospitalar. Em relação a todos os estudos verificados não foram detectadas reações adversas graves, que prejudicassem o tratamento e a adesão dos pacientes.

Dabrowski e colaboradores, 2020 demonstraram que portadores de IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida que utilizavam betabloqueadores conseguiram ter uma resposta melhor da função cardíaca. Ganapathi e colaboradores, 2020

comprovaram que acometidos com valvopatias ao utilizarem betabloqueadores tiveram redução na mortalidade e elevado efeito cardioprotetor.

Grewal e colaboradores, 2021 identificaram que acometidos com IC em uso de betabloqueadores conseguiram ter uma maior qualidade de vida. Em relação a IC e congestão sistêmica e pulmonar López-Vilella e colaboradores, 2022 comprovaram que os betabloqueadores são seguros em pacientes com pressão sistólicas acima de 90 mmHg. Palin e colaboradores 2022 analisaram e descreveram que portadores de IC que já utilizaram betabloqueadores, tiveram uma alta hospitalar mais rápida com melhores respostas terapêuticas.

Considerações Finais

A presente revisão bibliográfica demonstrou que os betabloqueadores são umas das principais classes farmacológicas no combate a insuficiência cardíaca congestiva. Em especial o Caverdilol, Metoprolol, Bisoprolol e landiolol. Eles fizeram com que a qualidade de vida dos portadores da doença fosse bastante melhorada. Além disso, eles reduziram os índices de reinternação hospitalar, trouxeram cardioproteção ao miocárdio e diminuíram os graus de mortalidade. Em pacientes críticos que necessitam de cuidados intensivos em UTI o landiolol endovenoso demonstrou ser eficaz no combate a IC sem causar reações adversas graves, trazendo segurança ao paciente que utilizou. Vimos também, que os betabloqueadores analisados, foram eficazes tanto na insuficiência cardíaca aguda como na insuficiência cardíaca crônica; tanto com fração de ejeção reduzida como fração de ejeção preservada.

Referências

- Dabrowski, W., Siwicka-Gieroba, D., Piasek, E., Schlegel, T. T., & Jaroszynski, A. Successful Combination of Landiolol and Levosimendan in Patients with Decompensated Heart Failure. **International heart journal**, v. 61, p. 384-389, 2020.
- Ditali, V., Garatti, L., Morici, N., Villanova, L., Colombo, C., Oliva, F., & Sacco, A. Effect of landiolol in patients with tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure (ADHF): a case series. **ESC heart failure**, v. 9, p.766–770, 2022.
- Ganapathi, S., Jeemon, P., Krishnasankar, R., Kochumoni, R., Vineeth, P., Mohanan Nair, K. K., Valaparambil, A. K., & Harikrishnan, S. Early and long-term outcomes of decompensated heart failure patients in a tertiary-care centre in India. **ESC heart failure**, v.7, p.467–473, 2020.

Grewal, D., Partow-Navid, R., Garcia, D., Coney, J., Fraser, G., Stoletniy, L., Sakr, A., Parwani, P., & Abramov, D. Role of guideline directed medical therapy doses and optimization in patients hospitalized with decompensated systolic heart failure. **The American journal of cardiology**, v.151, p. 64–69, 2021.

Khalil, A. C., Sulaiman, K., Mahfoud, Z., Singh, R., Asaad, N., AlHabib, K. F., Alsheikh-Ali, A., Al-Jarallah, M., Bulbanat, B., AlMahmeed, W., Ridha, M., Bazargani, N., Amin, H., Al-Motarreb, A., Faleh, H. A., Elasfar, A., Panduranga, P., Suwaidi, J. A., & GULF-CARE group. Non-withdrawal of beta blockers in acute decompensated chronic and de novo heart failure with reduced ejection fraction in a prospective multicentre study of patients with acute heart failure in the Middle East. **BMJ open**, v.7, p. 14-17, 2017.

López-Vilella, R., Laymito Quispe, R. D. P., Donoso-Trenado, V., Sánchez-Lázaro, I., Martínez Dolz, L., & Almenar Bonet, L. Changes in the Treatment of Decompensated Advanced Heart Failure During Hospitalization and at Discharge. **Transplantation proceedings**, v.54, p. 2497–2499, 2022.

Miró, Ò., Müller, C., Martín-Sánchez, F. J., Bueno, H., Mebazaa, A., Herrero, P., Jacob, J., Gil, V., Escoda, R., Llorens, P., & ICA-SEMES Research Group. BETAWIN-AHF study: effect of beta-blocker withdrawal during acute decompensation in patients with chronic heart failure. **Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society**, v.105, p. 1021–1029, 2016.

Palin, V., Drozd, M., Garland, E., Malik, A., Straw, S., McGinlay, M., Simms, A., Gatenby, V. K., Sengupta, A., Levelt, E., Witte, K. K., Kearney, M. T., & Cubbon, R. M. Reduction of heart failure guideline-directed medication during hospitalization: prevalence, risk factors, and outcomes. **ESC heart failure**, v.9, p. 3298–3307, 2022.

Shiga T. Benefits and safety of landiolol for rapid rate control in patients with atrial tachyarrhythmias and acute decompensated heart failure. **European heart journal supplements: journal of the European Society of Cardiology**, v.24, p. 11–21, 2022.

CAPÍTULO 10

UTILIZAÇÃO DO PROPILENOGLICOL NA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS E FÁRMACOS: UMA REVISÃO DOS ASPECTOS TOXICOLÓGICOS

USE OF PROPYLENE GLYCOL IN THE FOOD AND DRUG INDUSTRY: A REVIEW OF TOXICOLOGICAL ASPECTS

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.10>

Submetido em: 13/01/2025

Revisado em: 16/01/2025

Publicado em: 17/01/2025

Veridiana de Almeida Flores de Oliveira

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Ciências de Alimentos,
Maringá- PR

<https://orcid.org/0009-0000-1933-4682>

Amanda Tatiane Correa Pereira

Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Departamento de Tecnologia de
Alimentos, Londrina-PR

<https://orcid.org/0009-0003-3001-1798>

Larissa Pelisson Trento

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Farmácia- Maringá-PR

<https://lattes.cnpq.br/6393491498562184>

Amábile Mariano Marques

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Engenharia de Alimentos,
Maringá-PR

<https://orcid.org/0009-0003-9774-4662>

Natalia Santos Pretes

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Ciências de Alimentos,
Maringá- PR

<http://lattes.cnpq.br/6599004211370298>

Pablo Ricardo Sanches de Oliveira

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Ciências de Alimentos,

Maringá- PR

<https://orcid.org/0000-0002-2380-3506>

Rita de Cássia Dutra

Centro Universitário Ingá- Uningá, Departamento de Farmácia, Maringá -PR

<http://lattes.cnpq.br/1963223605870220>

Sarah de Oliveira Vicente

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Bioquímica de Alimentos,

Maringá- PR

<https://orcid.org/0009-0006-9322-4901>

Caroline Crivelaro de Oliveira

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Ciência de Alimentos,

Maringá- PR

<https://orcid.org/0009-0000-0826-2310>

Larissa Rodrigues da Silva

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Medicina, Recife-PE

<https://orcid.org/0009-0004-4868-1877>

Resumo

O propilenoglicol (PG) é um composto amplamente utilizado em diversas indústrias, incluindo alimentos, medicamentos e cosméticos, devido às suas propriedades de solvente e estabilizante. Ele é reconhecido como seguro para uso nessas áreas, embora ainda existam poucos dados disponíveis sobre os níveis específicos de exposição que poderiam representar riscos de toxicidade para os seres humanos. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre a toxicidade do PG, buscando identificar dados relevantes que possam ajudar a compreender melhor os efeitos adversos associados ao seu uso e as condições em que esses riscos podem ocorrer. A análise inclui uma avaliação dos diferentes tipos de exposição ao PG, seus processos de absorção e metabolismo no organismo.

Palavras-Chave: exposição crônica, riscos à saúde, regulação de aditivo

Abstract

Propylene glycol (PG) is a compound widely used in various industries, including food, pharmaceuticals, and cosmetics, due to its properties as a solvent and stabilizer. It is recognized as safe for use in these areas, although there is still limited data available on the specific exposure levels that could pose toxicity risks to humans. The aim of this work is to conduct a literature review on the toxicity of PG, seeking to identify relevant data that can help better understand the adverse effects associated with its use and the conditions under which these risks may occur. The analysis includes an assessment of the different types of exposure to propylene glycol, its absorption and metabolism processes in the body.

Keywords: chronic exposure, health risks, additive regulation.

Introdução

O propilenoglicol (PG), ou 1,2-propanodiol, é um composto amplamente utilizado em diversas indústrias devido às suas propriedades como solvente, emulsificante, umectante e conservante. Na indústria alimentícia, ele é utilizado como veículo para aromas artificiais, corantes e outros aditivos, além de ajudar a preservar a textura e a umidade de alimentos processados.

Já no setor farmacêutico, o PG é um componente essencial em formulações intravenosas, medicamentos tópicos e orais, sendo especialmente útil na solubilização de compostos hidrofóbicos (Peterson *et al.*, 2021). Também é amplamente empregado como excipiente em cosméticos e produtos farmacêuticos devido às suas propriedades emulsificantes e estabilizantes (Abd Alameer, 2018). O (PG), um álcool diol de baixo peso molecular, é um solvente amplamente utilizado em fluidos de degelo, tintas, revestimentos e detergentes líquidos (NTP, 2004; Agência Europeia de Medicamentos, 2017).

É reconhecido como seguro pela Food and Drug Administration (FDA, 2017) para uso em produtos alimentícios, tabaco, medicamentos, formulações farmacêuticas e cosméticos. Além disso, possui uma ampla variedade de aplicações práticas, incluindo degeladores, líquidos de refrigeração, anticongelantes, fluidos para transferência de calor e hidráulicos, plastificantes e outras utilizações, como cortinas de fumaça e simuladores de fumaça (ATSDR, 2008).

Embora o PG seja considerado seguro pela maioria das regulamentações, incluindo a FDA (Food and Drug Administration), estudos recentes demonstram que seu uso em altas doses ou por períodos prolongados pode acarretar efeitos adversos. Toxicidade renal e metabólica foram observadas em modelos experimentais e humanos, incluindo acidose láctica grave e insuficiência renal em exposições crônicas ou em pacientes vulneráveis (Zhou *et al.*, 2021).

Para a população em geral, as principais formas de exposição ao PG incluem a ingestão e o contato cutâneo com produtos que contêm esse composto. Também é possível que o público em geral seja exposto a pequenas quantidades liberadas de carpetes recém-colocados com base de polivinil. Nos locais de trabalho, os funcionários são

expostos por contato dérmico e possivelmente inalação em tarefas que exigem aquecimento ou aplicação por spray de fluidos que contêm esse composto (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997). Diante disso, o objetivo dessa revisão narrativa é apresentar dados toxicológicos do propilenoglicol e estudos de relevância.

Metodologia

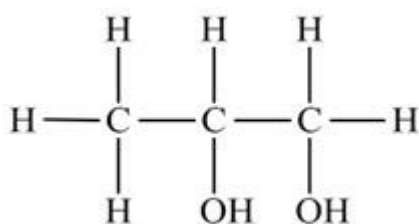
Essa revisão foi feita no formato de revisão narrativa envolve a análise crítica e a síntese de informações disponíveis na literatura, sem necessariamente seguir um método sistemático rigoroso como nas revisões sistemáticas.

Para a elaboração, utilizou-se uma abordagem qualitativa que incluiu a seleção de artigos científicos, capítulos de livros, relatórios técnicos e publicações confiáveis em bases de dados acadêmicas. As bases de dados pesquisadas foram, PubMed, Scopus e Web of Science, ScienceDirect: Oferece uma ampla gama de estudos sobre aplicações químicas e farmacêuticas. ATSDR e FDA: Fontes específicas para regulamentações, relatórios técnicos e informações sobre segurança de substâncias químicas.

Resultados e Discussão

• Propilenoglicol

O propilenoglicol apresenta-se como um líquido transparente, incolor e viscoso, com uma leve doçura perceptível em seu sabor. Quimicamente, sua estrutura é representada pela fórmula $\text{CH}_3\text{CH}[\text{OH}]\text{CH}_2\text{OH}$ (ATSDR, 2020).



Fonte: ATSDR, 2020).

O PG é amplamente considerado seguro pela Food and Drug Administration (FDA) (FDA 2017) para uso em alimentos, produtos de tabaco, medicamentos e cosméticos. Além disso, possui uma ampla gama de aplicações práticas (ATSDR 2008), como em agentes degelantes, fluidos de refrigeração, anticongelantes, sistemas de transferência de calor, fluidos hidráulicos, plastificantes e outros usos, incluindo geradores de fumaça e simuladores de neblina.

De acordo com a Anvisa (2022) PG está classificado como aditivo alimentar autorizado como (INS 1520) para alguns alimentos.

Toxicologia do Propilenoglicol

- **Fontes de exposição**

A maioria dos casos de toxicidade associados ao propilenoglicol ocorreu devido ao seu uso como diluente na administração intravenosa de benzodiazepínicos (Kraut; Kurtz, 2008). De acordo com o ATSDR (1997), o propilenoglicol também é conhecido pelos seguintes nomes: 1,2-propanodiol, 1,2-dihidroxiopropano, metilglicol e trimetilglicol.

Em geral, a exposição ao PG acontece principalmente através da ingestão de alimentos e remédios, bem como pelo contato da pele com cosméticos ou medicamentos tópicos. Ele é empregado como um solvente em cosméticos e medicamentos, estando presente em várias formulações, incluindo as orais, injetáveis e tópicas. Também desempenha um papel diluente em diversos fármacos administrados por via intravenosa ou oral, como fenitoína, diazepam e lorazepam. No Japão, o consumo médio diário, utilizado como estabilizante de aditivos alimentares, foi calculado em 43 mg por indivíduo em 1982 (Louekari *et al.*, 1990).

Crianças de instituições públicas de ensino e o público em geral que assistem a demonstrações de combate a incêndios que utilizam para simular condições de incêndio são expostos a quantidades mínimas desse composto (Rossol, 1993).

É encontrado principalmente em sobremesas de produtos lácteos, frutas, emulsões com baixo teor de gordura, sobremesas à base de cereais, molhos emulsionados e concentrados de refrigerantes. É permitido um limite máximo de 10 000 mg/kg para o E405 (alginato de propan-1,2-diol) em licor emulsionado e 30 000 mg/kg para o E477 (ésteres de propan-1,2-) (Wood *et al.*, 2004).

A inalação ou vapores de qualquer um dos compostos, pode atingir o sangue. Ele também pode ser introduzido na corrente sanguínea por meio da pele se você o tocar diretamente sem lavá-lo. Se consumir alimentos que contêm pode ser absorvido pelo sangue (ATSDR, 2020).

Funcionários de indústrias que produzem ou utilizam produtos com altas concentrações de PG (como anticongelante, refrigerantes, fluidos de degelo, fluidos de freio, solventes) podem estar sujeitos a concentrações desses compostos mais elevadas do que a população em geral, especialmente em procedimentos que envolvem

aquecimento ou pulverização desses materiais. Artistas e funcionários de produções teatrais que utilizam névoa ou fumaça com PG para efeitos especiais provavelmente estarão expostos a níveis mais elevados desse composto do que a população em geral (Rossol 1993).

É comumente empregado em algumas preparações de medicamentos cosméticos e orais, além de ser um aditivo GRAS em alimentos, conforme definido pela FDA (1982). Ele atua como agente emulsificante e plastificante, umectante, surfactante e solvente. O propilenoglicol pode ser incorporado aos alimentos em diferentes concentrações, variando conforme o tipo de alimento (EPA, 1979). Ele pode migrar de materiais de embalagem, como filmes de celulose, para os alimentos durante o armazenamento. Essa migração já foi demonstrada em diferentes matrizes alimentares, incluindo produtos de confeitaria e itens processados, com concentrações que podem variar, conforme o tipo de alimento e o tempo de armazenamento (Castle *et al.*, 1988a).

Casos clínicos indicam que o uso contínuo de medicamentos que contêm PG pode levar a efeitos sistêmicos severos, incluindo disfunções metabólicas e neurológicas (Ahmed *et al.*, 2021). Ademais, o PG é conhecido por provocar dermatite de contato em pessoas sensíveis, sobretudo por sua utilização em produtos tópicos e cosméticos. Estudos recentes sugerem que, apesar de serem raras, as reações cutâneas podem ocorrer em grupos predispostos (Jacob *et al.*, 2018). No ambiente de trabalho ou em exposições ambientais e na forma de aerossol tem sido relacionado a irritações oculares e respiratórias, conforme evidenciado em pesquisas de exposição controlada (Dalton *et al.*, 2018).

Os fluxos de resíduos gerados na produção de PG são os principais causadores das emissões no ar, água e solo. O propilenoglicol tem potencial de contaminação ambiental quando utilizado como agente de degelo em pistas e aeronaves. Também é possível que seja lançado no meio ambiente através do descarte de produtos que o contêm. Não se espera que esteja presente em grande quantidade no ar. Poucas informações estão disponíveis sobre o que ocorre com o PG no ar. Provavelmente, as pequenas quantidades que podem ser lançadas no ar se decompõem rapidamente. Caso escape para o ar, o tempo para que metade do volume liberado se decomponha varia de 24 a 50 horas (ATDSR, 2020).

A exposição dietética média ao PG, conforme estimativa da EFSA (2018), varia de 0,1 mg/kg de peso corporal/dia (em bebês) a 11,6 mg/kg de peso corporal/dia (em crianças pequenas), com variação dependendo da faixa etária na população europeia

Recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, (2022), reforçou medidas de controle e fiscalização sobre o uso do propilenoglicol após a identificação de contaminação com monoetilenoglicol em lotes específicos. O monoetilenoglicol é uma substância altamente tóxica que pode causar lesões renais, hepáticas, intoxicação severa e até morte, destacando a gravidade do problema.

A Resolução RDC nº 655/2022, que orienta a rastreabilidade de produtos utilizados em alimentos e medicamentos, vem buscando manter rigorosos padrões para evitar contaminação de produtos (Anvisa, 2022). Incidentes envolvendo o propilenoglicol sublinham a necessidade de avanços nos processos de fiscalização e investigação para mitigar riscos e proteger a saúde pública e animal. A segurança no uso desse aditivo depende de um controle rigoroso em toda a cadeia de produção e distribuição, bem como de práticas industriais éticas e transparentes.

- **Excreção**

É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, alcançando concentrações plasmáticas máximas em humanos cerca de uma hora após a ingestão. No fígado, é metabolizado pela enzima álcool desidrogenase em ácido láctico, que é posteriormente convertido em ácido pirúvico. Esses metabólitos fazem parte do ciclo do ácido cítrico, sendo finalmente transformados em dióxido de carbono e água. Cerca de 45% da quantidade absorvida é excretada pelos rins, seja inalterada ou conjugada com glucuronídeo (ATDSR,2020). Em adultos com função hepática e renal normais, a meia-vida terminal varia entre 1,4 e 3,3 horas (Speth *et al.*, 1987). Em bebês, no entanto, a meia-vida média é consideravelmente maior, atingindo 19,3 horas (variando de 10,8 a 30,5 horas) devido à menor eficiência na eliminação renal (Lim *et al.*, 2014).

Como solvente em medicamentos intravenosos é a exposição humana mais provável de resultar em efeitos na saúde. É rapidamente absorvido, distribuindo-se rapidamente pelos tecidos em proporção à água do corpo, sendo eliminado do organismo através de uma combinação de depuração metabólica e excreção renal (K. McMartin, 2014).

De acordo com as atualizações recentes do CDC (2022), alguns dados da literatura foram localizados sobre a toxicidade associada ao PG. Pacientes em terapia intensiva podem apresentar toxicidade devido à administração intravenosa de medicamentos contendo doses excessivas ou rapidamente infundidas, conforme relatado em diversos estudos (Horinek *et al.*, 2009; Louis *et al.*, 1967; Neale *et al.*, 2005; Seay *et al.*, 1997;

Wilson *et al.*, 2000; Yorgin *et al.*, 1997; Zar *et al.*, 2007; Zosel *et al.*, 2010), ou pelo contato dérmico prolongado durante o tratamento de queimaduras (Peleg *et al.*, 1998). Contudo a atualização dessas informações são necessárias.

Além disso, alguns grupos apresentam maior risco de toxicidade por propilenoglicol, como pacientes com doença renal subjacente, indivíduos com sistemas enzimáticos de álcool desidrogenase menos eficazes ou comprometidos (incluindo crianças menores de 4 anos, gestantes, pacientes com doença hepática e aqueles tratados com dissulfiram ou metronidazol), pacientes com epilepsia e pacientes queimados submetidos a extensas aplicações dérmicas de PG (Lim *et al.*, 2014).

Considerações Finais

Dados atuais não foram registrados sobre intoxicação com PG bem como estudos em andamento não foram documentos nos últimos cinco anos até a finalização desse trabalho. Atualmente, não há registros documentados de exposição ao PG no Registro Nacional de Exposições (EUA) e essa substância ainda não foi incluída nos sub-registros específicos do sistema. No entanto, ela poderá ser considerada futuramente durante o processo de seleção química para criação de novos sub-registros. As informações acumuladas nesse registro são fundamentais para pesquisas epidemiológicas que avaliem possíveis efeitos adversos à saúde relacionados à exposição a essa substância (ATSDR, 2022). Levando em conta que a legislação brasileira se baseia nas normas internacionais para avaliação de um ingrediente a visibilidade de PG levaria ao desenvolvimento de mais estudos toxicológicos e de seus contaminantes, garantido a segurança na ingestão de produtos que contenham esse aditivo, bem como estudos sobre a exposição por outras vias.

Referências

ANVISA. Resolução RE nº 3.198, de 28 de setembro de 2022.

AGÊNCIA PARA SUBSTÂNCIAS TÓXICAS E REGISTRO DE DOENÇAS (ATSDR). What is propylene glycol? 2022. Disponível em: https://archive.cdc.gov/www_atsdr_cdc_gov/csem/ethylene-propylene-glycol/propylene_glycol.html

_____. *Propylene glycol: Toxicological profile*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.

AHMED, M., JAGADESH, S., ALHAJHUSAIN, M., & MUTNURI, S. (2021). Intoxication with Fireball Whiskey causing severe lactic acidosis. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 34, 521 - 522.
<https://doi.org/10.1080/08998280.2021.1906828>.

CASTLE, L.; CLOKE, H. R.; CREWS, C.; ET AL. The migration of propylene glycol, mono-, di-, and triethylene glycols from regenerated cellulose film into food. *Z Lebensm Unters Forsch*, v. 187, n. 5, p. 463-467, 1988a.

DALTON, P., SORETH, B., MAUTÉ, C., NOVALESKI, C., & BANTON, M. (2018). Lack of respiratory and ocular effects following acute propylene glycol exposure in healthy humans. *Inhalation Toxicology*, 30, 124 - 132.
<https://doi.org/10.1080/08958378.2018.1470207>.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Scientific opinion on the safety of propylene glycol as a food additive. *EFSA Journal*, v. 16, n. 11, p. 5435, 2018. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu>. Acesso em: 23 nov. 2024.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the use of propylene glycol as an excipient in medicinal products for human use. 2017. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu>. Acesso em: 23 nov. 2024.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the use of propylene glycol as an excipient in medicinal products for human use. 2017. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu>. Acesso em: 23 nov. 2024.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Scientific opinion on the safety of propylene glycol as a food additive. *EFSA Journal*, v. 16, n. 11, p. 5435, 2018. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu>. Acesso em: 23 nov. 2024.

EPA. 1979. Investigation of selected potential environmental contaminants: Ethylene glycol, propylene glycols and butylene glycols. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Toxic Substances.

EPA. 1982. Tolerances and exemptions from tolerances for pesticide chemicals in or on raw agricultural commodities. U.S. Environmental Protection Agency. Code of Federal Regulations. 40 CFR 180.142.

FDA. 1982. Generally recognized as safe. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. 21 CFR 184.1666.

FDA. 1973. Teratologic evaluation of compound FDA 71-56 (propylene glycol) in mice, rats, hamsters, and rabbits. PB-223 -822.

JACOB, S., SCHEMAN, A., & MCGOWAN, M. (2018). Propylene Glycol. *Dermatitis*, 29, 3-5. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000315>.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM (NTP). Report on carcinogens. Fourteenth Edition. 2004. Disponível em: <https://ntp.niehs.nih.gov>. Acesso em: 23 nov. 2024.

PETERSON, J.; STADLEN, R.; RADKE, J. Propylene glycol toxicity from compulsive corn starch ingestion. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2021

WOOD, ROGER; FOSTER, LUCY; DAMANT, ANDRÉ; CHAVE, PAULINA.
Analytical Methods for Food Additives. 1. ed. Cambridge: Woodhead Publishing, 2004.

ZHOU, Y.; ZHAO, X.; HU, W.; et al. Acute and subacute oral toxicity of propylene glycol enantiomers in mice and the underlying nephrotoxic mechanism. *Environmental Pollution*, 2021.

CAPÍTULO 11

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *Himatanthus suluuba*: UMA REVISÃO ETNOFARMACOLÓGICA E FITOQUÍMICA

THERAPEUTIC POTENTIAL OF *Himatanthus suluuba*: AN ETHNOPHARMACOLOGICAL AND PHYTOCHEMICAL REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.11>

Submetido em: 12/08/2025

Revisado em: 01/09/2025

Publicado em: 03/09/2025

Maria Eduarda Chelotti

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-Graduação em Ciências

Biológicas: Farmacologia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/2273522025506933>

Débora Luísa Filipetto Pulcinelli

Universidade Federal de Santa Maria, Curso de Farmácia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/7672415642403469>

Érica dos Santos da Silva

Universidade Federal de Santa Maria, Curso de Farmácia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/1677826631477430>

Jackeline de Miranda Schmidt

Universidade Federal de Santa Maria, Curso de Farmácia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/6278506698025703>

Gabriela Acunha Razzera

Universidade Federal de Santa Maria, Curso de Farmácia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/7312380567761561>

Ana Laura Kerkhoff Escher

Universidade Federal de Santa Maria, Curso de Enfermagem, Santa Maria– RS

<http://lattes.cnpq.br/5542267995861481>

Nathália Cardoso de Afonso Bonotto

Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-Graduação em Ciências

Biológicas: Farmacologia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/4055216682279933>

Bárbara Osmarin Turra

Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/3529685763828545>

Ivana Beatrice Mânica da Cruz

Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade, Manaus – AM

<http://lattes.cnpq.br/3426369324110716>

Fernanda Barbisan

Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Patologia, Santa Maria – RS

<http://lattes.cnpq.br/1428674947616182>

Resumo

Himatanthus sucuuba, planta nativa da região amazônica, é amplamente empregada na medicina tradicional por populações indígenas e ribeirinhas, sobretudo por meio do uso de seu látex, no tratamento de inflamações, feridas, infecções e outros distúrbios. Esta revisão narrativa compilou evidências disponíveis acerca de sua composição química, propriedades farmacológicas e potencial terapêutico. Estudos fitoquímicos identificaram diversos metabólitos bioativos, como iridóides do tipo espirolactona (plumericina), triterpenos pentacíclicos (lupeol e derivados) e flavonoides, associados a atividades anti-inflamatória, cicatrizante, analgésica, antiparasitária e antiproliferativa. Pesquisas *in vitro* e *in vivo* demonstraram eficácia frente a modelos tumorais, infecções bacterianas e parasitárias, com baixa toxicidade em doses terapêuticas. Apesar dos avanços, persistem lacunas relacionadas à padronização dos extratos, identificação de marcadores bioativos e ausência de ensaios clínicos, limitando sua aplicação prática. A presente revisão reforça a importância da integração entre saberes tradicionais e investigação científica para o desenvolvimento de fitoterápicos seguros e eficazes a partir de *H. sucuuba*, destacando seu potencial como fonte sustentável de novos agentes farmacológicos.

Palavras-chave: Plantas Amazônicas, Compostos bioativos, Iridóides, Sucuuba, Fitoterapia

Abstract

Himatanthus sucuuba, a plant native to the Amazon region, is widely used in traditional medicine by Indigenous and riverine populations, primarily through the application of its latex for the treatment of inflammation, wounds, infections, and other ailments. This narrative review compiles the available evidence regarding its chemical composition, pharmacological properties, and therapeutic potential. Phytochemical studies have identified several bioactive metabolites, including spiro lactone-type iridoids (such as plumericin), pentacyclic triterpenes (lupeol and derivatives), and flavonoids, which are associated

with anti-inflammatory, wound-healing, analgesic, antiparasitic, and antiproliferative activities. Both in vitro and in vivo studies have demonstrated efficacy in tumor models, bacterial and parasitic infections, with low toxicity at therapeutic doses. Despite these advances, gaps remain concerning extract standardization, identification of bioactive markers, and the lack of clinical trials, which limit its practical application. This review underscores the importance of integrating traditional knowledge with scientific research to develop safe and effective phytotherapeutics from *H. sucuuba*, highlighting its potential as a sustainable source of novel pharmacological agents.

Keywords: Amazonian plants, Bioactive compounds, Iridoids, Sucuuba, Phytotherapy

Introdução

A biodiversidade Amazônica constitui uma das maiores reservas de recursos etnofarmacológicos do planeta, oferecendo amplo potencial para a identificação de moléculas bioativas com aplicações terapêuticas (Ellwanger JH, *et al.* 2020). Entre as espécies tradicionalmente utilizadas por populações indígenas e ribeirinhas, destaca-se *Himatanthus sucuuba* (popularmente conhecida como sucuúba), pertencente à família Apocynaceae e amplamente distribuída na região amazônica. Uma de suas características mais marcantes é a produção de um látex branco e leitoso, liberado quando qualquer parte da planta é lesionada. Esse látex é tradicionalmente empregado por comunidades amazônicas no tratamento de diversas enfermidades, incluindo inflamações, úlceras cutâneas, picadas de serpente, lombalgias, gastrite, febre, hérnia, herpes e distúrbios uterinos (Calero-Armijos LL, Coronel CE, Romero-Benavides JC, 2020; De Miranda, *et al.* 2000).

As propriedades medicinais da espécie têm sido atribuídas à presença de metabólitos secundários distribuídos, principalmente, nas folhas, cascas e no látex. Dentre os compostos já isolados e caracterizados na literatura científica, destacam-se o ácido β -dihidro-plumbericínico, plumericina, isoplumericina, plumerida, uleína, iso-uleína, ácido vanílico, amirina, fulvoplumierina, cis-poliisopreno, acetato de lupeol, lupeol cinamato, α -amirina cinamato, 5-demetilplumieride e isoplumieride (Herrera-Calderón O, *et al.* 2021; Silva JRA, *et al.* 2007). Esses constituintes têm sido investigados por suas atividades anti-inflamatória, antimicrobiana, antiparasitária, analgésica e antiproliferativa em modelos de câncer (Fakhrudin N, *et al.* 2014; Rapa SF, *et al.* 2020). Adicionalmente, o látex da planta —tradicionalmente aplicado sobre feridas— tem sido objeto de estudos em modelos animais, evidenciando propriedades cicatrizantes e regenerativas que corroboram seu uso na medicina tradicional (Herrera-Calderón O, *et al.* 2021).

Apesar dos avanços nas pesquisas experimentais, o conhecimento sobre a espécie permanece escasso. Assim, esta revisão narrativa tem como objetivo compilar as evidências disponíveis sobre a composição química, as propriedades farmacológicas e as perspectivas terapêuticas de *H. sucuuba*, contextualizando seu uso tradicional e os avanços científicos recentes

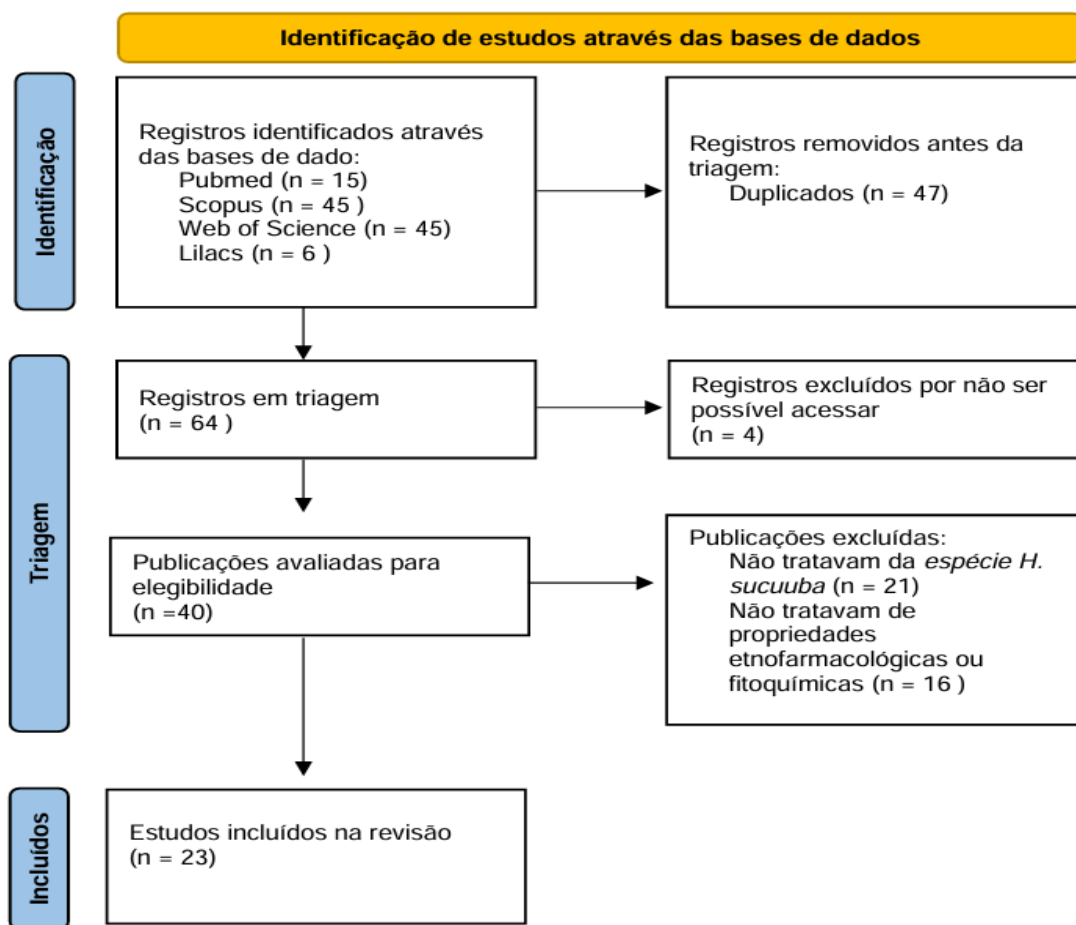
Metodologia

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de reunir e analisar estudos científicos relacionados à planta *H. sucuuba* e suas atividades biológicas. O levantamento dos dados foi realizado nos meses de fevereiro e julho de 2025. A busca bibliográfica foi conduzida nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus, Web of Science e LILACS. Para a pesquisa, utilizou-se os descritores “*Himatanthus sucuuba*” OR “*Sucuuba*” OR “*Sucuba*”, aplicado nos campos de título, resumo e palavras-chave. Optou-se por não adicionar mais termos neste estudo, pois, isso poderia filtrar excessivamente os resultados. Foram incluídos na presente revisão os artigos que apresentavam acesso gratuito ao texto completo, publicados nos idiomas inglês, português e espanhol que abordavam especificamente a espécie *H. sucuuba* e que descreviam suas propriedades ou atividades etnofarmacológicas e fitoquímicas demonstradas em estudos experimentais. Foram excluídos os trabalhos de caráter taxonômico sem avaliação biológica, os artigos voltados para outras espécies do gênero *Himatanthus*, aqueles que apresentavam apenas menções secundárias à planta sem investigação direta, bem como os estudos com metodologia inadequada ou sem clareza nos resultados apresentados. A triagem dos estudos seguiu etapas sucessivas de leitura dos títulos, análise dos resumos e, por fim, leitura completa dos textos que atenderam aos critérios previamente estabelecidos. Os artigos selecionados foram analisados de forma crítica e integrativa, compondo o corpo da presente revisão.

Resultados e Discussão

Os resultados gerais da pesquisa foram organizados no fluxograma em imagem (**Figura 1**), exemplificando a quantidade de artigos encontrados nas bases de dados e suas especificações.

Figura 1. Identificação de estudos através das bases de dados.



Fonte: A autora.

A partir da análise dos 23 estudos incluídos na revisão, organizou-se a tabela a seguir, contendo os dados de autores/ano/base de busca, título, objetivo, tipo de estudo e desfecho (**Quadro 1**).

Quadro 1. Resultados artigos de revisão.

Autores/Ano/Base de busca	Título	Objetivo	Tipo de estudo	Desfecho
De Sousa, <i>et al.</i> 2015, Pubmed	Effect of <i>Himatanthus sucuuba</i> in Maternal Reproductive Outcome and Fetal Anomaly Frequency in Rats	Avaliar o efeito de <i>Himatanthus sucuuba</i> no resultado reprodutivo materno e na incidência de anomalias fetais em ratos.	Experimental, com ratas grávidas divididas em grupos tratados com doses diferentes de <i>H. sucuuba</i> .	O extrato de <i>H. sucuuba</i> causou efeitos adversos, como restrição de crescimento intrauterino, perda pré-implantacional e atraso no desenvolvimento nas doses mais altas.
Herrera-Calderón, <i>et al.</i> 2021, Pubmed	Phytochemical Screening of <i>Himatanthus sucuuba</i> (Spruce) Woodson (Apocynaceae) Latex, In Vitro Cytotoxicity and Incision Wound Repair in Mice	Determinar os compostos fitoquímicos do látex de <i>Himatanthus sucuuba</i> , avaliar sua citotoxicidade <i>in vitro</i> e o efeito de cicatrização de feridas em camundongos.	Experimental, com análise fitoquímica, avaliação de citotoxicidade em células tumorais e não tumorais, e estudo de cicatrização de feridas em camundongos.	O látex de <i>H. sucuuba</i> apresentou efeito regenerativo na cicatrização de feridas em camundongos, com resultados histológicos confirmando esse efeito. Não foi observada citotoxicidade nas células tumorais de cólon SW480 e SW620, com valores de IC50 maiores que 500 µg/mL
Calero-Armijos, <i>et al.</i> 2020, Pubmed	Histopathological evaluation of latex of Bellaco-Caspi, <i>Himatanthus sucuuba</i> (Spruce)	Avaliar o efeito de cicatrização de feridas do látex de <i>Himatanthus sucuuba</i>	Experimental, com uso de camundongos BALB/C divididos em três grupos para avaliar o	O látex de <i>H. sucuuba</i> apresentou um efeito cicatrizante significativo, reduzindo o tempo de

	Woodson on wound healing effect in BALB/C mice	em camundongos albinos BALB/C.	efeito do látex de <i>H. sucuuba</i> , creme de óxido de zinco e controle no processo de cicatrização de feridas.	epitelização e promovendo a formação de colágeno, além de diminuir a inflamação, comprovando cientificamente o uso tradicional da planta como agente cicatrizante.
Wood, <i>et al.</i> 2001, Pubmed	A bioactive spirolactone iridoid and triterpenoids from <i>Himatanthus sucuuba</i>	Investigar os constituintes polares e não polares da planta <i>Himatanthus sucuuba</i> e isolar compostos bioativos, como a plumericina e triterpenos pentacíclicos.	Estudo experimental de extração e isolamento de compostos da planta, focando na análise dos constituintes polares e não polares.	A pesquisa levou ao isolamento da plumericina, um iridoide espirolactona bioativo, e quatro triterpenos pentacíclicos conhecidos: acetato de lupeol, cinamato de lupeol, beta-fenil propionato de lupeol e cinamato de alfa-amirina.
Castillo, D <i>et al.</i> 2007, Pubmed	Spirolactone iridoids might be responsible for the antileishmanial activity of a Peruvian traditional remedy made with <i>Himatanthus sucuuba</i> (Apocynaceae)	Avaliar a atividade leishmanicida de extratos de sete plantas medicinais contra formas promastigotas e amastigotas de <i>Leishmania amazonensis</i> , com foco no extrato de casca do caule de <i>Himatanthus sucuuba</i> .	Estudo <i>in vitro</i> , avaliando a atividade leishmanicida de extratos de plantas medicinais e realizando isolamento bioguiado para identificar compostos ativos.	O extrato etanólico da casca do caule de <i>Himatanthus sucuuba</i> mostrou atividade leishmanicida significativa, com a plumericina apresentando redução da infecção de macrófagos similar ao medicamento de referência Anfotericina B, validando o uso tradicional da planta no tratamento da leishmaniose

cutânea no Peru.				
de Miranda, A L <i>et al.</i> 2000, Pubmed	Anti-inflammatory and analgesic activities of the latex containing triterpenes from <i>Himatanthus sucuuba</i>	Avaliar farmacologicamente frações do látex de <i>Himatanthus sucuuba</i> para verificar a atividade anti-inflamatória no edema de pata de rato induzido por carragenina e no teste de constrição abdominal induzido por ácido acético.	Estudo experimental, com avaliação farmacológica de frações do látex de <i>H. sucuuba</i> em modelos de inflamação em roedores.	A fração hexânica do látex, contendo triterpenos como acetato de lupeol, alfa-amirina e cinamatos de lupeol, demonstrou atividade anti-inflamatória significativa. A fração contendo apenas cinamatos foi a mais eficaz, inibindo o edema e as constrições abdominais, o que sugere que esses compostos são responsáveis pela atividade anti-inflamatória do extrato bruto de <i>H. sucuuba</i> .
Soares, Deivid C <i>et al.</i> 2010, Pubmed	Leishmanicidal activity of Himatanthus sucuuba latex against Leishmania amazonensis	Avaliar a atividade leishmanicida do látex de <i>Himatanthus sucuuba</i> (HsL) contra amastigotas intracelulares de <i>Leishmania amazonensis</i> e investigar seus efeitos sobre a produção de citocinas e a toxicidade	Estudo experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , avaliando a atividade leishmanicida, a produção de citocinas e a toxicidade do HsL em modelos de <i>Leishmania amazonensis</i> .	O látex de <i>H. sucuuba</i> exibiu potente atividade leishmanicida contra <i>Leishmania amazonensis</i> , inibindo o crescimento de amastigotas de forma dose-dependente. Além disso, o HsL aumentou a produção de óxido nítrico e TNF- α reduziu a produção de TGF- β com baixa toxicidade para macrófagos. <i>In vivo</i> , o HsL foi eficaz na redução da carga

		em macrófagos.		parasitária em lesões, destacando seu potencial como candidato para terapias futuras contra a leishmaniose.
Endo, Y <i>et al.</i> 1994, Pubmed	Confluent acid and 2'-O-methylperlatolic acid, monoamine oxidase B inhibitors in a Brazilian plant, <i>Himatanthus sucuuba</i>	Isolar inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B) da casca de <i>Himatanthus sucuuba</i> e identificar os compostos ativos através de técnicas de RMN bidimensionais.	Estudo experimental de isolamento e identificação de compostos bioativos da casca de <i>H. sucuuba</i> utilizando espectroscopia de RMN para caracterização estrutural.	Os compostos ativos isolados da casca de <i>H. sucuuba</i> foram identificados como depsídeos de líquen, ácido conflente e ácido 2'-O-metilperlatólico. O ácido conflente demonstrou inibição seletiva de MAO-B com um valor de IC ₅₀ de 0,22 microM, indicando seu potencial como inibidor da monoamina oxidase B.
Rapa, Shara F <i>et al.</i> 2020, Pubmed	Plumericin prevents intestinal inflammation and oxidative stress <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	Avaliar o efeito da plumericina, um componente bioativo da casca de <i>Himatanthus sucuuba</i> , na inflamação intestinal e no estresse oxidativo, tanto <i>in vitro</i> quanto <i>in vivo</i> , em modelos de doenças inflamatórias	Estudo experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , avaliando a atividade anti-inflamatória e antioxidante da plumericina em células epiteliais intestinais de ratos e em um modelo de colite induzida por DNBS.	A plumericina demonstrou forte atividade anti-inflamatória e antioxidante, reduzindo significativamente os fatores inflamatórios intestinais, a formação de nitrotirosina, e a translocação do fator nuclear-κB, além de ativar a via do fator nuclear eritroide-derivado 2. Em camundongos com colite induzida, a plumericina reduziu a perda de peso, os sinais de

		intestinais (DIIs).		lesão no cólon e os níveis de estresse inflamatório e oxidativo. Esses resultados indicam que a plumericina é um potencial candidato para o tratamento de DIIs.
Perdue, G P, and R N Blomster. 1978, Pubmed	South American plants III: Isolation of fulvoplumierin from <i>Himatanthus sucuuba</i> (M. Arg.) Woodson (Apocynaceae)	Rastrear atividades farmacológicas e anticâncer da casca de <i>Himatanthus sucuuba</i> , isolando a lactona fulvoplumierina e caracterizando sua identidade.	Estudo experimental de isolamento e caracterização de compostos bioativos da casca de <i>H. sucuuba</i> , com foco na análise farmacológica e anticâncer.	A lactona fulvoplumierina (C14H12O4) foi isolada da fração n-hexano da casca de <i>H. sucuuba</i> e sua identidade foi confirmada por análise elementar, espectroscopias de IR, espectro de massa e ponto de fusão. O composto demonstrou potencial para atividades farmacológicas e anticâncer, embora mais estudos sejam necessários para explorar seus efeitos terapêuticos.
Rapa, Shara Francesca <i>et al.</i> 2021, Pubmed	Plumericin Protects against Experimental Inflammatory Bowel Disease by Restoring Intestinal Barrier Function and Reducing Apoptosis	Avaliar os efeitos da plumericina, um iridoide espirolactona presente na casca de <i>Himatanthus sucuuba</i> , na melhoria da função da barreira epitelial	Estudo experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , investigando os efeitos da plumericina em células epiteliais intestinais (IEC-6) e em um modelo animal de	A plumericina aumentou a expressão de moléculas de adesão, promoveu o rearranjo do citoesqueleto de actina e reduziu os parâmetros apoptóticos em IEC-6. Em camundongos com colite

		intestinal e na redução de parâmetros apoptóticos durante a inflamação, com foco na colite ulcerativa (CU).	colite induzida por ácido 2,4,6-dinitrobenzeno sulfônico (DNBS).	induzida, a plumericina reduziu a atividade da mieloperoxidase, inibiu a expressão de ICAM-1 e P-selectina, e reduziu a apoptose, sugerindo que a plumericina pode ser um potencial agente terapêutico para o tratamento de colite ulcerativa, ao melhorar a integridade estrutural e funcional da barreira epitelial intestinal.
Fakhrudin, N <i>et al.</i> 2014, Pubmed	Identification of plumericin as a potent new inhibitor of the NF-κB pathway with anti-inflammatory activity <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	Caracterizar a plumericina, isolada de <i>Himatanthus sucuuba</i> , como um potente inibidor da via NF-κB, uma importante via pró-inflamatória, e investigar seu potencial como agente anti-inflamatório.	Estudo experimental usando ensaio de gene repórter de luciferase NF-κB, citometria de fluxo, peritonite induzida em camundongos e experimentos de Western blotting para entender o mecanismo de ação da plumericina.	A plumericina demonstrou ser um potente inibidor da via NF-κB, com IC50 de 1 μM, inibindo a transativação de genes mediada por NF-κB, bloqueando a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais e reduzindo a peritonite induzida por tioglicolato em camundongos. Seu efeito inibitório ocorre por meio do bloqueio da fosforilação e degradação de IκB e da inibição da ativação de NF-κB. A plumericina tem grande potencial como um novo

				composto anti-inflamatório.
Villegas, L F <i>et al.</i> 1997, Pubmed	Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants from Perú	Avaliar cientificamente a atividade de cicatrização de feridas de nove plantas utilizadas na medicina popular peruana para tratar feridas superficiais e úlceras gástricas.	Investigação experimental sobre a cicatrização de feridas, propriedades toxicológicas e efeitos fisiológicos de <i>Peperomia galioides</i> , <i>Mentzelia cordifolia</i> , <i>Mutisia acuminata</i> , <i>Himatanthus suluuuba</i> , <i>Spondias mombin</i> , <i>Eleutherine bulbosa</i> , <i>Muehlenbeckia tamnifolia</i> , <i>Anredera diffusa</i> e <i>Jatropha curcas</i> .	Atividade significativa de cicatrização foi observada em <i>Peperomia galioides</i> , <i>Anredera diffusa</i> e <i>Jatropha curcas</i> . Além disso, os extratos de <i>Peperomia galioides</i> e <i>Anredera diffusa</i> não afetaram a proliferação celular nem apresentaram atividade mutagênica, sugerindo um perfil de segurança favorável.
Rodrigues, <i>et al.</i> 2010, Scopus	Phytochemical and pharmacological profile of plants indicated by caboclos of Jaú National Park (AM) as potential analgesic. Part I	Investigar a farmacologia pré-clínica e a composição fitoquímica de três extratos vegetais obtidos de duas espécies indicadas por moradores do Parque Nacional de Jaú (AM) com potencial	Estudo pré-clínico experimental, com análises fitoquímicas por cromatografia em camada fina (TLC) e testes farmacológicos <i>in vivo</i> (screening inicial, rota-rod, atividade motora, placa quente, contorções abdominais e	Os extratos apresentaram compostos como flavonoides, taninos, triterpenos e iridoides, com ausência de alcaloides e cumarinas. Os extratos EHSF (<i>H. suluuuba</i> – folhas) e EHCC (<i>C. comosa</i> – casca) demonstraram atividade analgésica leve apenas no teste de contorções abdominais. Não

		analgésico e/ou anti-inflamatório: <i>Campsiandra comosa</i> (cumandá) e <i>Himatanthus sucuuba</i> (sucuúba).	tail flick) em camundongos, utilizando doses de 300 e 500 mg/kg.	houve alteração na coordenação motora (rota rod), mas todos os extratos reduziram a atividade motora em diferentes doses. Estudos adicionais estão em andamento para aprofundar o perfil farmacológico dessas espécies.
Sprenger, L. K. <i>et al.</i> 2016, Scopus	<i>In vitro</i> acaricidal effect of <i>Himatanthus sucuuba</i> hydroalcoholic extracts against <i>Rhipicephalus microplus</i>	Avaliar <i>in vitro</i> a eficácia de extratos hidroalcoólicos de <i>Himatanthus sucuuba</i> (obtidos do látex, caule e folhas) contra larvas e fêmeas ingurgitadas do carrapato <i>Rhipicephalus microplus</i> .	Estudo experimental <i>in vitro</i> , com preparação de extratos por percolação e liofilização, seguido de testes biológicos (teste do pacote larval – LPT e teste de imersão de adultos – AIT) em diferentes concentrações, além de análise fitoquímica completa dos extratos.	O extrato de látex apresentou os melhores resultados nos testes LPT e AIT, com valores de DL50 de 21,4 mg/mL e 105,2 mg/mL, respectivamente. Os efeitos foram dependentes da dose, e os dados fitoquímicos sugerem que o látex de <i>H. sucuuba</i> possui potencial promissor para o controle do carrapato <i>R. microplus</i> . Novos estudos são recomendados para otimizar sua eficácia.
Dharsan, R. <i>et al.</i> 2019, Scopus	Attenuation of diabetic nephropathy by a plant sterol lupeol: A biochemical analysis	Avaliar o efeito do lupeol — um triterpenoide presente em várias plantas medicinais, incluindo	Estudo experimental <i>in vivo</i> com ratos divididos em quatro grupos (controle, diabéticos, diabéticos tratados com lupeol e diabéticos	O lupeol demonstrou efeito nefroprotetor significativo, normalizando os níveis de ureia, creatinina e eletrólitos (sódio e potássio) nos ratos diabéticos, sugerindo que esse

		<i>Himatanthus sucuuba</i> — na atenuação da nefropatia diabética por meio da análise do perfil bioquímico renal em ratos diabéticos tipo 2.	tratados com metformina). O tratamento foi administrado por via oral durante 30 dias, seguido de avaliação dos marcadores de função renal e eletrólitos séricos.	composto pode controlar o perfil bioquímico renal e atenuar os danos da nefropatia diabética. A presença de lupeol em <i>Himatanthus sucuuba</i> reforça o potencial terapêutico dessa planta em doenças metabólicas.
Lopes, M.S.P., <i>et al.</i> 2020, Scopus	Evaluation of the Gastroprotection/Gastrocicatrization effect and toxicological parameters of the ethanolic extract of <i>Himatanthus sucuuba</i>.	Avaliar a atividade gastroprotetora, cicatrizante gástrica e parâmetros toxicológicos associados ao extrato hidroalcoólico da casca de <i>Himatanthus sucuuba</i> (EHAHS) em camundongos Wistar.	Estudo experimental <i>in vivo</i> com modelos de indução de úlceras gástricas por etanol absoluto (gastroproteção) e por ácido acético (gastrocicatrização). Avaliação da atividade antioxidante por consumo do radical livre DPPH, além de testes de toxicidade subaguda com análise bioquímica, histopatológica (fígado e rins) e ensaio de toxicidade em larvas de <i>Artemia</i>.	O extrato hidroalcoólico da casca de <i>Himatanthus sucuuba</i> nas doses de 40 e 400 mg/kg preveniu a formação de úlceras induzidas por etanol, e a dose de 400 mg/kg promoveu maior cicatrização das úlceras induzidas cirurgicamente. O extrato apresentou atividade antioxidante significativa a partir de 150 µg/mL. Não foram observadas alterações toxicológicas relevantes nos testes bioquímicos, histopatológicos e no ensaio com <i>Artemia</i>, indicando perfil de segurança compatível com o uso tradicional. Esses resultados sustentam o

				potencial uso do extrato para tratamento de distúrbios digestivos, fornecendo respaldo científico e segurança para o uso etnofarmacológico.
Ribeiro-Gomes, M. <i>et al.</i> 2022, Scopus	Diversity and antibacterial activity of endophytic fungi of the Amazonian medicinal plant sucuba [<i>Himatanthus sucuuba</i> (Spruce ex Müll. Arg.) Woodson]	Descrever os fungos endofíticos associados a <i>Himatanthus sucuuba</i> e avaliar o potencial antibacteriano dos metabólitos secundários desses fungos contra bactérias patogênicas como <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Estudo microbiológico e fitoquímico experimental que isolou fungos endofíticos de folhas e caules de <i>H. sucuuba</i> em diferentes meios de cultura (PDA e SDA) e temperaturas (18°C e 28°C). Os fungos foram caracterizados morfológica e micromorfológicamente, agrupados em morfoespécies, e seus extratos foram testados para atividade antibacteriana <i>in vitro</i> .	Foram identificadas 259 morfoespécies de fungos endofíticos, com alta diversidade na planta, especialmente em folhas cultivadas em SDA a 28°C. Cerca de 12% dos extratos fúngicos apresentaram atividade inibidora contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, com maior sensibilidade para <i>S. pneumoniae</i> e <i>E. coli</i> , e resistência para <i>K. pneumoniae</i> . Este é o primeiro estudo a relatar a diversidade e o potencial antibacteriano dos fungos endofíticos de <i>H. sucuuba</i> , evidenciando sua relevância para a produção de substâncias bioativas.

De Souza Junior, <i>et al.</i> 2023, Scopus	Antimicrobial activity of amazon medicinal plants	Avaliar a atividade antimicrobiana de extratos etanólicos de folhas e caules de 19 espécies de plantas medicinais amazônicas contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos do gênero <i>Candida</i> .	Estudo experimental <i>in vitro</i> utilizando o método de difusão em ágar para testar a atividade antimicrobiana dos extratos vegetais solubilizados a 100 mg/mL. Foram determinados valores de concentração inibitória mínima (MIC) e concentração microbicida mínima (MMC) para os extratos com atividade.	O extrato do caule de <i>Himatanthus sucuuba</i> apresentou atividade antimicrobiana contra pelo menos dois microrganismos testados, demonstrando potencial para inibição de bactérias e fungos patogênicos. Esses resultados reforçam o valor farmacológico da <i>H. sucuuba</i> e indicam sua importância como fonte promissora de compostos bioativos para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos.
Silva, <i>et al.</i> 1998, Web of science	Triterpenic esters from Himatanthus sucuuba (Spruce) Woodson.	Isolar e identificar compostos bioativos da casca de <i>Himatanthus sucuuba</i> com atividade antifúngica contra <i>Cladosporium sphaerospermum</i> , utilizando fracionamento guiado por bioatividade.	Extração com hexano, Fracionamento guiado por bioatividade, Isolamento e identificação química dos compostos ativos.	Os iridoides plumericina e isoplumericina, isolados da casca de <i>Himatanthus sucuuba</i> , demonstraram atividade antifúngica superior à da nistatina contra <i>Cladosporium sphaerospermum</i> . Outros triterpenos também foram isolados, mas não apresentaram atividade antifúngica, indicando que os iridoides são os principais responsáveis pela

				bioatividade antifúngica do extrato.
De Sa Barreto, <i>et al.</i> 2007, Web of Science	15-demethylisoplumieride acid, a new iridoid isolated from the bark of <i>Plumeria rubra</i> and latex of <i>Himatanthus sucuuba</i>	Relatar o isolamento e a caracterização de um novo iridoide, o 15-demetilisoplumierídeo, a partir da casca do látex de <i>Himatanthus sucuuba</i> , além de identificar outros iridoides glicosilados presentes nessas espécies medicinais utilizadas na medicina tradicional brasileira.	Isolamento de compostos, caracterização estrutural.	Foi identificado e caracterizado um novo iridoide (15-demetilisoplumierídeo) além de outros iridoides glicosilados. A elucidação estrutural confirmou suas identidades, contribuindo para o conhecimento fitoquímico dessas plantas com uso tradicional na medicina popular brasileira.
Silva, J.R. <i>et al.</i> 2007, Lilacs	Quantitative determination by HPLC of iridoids in the bark and latex of himatanthus sucuuba	Isolar e caracterizar os principais iridóides presentes nas cascas e no látex de <i>Himatanthus sucuuba</i> , bem como realizar a análise quantitativa desses compostos.	Estudo experimental envolvendo isolamento, caracterização espectroscópica e análise quantitativa por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) dos iridóides das cascas e látex da planta.	Os principais iridóides das cascas e do látex foram isolados e caracterizados, e a análise por CLAE mostrou que ambos apresentam uma composição semelhante desses compostos. Essas partes da planta são amplamente utilizadas na medicina tradicional para o tratamento de diversas doenças

Rocha, A.S. <i>et al.</i> 2003, Lilacs	Contribution to the study of <i>Himatanthus sucuuba</i> : latex macromolecule, microelements and carbohydrates	Caracterizar a composição química do látex de <i>Himatanthus sucuuba</i> , com foco na identificação do polímero principal, na análise de microelementos e no perfil de carboidratos da fase aquosa.	Estudo fitoquímico utilizando técnicas espectroscópicas, ICP-MS (espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado) e CLAE-DPA (cromatografia líquida de alta eficiência com derivatização pós-coluna com DPA).	O polímero predominante do látex foi identificado como cis- poliisopreno, A fase aquosa apresentou cálcio (354 mg/g) e magnésio (259 mg/g) como os elementos majoritários. A análise de carboidratos revelou a presença dos monossacarídeos arabinose, glicose, xilose, ramnose e galactose como principais constituintes. Esses dados contribuem para a compreensão química detalhada do látex da espécie e fornecem base para estudos farmacológicos e biotecnológicos futuros.

Os tipos de estudo incluídos na revisão foram categorizados da seguinte forma: 4 artigos exclusivamente *in vitro* (17,4%), 7 exclusivamente *in vivo* (30,4%), 4 artigos combinando abordagens *in vitro* e *in vivo* (17,4%), 4 artigos focados em caracterização fitoquímica (17,4%) e 4 artigos empregando outras metodologias, como análises toxicológicas e avaliação de atividade antimicrobiana (17,4%). Os estudos *in vitro* concentraram-se principalmente em testes celulares envolvendo linhagens tumorais (como SW480 (adenocarcinoma de cólon) e SW620 (metástase de linfonodo)), macrófagos e células endoteliais, além de ensaios bioquímicos, isolamento e avaliação de compostos em cultura celular. Por sua vez, os estudos *in vivo* utilizaram modelos animais, principalmente ratos e camundongos, para investigar efeitos farmacológicos, toxicológicos e terapêuticos. Já os artigos voltados para caracterização fitoquímica abrangeram o isolamento, a identificação estrutural e quantificação de metabólitos secundários presentes na planta.

Aspectos Etnofarmacológicos de *H. sucuuba*

Originária da região Amazônica *H. sucuuba*, é amplamente utilizada na medicina tradicional por comunidades indígenas e ribeirinhas. Seu uso popular abrange o tratamento de inflamações, feridas, infecções cutâneas, doenças digestivas e dores em geral, sendo o látex e a casca as partes mais empregadas. Esses saberes tradicionais, acumulados ao longo de gerações, constituem a base etnofarmacológica que sustenta o interesse científico contemporâneo por essa espécie (De Miranda, *et al.* 2000). A validação científica de seus efeitos terapêuticos tem como objetivo reconhecer a eficácia empírica desses usos e identificar compostos ativos com potencial de aplicação farmacológica.

Composição Química e Metabólitos Ativos

Estudos fitoquímicos revelaram que *H. sucuuba* apresenta uma composição complexa de metabólitos secundários com reconhecido potencial bioativo. Dentre os principais compostos identificados estão os iridoides do tipo espirolactona, como a plumericina, os triterpenos pentacíclicos, incluindo lupeol e seus derivados, além de flavonoides. Esses compostos estão associados a atividades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras (Fakhrudin N, *et al.*, 2014; Wood CA, *et al.*, 2021;

Endo Y, *et al.*, 1994; de Sá Barreto A, Amaral ACF, Pinto AC., 2007; Rocha JRA, *et al.*, 2003).

Análises cromatográficas realizadas por Silva *et al.* (1998; 2007) evidenciaram que os extratos obtidos da casca e do látex de *H. sucuuba* apresentam perfis químicos semelhantes, sugerindo que ambas as matrizes vegetais podem ser consideradas fontes equivalentes de iridoides. Esses compostos pertencem à classe dos monoterpenos cíclicos, frequentemente encontrados sob a forma de glicosídeos, e vêm sendo estudados devido às suas atividades biológicas relevantes, incluindo efeitos antiproliferativos, hepatoprotetores, cicatrizantes e neuroprotetores (Kim CW, Choi KC., 2021). Adicionalmente, a fração polimérica do látex é composta predominantemente por cis-poliisopreno, um polímero natural de alto peso molecular pertencente ao grupo dos terpenos, reconhecido como um dos principais constituintes estruturais do látex, descrito na literatura como um material biocompatível com propriedades físicas e químicas que favorecem aplicações cicatrizantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias (Braga SP, *et al.*, 2009). Já a fração aquosa contém minerais como cálcio e magnésio, além de monossacarídeos como arabinose, glicose, ramnose e galactose. Essas características fitoquímicas reforçam o potencial terapêutico e tecnológico de *H. sucuuba*, com possíveis aplicações que abrangem desde o desenvolvimento de fitoterápicos até a formulação de biomateriais inovadores.

Evidências Farmacológicas Relacionadas aos Compostos Ativos

A atividade anti-inflamatória de *H. sucuuba* é uma das mais consistentemente documentadas na literatura. Compostos como a plumericina atuam na inibição da via de sinalização NF- κ B, que regula genes envolvidos na resposta inflamatória, proliferação celular e apoptose (Fakhrudin N, *et al.*, 2014). Essa via é particularmente relevante por seu envolvimento em doenças inflamatórias crônicas e neoplasias, o que amplia o interesse farmacológico pelos iridoides da planta.

Estudos demonstram que os extratos de *H. sucuuba* apresentam atividade cicatrizante significativa, promovendo a regeneração tecidual, o aumento da deposição de colágeno e a modulação de mediadores inflamatórios (Herrera-Calderón O, *et al.*, 2021; Calero-Armijos LL, Coronel CE, Romero-Benavides JC., 2020; Villegas LF, *et al.*, 1997). Esses efeitos podem estar associados à presença de iridoides e outros metabólitos secundários com ação anti-inflamatória e antioxidante, que favorecem tanto a organização da matriz extracelular quanto a regulação da resposta inflamatória. Tais

propriedades reforçam o potencial terapêutico da espécie em formulações fitoterápicas voltadas à reparação tecidual.

Além disso, efeitos analgésicos e gastroprotetores foram observados em modelos animais, corroborando o uso popular em distúrbios digestivos (Lopes MSP, *et al.*, 2020). Quanto à segurança, os dados disponíveis indicam baixo potencial toxicológico em doses terapêuticas especialmente em faixas de 30 mg/kg, embora doses elevadas (100 mg/kg) possam gerar efeitos adversos reprodutivos, testados em modelo *in vivo* (de Sousa Soares T, *et al.*, 2015).

Potencial Antimicrobiano e Antiparasitário

A atividade antimicrobiana e antiparasitária de *H. sucuuba* tem sido amplamente documentada em estudos com extratos do látex, os quais demonstraram inibição significativa contra diversos microrganismos patogênicos, incluindo bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos. No contexto das doenças parasitárias, particularmente a leishmaniose, os extratos evidenciaram eficácia frente à *Leishmania amazonensis*, tanto em modelos *in vitro* quanto em modelos *in vivo* com camundongos infectados. Esses estudos demonstraram não apenas a capacidade do extrato em reduzir a carga parasitária, mas também sua atuação imunomodulatória, estimulando uma resposta inflamatória mais eficiente e promovendo maior ativação de macrófagos (Sprenger LK, *et al.* 2016; Soares DC, *et al.* 2010; Castillo D, *et al.* 2007). Adicionalmente, os testes de toxicidade revelaram baixa citotoxicidade sobre células do sistema imune, sugerindo seletividade da ação e reforçando seu potencial como agente terapêutico seguro e eficaz. Complementarmente, a presença de fungos endofíticos associados a *H. sucuuba*, capazes de produzir metabólitos com atividade antibacteriana, destaca a planta como uma fonte promissora de biodiversidade microbiana e de novas substâncias bioativas. Estudos recentes demonstraram que diversos isolados fúngicos obtidos de folhas e caules da planta exibem atividade contra patógenos humanos como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, ampliando ainda mais o potencial terapêutico do complexo microbioma vegetal (Ribeiro-Gomes MF, *et al.*, 2022; de Souza Júnior PRP, *et al.*, 2023).

Perspectivas Terapêuticas, Aplicações Futuras e Limitações

Embora o uso tradicional de *H. sucuuba* esteja consolidado no tratamento de enfermidades inflamatórias, infecciosas e cicatrizantes, novas investigações têm

ampliado o escopo terapêutico da espécie, especialmente em contextos oncológicos. A plumericina, por exemplo, demonstra efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos em células tumorais, possivelmente por meio da modulação da via NF- κ B. Considerando a estreita associação entre inflamação crônica e carcinogênese, esses achados sugerem que *H. sucuuba* pode representar uma fonte promissora de compostos bioativos com aplicação adjuvante em terapias antineoplásicas.

Além disso, o triterpeno lupeol, isolado da planta, apresenta propriedades nefroprotetoras em modelos experimentais de diabetes tipo 2, indicando um potencial terapêutico também em doenças metabólicas (Dharsan R, *et al.*, 2009). Esses resultados reforçam a relevância de expandir os estudos farmacológicos, toxicológicos e clínicos envolvendo a espécie, com foco na padronização de extratos, identificação de marcadores bioativos e validação de sua segurança e eficácia.

Estudos mais recentes continuam a apontar novas aplicações para *H. sucuuba*. Rapa *et al.* (2021), demonstraram que a plumericina, também presente na casca da planta, exerce efeitos benéficos em modelos experimentais de colite ulcerativa, ao promover a restauração da integridade da barreira epitelial intestinal e reduzir parâmetros inflamatórios e apoptóticos. Esses dados sugerem que esse iridoide pode ser um candidato terapêutico relevante para doenças inflamatórias intestinais. Complementarmente, Rodrigues *et al.* (2010) avaliaram extratos das folhas da planta em testes farmacológicos *in vivo*, observando a presença de flavonoides, triterpenos e iridoides, e indicando uma leve atividade analgésica em modelo de contorções abdominais. Embora os efeitos observados tenham sido modestos, o estudo reforça a necessidade de aprofundar o perfil farmacológico da espécie.

Tais evidências sustentam o potencial terapêutico amplo de *H. sucuuba*, destacando a importância de investigações adicionais para a elucidação de seus mecanismos de ação e para a possível incorporação da espécie em formulações fitoterápicas inovadoras. Esta revisão apresenta, no entanto, limitações inerentes ao seu delineamento. Por se tratar de uma revisão narrativa, não foram aplicados critérios sistemáticos de avaliação da qualidade dos estudos incluídos, o que pode introduzir viés de interpretação. Além disso, a heterogeneidade metodológica dos trabalhos analisados — especialmente quanto aos tipos de extratos, concentrações utilizadas, modelos experimentais e parâmetros avaliados — dificulta comparações diretas entre os resultados. Destaca-se também a ausência de ensaios clínicos envolvendo *H. sucuuba*, o que limita a translação dos achados para a prática clínica.

Conclusão

Esta revisão evidenciou que *H. sukuuba* é uma planta medicinal amazônica de alto potencial farmacológico, com uso tradicional consolidado e sustentado por evidências experimentais. Os principais compostos bioativos identificados, como iridoides do tipo espirolactona e triterpenos pentacíclicos, demonstram atividades relevantes nos contextos anti-inflamatório, cicatrizante, antiparasitário e antiproliferativo. Embora o conjunto de dados pré-clínicos seja promissor, ainda existem lacunas importantes relacionadas à padronização de extratos, definição de marcadores de eficácia, avaliação toxicológica e validação clínica. A integração entre o conhecimento tradicional e a pesquisa científica rigorosa é essencial para viabilizar o uso seguro e eficaz de derivados de *H. sukuuba* em formulações terapêuticas futuras. Dessa forma, esta revisão contribui para consolidar o conhecimento sobre a espécie, ao mesmo tempo em que reforça a necessidade de investigações multidisciplinares para viabilizar seu aproveitamento farmacêutico sustentável.

Referências

- Calero-Armijos LL, Coronel CE, Romero-Benavides JC. Histopathological evaluation of latex of Bellaco-Caspi, *Himatanthus sukuuba* (Spruce) Woodson on wound healing effect in BALB/C mice. **Vet World**. 2020;13(6):1045-9. doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.1045-1049>
- Castillo D, et al. Spirolactone iridoids might be responsible for the antileishmanial activity of a Peruvian traditional remedy made with *Himatanthus sukuuba* (Apocynaceae). **J Ethnopharmacol**. 2007;112(2):410-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.03.025>
- de Miranda AL, da Silva MA, Kaiser CR, Costa SS, dos Santos RA. Anti-inflammatory and analgesic activities of the latex containing triterpenes from *Himatanthus sukuuba*. **Planta Med**. 2000;66(3):284-6. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2000-8572>
- de Sá Barreto A, Amaral ACF, Pinto AC. 15-demethylisoplumieride acid, a new iridoid isolated from the bark of *Plumeria rubra* and latex of *Himatanthus sukuuba*. **Quím Nova**. 2007;30(5):1133-5.
- de Sousa Soares T, et al. Effect of *Himatanthus sukuuba* in maternal reproductive outcome and fetal anomaly frequency in rats. **Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol**. 2015;104(5):190-5. doi: <https://doi.org/10.1002/bdrb.21152>
- de Souza Júnior PRP, et al. Antimicrobial activity of Amazon medicinal plants. **Acta Sci Biol Sci**. 2023;45:e68565. doi: <https://doi.org/10.4025/actascibiols.v45i1.68565>

- Dharsan R, et al. Attenuation of diabetic nephropathy by a plant sterol lupeol: A biochemical analysis. **Drug Invention Today**. 2019. Disponível em: <https://www.scopus.com/pages/publications/85071100193>
- Ellwanger JH, et al. Beyond diversity loss and climate change: Impacts of Amazon deforestation on infectious diseases and public health. **An Acad Bras Ciênc**. 2020;92(1). doi: <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020191375>
- Endo Y, et al. Confluent acid and 2'-O-methylperlatolic acid, monoamine oxidase B inhibitors in a Brazilian plant, *Himatanthus sukuuba*. **Chem Pharm Bull (Tokyo)**. 1994;42(6):1198-201. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.42.1198>
- Fakhrudin N, et al. Identification of plumericin as a potent new inhibitor of the NF-κB pathway with anti-inflammatory activity in vitro and in vivo. **Br J Pharmacol**. 2014;171(7):1676-86. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.12558>
- Herrera-Calderón O, et al. Phytochemical screening of *Himatanthus sukuuba* latex, in vitro cytotoxicity and incision wound repair in mice. **Plants (Basel)**. 2021;10(10):2197. doi: <https://doi.org/10.3390/plants10102197>
- Kim CW, Choi KC. Potential roles of iridoid glycosides and their underlying mechanisms against diverse cancer growth and metastasis. **Nutrients**. 2021;13(9):2974. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13092974>
- Lopes MSP, et al. Evaluation of the Gastroprotection/Gastrocicatrização effect and toxicological parameters of the ethanolic extract of *Himatanthus sukuuba*. **Rev Bras Plantas Med**. 2020;23(4):221–30. doi: <https://doi.org/10.70151/60fxn632>
- Rapa SF, et al. Plumericin prevents intestinal inflammation and oxidative stress in vitro and in vivo. **FASEB J**. 2020;34(1):1576-90. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.201902040R>
- Rapa SF, et al. Plumericin protects against experimental inflammatory bowel disease by restoring intestinal barrier function and reducing apoptosis. **Biomedicines**. 2021;9(1):67. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010067>
- Ribeiro-Gomes MF, et al. Diversidade e atividade antibacteriana de fungos endofíticos da planta medicinal amazônica *sukuuba* [*Himatanthus sukuuba* (Spruce ex Müll. Arg.) Woodson]. **Rev Acad Colomb Ciênc Exact Fis Nat**. 2022;46(178):217–32. doi: <https://doi.org/10.18257/raccefy.1582>
- Rocha JRA, et al. Contribution to the study of *Himatanthus sukuuba*: latex macromolecule, microelements and carbohydrates. **Acta Amaz**. 2003;33(1):105–10. doi: <https://doi.org/10.1590/1809-4392200331110>
- Rodrigues E, et al. Perfil farmacológico e fitoquímico de plantas indicadas pelos caboclos do Parque Nacional do Jaú (AM) como potenciais analgésicas. **Parte I. Rev Bras Farmacogn**. 2010;20(5):778-84. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010005000008>
- Silva JRA, et al. Quantitative determination by HPLC of iridoids in the bark and latex of *Himatanthus sukuuba*. **Acta Amaz**. 2007;37(1):119–22. doi: <https://doi.org/10.1590/S0044-59672007000100014>

Soares DC, et al. Leishmanicidal activity of *Himatanthus sucuuba* latex against *Leishmania amazonensis*. **Parasitol Int.** 2010;59(2):173-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2010.01.002>

Sprenger LK, et al. In vitro acaricidal effect of *Himatanthus sucuuba* hydroalcoholic extracts against *Rhipicephalus microplus*. **Arch Vet Sci.** 2016;21(2):64–74. doi: <https://doi.org/10.5380/avs.v21i2.44506>

Villegas LF, et al. Evaluation of the wound-healing activity of selected traditional medicinal plants from Perú. **J Ethnopharmacol.** 1997;55(3):193-200. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(96\)01500-0](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(96)01500-0)

Wood CA, et al. A bioactive spirolactone iridoid and triterpenoids from *Himatanthus sucuuba*. **Chem Pharm Bull (Tokyo).** 2001;49(11):1477-8. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.49.1477>

CAPÍTULO 12

TRATAMENTOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER: ABORDAGENS ATUAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

ALZHEIMER'S DISEASE TREATMENTS: CURRENT APPROACHES AND FUTURE PERSPECTIVES

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.12>

Submetido em: 28/08/2025

Revisado em: 01/09/2025

Publicado em: 03/09/2025

Ígor Víctor da Silva

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados-MS

<http://lattes.cnpq.br/697259943534875527>

Alércio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e
Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Maria Victória Benites Rodrigues

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7677639081795021>

Matheus Henrique Franco Alves

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,
Dourados – MS

<https://lattes.cnpq.br/3523629892272929>

Gabriela Marques Ferreira

Centro Universitário da Grande Dourados, Dourados-MS

<http://lattes.cnpq.br/3170002084334797>

Isabella Giunco Estigarribia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7221986350512267>

Emilha Uzum Papaya

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/1168989569532712>

Pedro Henrique Patrício Barbosa

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<https://lattes.cnpq.br/4386008047205773>

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Debora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

Jaqueline Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e

Ambientais, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e multifatorial, caracterizada por deterioração cognitiva e funcional, afetando principalmente indivíduos idosos. Representa a principal causa de demência no mundo, sendo responsável por 60 a 70% dos casos, com impacto crescente à medida que a expectativa de vida da população global se eleva. Embora diversos avanços tenham sido alcançados na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença, como o acúmulo de placas de β -amiloide, a hiperfosforilação da proteína TAU e a redução da atividade colinérgica, ainda não há cura para a DA. Nesse contexto, os tratamentos disponíveis têm como foco principal o controle dos sintomas, a preservação da autonomia e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores. Essas abordagens podem ser classificadas em farmacológicas, que incluem medicamentos que tem como objetivo retardar o avanço do declínio cognitivo, e não farmacológicas, compostas por intervenções psicossociais, cognitivas, terapias ocupacionais e estratégias de suporte. Este capítulo propõe uma análise crítica e atualizada sobre as diferentes terapias utilizadas no tratamento da DA, discutindo sua eficácia, limitações e as perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas no futuro.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer, β -amiloide, anticolinesterásicos, doenças neurodegenerativas, demência

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a progressive and multifactorial neurodegenerative disorder, characterized by cognitive and functional deterioration, mainly affecting elderly individuals. It represents the leading cause of dementia worldwide, accounting for 60 to 70% of cases, with a growing impact as global life expectancy increases. Although significant advances have been achieved in understanding the pathophysiological mechanisms of the disease, such as the accumulation of β -amyloid plaques, hyperphosphorylation of the TAU protein, and reduction of cholinergic activity, there is still no cure for AD. In this context, the available treatments are mainly focused on symptom control, preservation of autonomy, and improvement of the quality of life of patients and their caregivers. These approaches can be classified into pharmacological, which include medications that delay the progression of cognitive decline, and non-pharmacological, consisting of psychosocial and cognitive interventions, occupational therapies, and support strategies. This chapter proposes a critical and updated analysis of the different therapies used in the treatment of AD,

discussing their effectiveness, limitations, and the perspectives for the development of more effective and personalized therapies in the future.

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid, anticholinesterase, neurodegenerative diseases, dementia

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta, de forma predominante, indivíduos idosos, sendo atualmente reconhecida como a principal causa de demência em todo o mundo (OMS, 2025). A DA é caracterizada pelo declínio cognitivo gradual, prejuízos na memória, linguagem, e comportamento, interferindo significativamente na autonomia e na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Jack *et al.*, 2024).

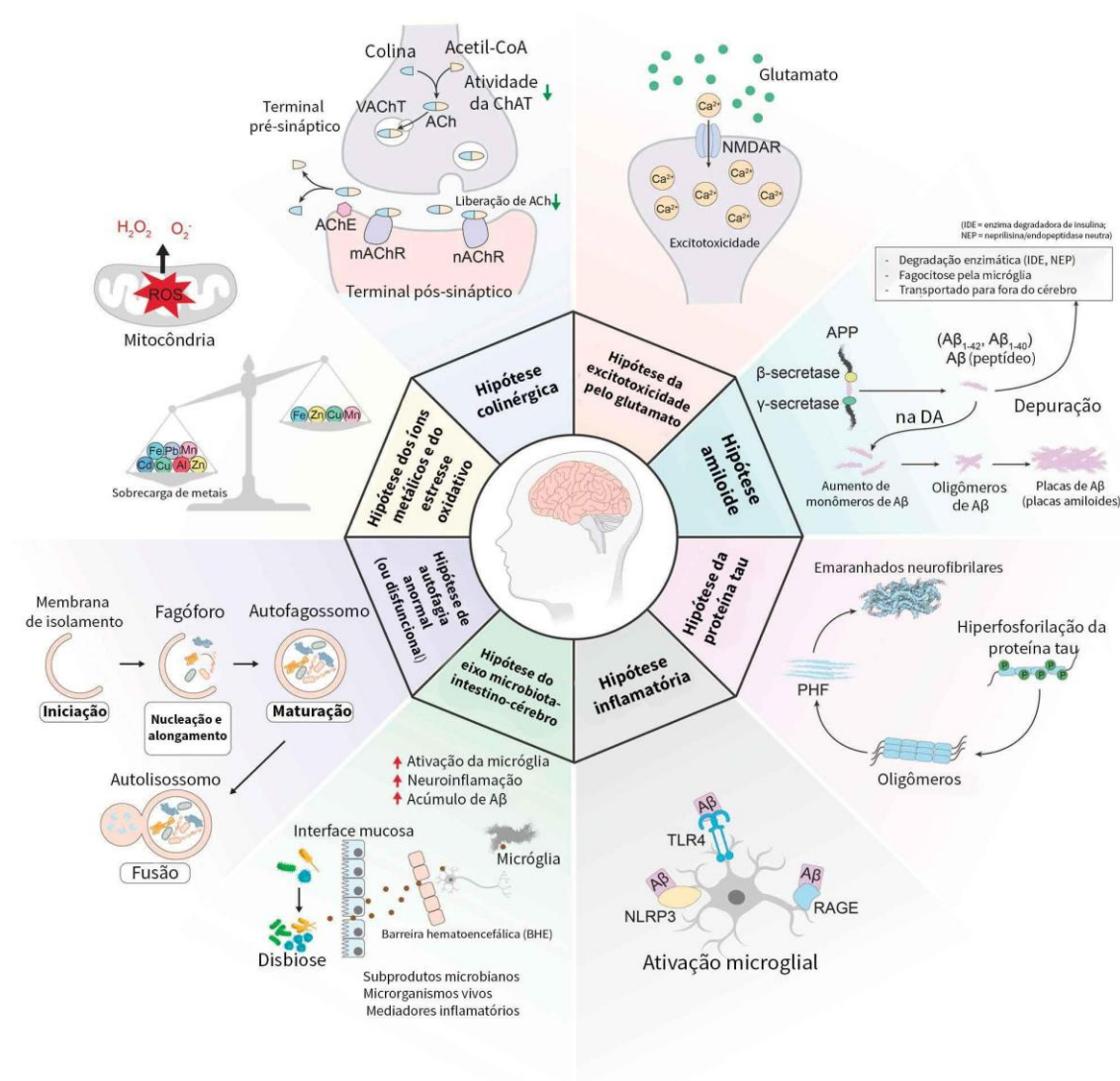
Embora a etiologia da DA não esteja completamente elucidada, diversas hipóteses têm sido propostas para explicar o desenvolvimento da doença (Figura 1). Entre as mais estudadas estão a hipótese amiloide, que aponta o acúmulo extracelular de placas β -amiloide como um dos eventos iniciais da patogênese; a hipótese da proteína TAU, relacionada à formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares; e a hipótese colinérgica, que associa o declínio cognitivo à redução da atividade do neurotransmissor acetilcolina no cérebro. Além disso, fatores genéticos, inflamatórios, vasculares e ambientais também têm sido implicados na progressão da DA (Zhang *et al.*, 2024).

No cenário global, estima-se que mais de 55 milhões de pessoas vivam atualmente com algum tipo de demência, sendo que a DA corresponde a cerca de 60 a 70% desses casos. Com o envelhecimento populacional, esse número tende a aumentar significativamente nas próximas décadas, e estimativas indicam que o número de pessoas com demência deve triplicar até 2050 (Cummings *et al.*, 2022; OMS, 2025).

Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da doença, ainda não existe cura para a DA. Os tratamentos disponíveis têm como foco principal o alívio dos sintomas, a estabilização do quadro clínico e a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus cuidadores. Essas intervenções podem ser classificadas em tratamentos farmacológicos, que envolvem o uso de medicamentos sintomáticos e modificadores da doença, e tratamentos não farmacológicos, baseados em estratégias psicossociais, terapias cognitivas, suporte multidisciplinar e mudanças no estilo de vida (Passeri *et al.*, 2022).

Neste capítulo, serão abordadas as principais abordagens terapêuticas atualmente disponíveis para a Doença de Alzheimer, discutindo seus mecanismos de ação, eficácia clínica, limitações e perspectivas futuras.

Figura 1. Hipóteses propostas para explicar o desenvolvimento da DA.



Traduzido de: Zhang *et al.*, 2024.

No cenário global, estima-se que mais de 55 milhões de pessoas vivam atualmente com algum tipo de demência, sendo que a DA corresponde a cerca de 60 a 70% desses casos. Com o envelhecimento populacional, esse número tende a aumentar significativamente nas próximas décadas, e estimativas indicam que o número de pessoas com demência deve triplicar até 2050 (Cummings *et al.*, 2022; OMS, 2025).

Apesar dos avanços na compreensão da fisiopatologia da doença, ainda não existe cura para a DA. Os tratamentos disponíveis têm como foco principal o alívio dos sintomas, a estabilização do quadro clínico e a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus cuidadores. Essas intervenções podem ser classificadas em tratamentos farmacológicos, que envolvem o uso de medicamentos sintomáticos e modificadores da doença, e tratamentos não farmacológicos, baseados em estratégias psicossociais, terapias cognitivas, suporte multidisciplinar e mudanças no estilo de vida (Passeri *et al.*, 2022).

Neste capítulo, serão abordadas as principais abordagens terapêuticas atualmente disponíveis para a Doença de Alzheimer, discutindo seus mecanismos de ação, eficácia clínica, limitações e perspectivas futuras.

Tratamentos farmacológicos

Os tratamentos farmacológicos da DA representam uma das principais estratégias terapêuticas atualmente disponíveis, especialmente voltadas à atenuação dos sintomas e ao retardo da progressão do declínio cognitivo. Embora esses medicamentos não sejam capazes de impedir o avanço da doença nem ofereçam cura, eles proporcionam melhorias temporárias em funções cognitivas e comportamentais, contribuindo para a manutenção da autonomia do paciente por mais tempo e para o alívio da carga sobre os cuidadores (Passeri *et al.*, 2022).

Dentre os fármacos amplamente utilizados no tratamento da DA, destacam-se os inibidores da colinesterase, também conhecidos como anticolinesterásicos. Essa classe de medicamentos atua aumentando a disponibilidade de acetilcolina no cérebro, um neurotransmissor essencial para a memória e o aprendizado, cuja redução é característica da fisiopatologia da DA. Três principais fármacos integram esse grupo: Donepezila, Rivastigmina e Galantamina (Sheikh; Ammar, 2024).

A Donepezila é um dos inibidores mais prescritos, sendo indicado nas fases leve a moderada da doença. Atua inibindo seletivamente a acetilcolinesterase, prolongando o tempo que acetilcolina permanece na fenda sináptica. Estudos demonstram que seu uso pode melhorar o desempenho em tarefas cognitivas, reduzir sintomas de apatia e contribuir para a manutenção das atividades da vida diária. No entanto, seus efeitos são geralmente modestos e temporários, com maior benefício observado nos primeiros meses de uso. Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, diarreia, insônia e bradicardia (Brasil, 2017; Sheikh; Ammar, 2024).

A Rivastigmina, por sua vez, diferencia-se por inibir não apenas a acetilcolinesterase, mas também a butirilcolinesterase, outra enzima envolvida na degradação da acetilcolina (Zuliani *et al.*, 2024). Essa ação dupla pode conferir vantagens terapêuticas, especialmente em estágios moderados da doença. A Rivastigmina está disponível tanto em formulação oral quanto adesivo transdérmico, sendo este último associado a menor incidência de efeitos gastrointestinais. Os principais efeitos colaterais incluem distúrbios gastrointestinais, tontura e perda de apetite, exigindo ajuste gradual da dose (Brasil, 2017). Adesivos transdérmicos oferecem uma dosagem menor e melhor tolerância gastrointestinal, o que leva a menos efeitos colaterais e são a melhor maneira de administrar a Rivastigmina em pacientes com problemas de deglutição (Brasil, 2017).

A Galantamina possui mecanismo semelhante aos demais inibidores, mas com uma particularidade: além de inibir a acetilcolinesterase, também modula positivamente os receptores nicotínicos, potencializando a liberação de acetilcolina (Zuliani *et al.*, 2024). Essa ação sinérgica pode favorecer o desempenho cognitivo e a comunicação neuronal. A Galantamina é indicada para casos leves e moderados da DA, sendo geralmente bem tolerada. Entre seus efeitos adversos destacam-se náuseas, vômitos, fadiga e tonturas (Brasil, 2017).

Outra classe farmacológica utilizada no tratamento da DA envolve os antagonistas do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), sendo a memantina o principal representante. A Memantina é indicada para casos moderados a graves da doença e atua de forma diferente dos anticolinesterásicos. A memantina bloqueia a excitotoxicidade causada pela estimulação excessiva dos receptores NMDA pelo glutamato, processo que contribui para a morte neuronal. Desta forma, a Memantina ajuda a proteger os neurônios remanescentes e pode melhorar a cognição, o comportamento e as funções executivas em pacientes com DA avançada. Os efeitos colaterais são geralmente leves, incluindo tontura, dor de cabeça, constipação e desorientação em alguns casos, mas a droga é, em geral, bem tolerada (Brasil, 2017; Zhang *et al.*, 2024).

Em certos contextos clínicos, os inibidores da colinesterase e a memantina podem ser utilizados de forma combinada, buscando-se um efeito complementar entre os mecanismos colinérgico e glutamatérgico. Essa combinação, embora não cure a doença, pode oferecer melhor controle sintomático e maior estabilidade funcional por um período mais prolongado (Brasil, 2017).

A Tabela 1 agrupa as informações sobre os fármacos que são utilizados para o tratamento da DA, apresentando dados quanto origem, dose, mecanismo de ação, administração, bem como efeitos colaterais mais comuns.

Tabela 1. Intervenções farmacológicas para o tratamento da doença de Alzheimer.

Medicamentos	Donepezila	Rivastigmina	Galantamina	Memantina	Referências
Características					
Hipótese alvo	Colinérgica	Colinérgica	Colinérgica	Excitotoxicidad e do glutamato	Zhang <i>et al.</i> , 2024
Mecanismos de ação	Inibidor seletivo e reversível de AChE com alta afinidade	Inibidor de AChE e butirilcolinesteras e	Inibidor da AChE e modulador alostérico positivo de receptores nicotínicos	Antagonista do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato)	Zhang <i>et al.</i> , 2024
Administração	Comprimido	Cápsulas, solução oral e adesivo transdérmico	Cápsula de liberação prolongada	Comprimido	Brasil, 2017
Frequência	Dose única diária	2 vezes ao dia (oral) ou uma vez ao dia (adesivo)	Dose única diária	Dose única diária	Brasil, 2017
Fases da DA	Leve a moderada	Leve a moderada	Leve a moderada	Moderada a grave	Zhang <i>et al.</i> , 2024 Thawabteh <i>et al.</i> , 2024
Vantagens	Boa aplicabilidade em pacientes com insuficiência renal e hepática	Solução oral e adesivos transdérmicos melhores para pacientes com dificuldade de deglutição	Pode beneficiar aspectos de atenção e alerta	Efeitos colaterais leves	Thawabteh <i>et al.</i> , 2024

Apesar de os tratamentos farmacológicos representarem uma ferramenta importante no manejo da Doença de Alzheimer, é fundamental reconhecer que eles não constituem a única abordagem terapêutica. Uma estratégia integrativa, que associe os medicamentos a intervenções não farmacológicas personalizadas, tem se mostrado mais eficaz na promoção da qualidade de vida dos pacientes. Essas abordagens complementares, que incluem terapias cognitivas, físicas, sensoriais e emocionais, serão exploradas no próximo tópico deste capítulo.

Tratamentos não farmacológicos

Na ausência de cura para a DA, os tratamentos não farmacológicos (Figura 2) assumem papel central no cuidado aos pacientes, com foco na manutenção da funcionalidade, na promoção da autonomia e no alívio de sintomas cognitivos e comportamentais. Essas abordagens são especialmente valiosas nas fases iniciais e moderadas da doença, quando intervenções voltadas ao estímulo cognitivo, emocional e sensorial ainda conseguem oferecer impactos significativos na qualidade de vida e no retardo da progressão do quadro clínico (Passeri *et al.*, 2022; Xiang; Zhang, 2023).

Entre os pilares desses tratamentos destaca-se a estimulação cognitiva, uma das abordagens mais bem estabelecidas e com respaldo científico. Ela engloba atividades planejadas para ativar diferentes habilidades mentais, como memória, atenção, linguagem e funções executivas. Exercícios de associação de palavras e sessões de recontagem de histórias pessoais são exemplos que favorecem a plasticidade cerebral e mantêm circuitos neurais ativos por mais tempo. Essa prática não apenas retarda o declínio cognitivo, mas também proporciona ganhos em autoestima, engajamento e comunicação interpessoal (Woods *et al.*, 2023).

Outra intervenção amplamente incentivada é a atividade física regular, que atua de forma sistêmica e cerebral. A realização de exercícios físicos contribui para a melhora da perfusão cerebral, reduzem marcadores inflamatórios e promovem a liberação de fatores neurotróficos, como o BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro), essencial para a sobrevivência e o crescimento de neurônios. Os benefícios vão além do cognitivo: há melhora no equilíbrio, na mobilidade, no sono, além de reduzir sintomas depressivos, comumente associados à DA (De La Rosa *et al.*, 2020; Pahlavani, 2023)

Estudos recentes demonstram os efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios da irisina, um hormônio produzido a partir do gene FNDC5, ativado pelo regulador da biogênese mitocondrial, PGC-1 α , em resposta à prática de exercícios físicos. Na DA, evidências científicas apoiam a correlação da produção de irisina com a redução do acúmulo de β -amiloide e da hiperfosforilação de TAU (Kim; Tanzi; Choi, 2025).

No campo das terapias integrativas, práticas como meditação e *mindfulness* têm ganhado espaço como estratégias para melhora de funções cognitivas, como memória e atenção, além de melhorar o fluxo sanguíneo, e consequentemente, a entrega de oxigênio no sistema nervoso (Chen *et al.*, 2020). Uma outra alternativa é a acupuntura, que reduz citocinas inflamatórias, auxilia o sistema antioxidante, além de modular a expressão de

BDNF e regular a atividade da acetilcolinesterase, resultando em melhorias cognitivas (Lan *et al.*, 2023).

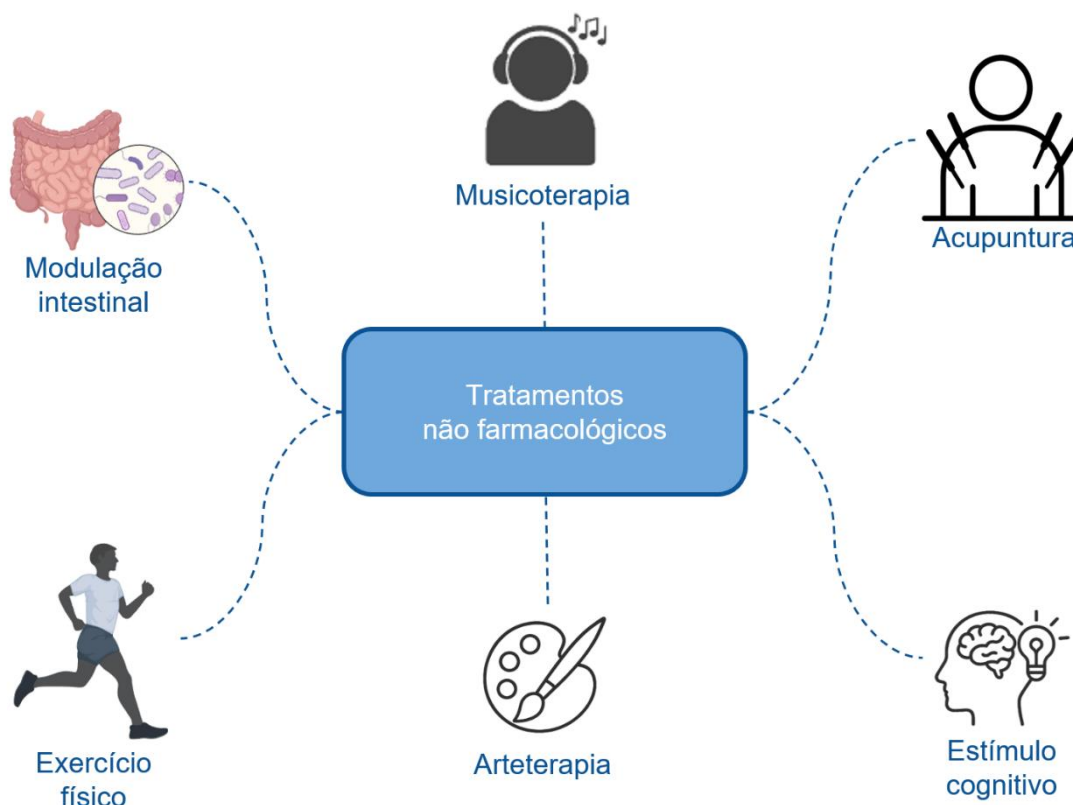
Terapias sensoriais e expressivas também são amplamente utilizadas, com destaque para a musicoterapia e arteterapia. A musicoterapia é capaz de estimular neurogênese, neuroplasticidade, liberação de dopamina e reduzir o estresse em pacientes com DA, resultando na melhora do humor e reduzindo episódios de agitação e agressividade. Músicas familiares ativam conexões neurais preservadas, mesmo em fases mais avançadas da doença, podendo auxiliar na recordação de memórias perdidas (Matziorinis; Koelsch, 2022). Já a arteterapia, através do processo criativo para a produção de uma pintura, além de ajudar o paciente a se expressar através da arte, também ajuda o paciente a relaxar, reduzindo sintomas psicológicos, como psicose e ansiedade, característicos da DA (Giusti; Persiani, 2023).

Uma área emergente no tratamento não farmacológico é o estudo do eixo intestino-cérebro, alinhado à hipótese microbiota-intestino-cérebro (Figura 1) especialmente no que se refere à modulação da microbiota intestinal. Evidências recentes indicam que o equilíbrio da microbiota pode impactar processos neuroinflamatórios e a produção de metabólitos que atravessam a barreira hematoencefálica. A adoção de dietas ricas em fibras, prebióticos, probióticos e compostos anti-inflamatórios, como os encontrados em frutas, vegetais e azeite de oliva, podem contribuir para a preservação da função cognitiva ao reduzir a inflamação sistêmica e promover um ambiente neuroprotetor (Xu Lou; Ali; Chen, 2023; Prajapati *et al.*, 2025).

Os mecanismos pelos quais essas abordagens atuam são amplos e muitas vezes complementares: vão desde a ativação direta de circuitos neurais e promoção de neuroplasticidade, até a regulação de fatores emocionais, sociais e imunológicos que afetam diretamente o curso da doença. O efeito cumulativo dessas práticas tende a desacelerar o comprometimento funcional e proporcionar maior bem-estar físico e psicológico ao paciente.

Dessa forma, torna-se evidente que o tratamento da DA deve ir além do uso de medicamentos. Uma abordagem integrativa, que combine intervenções farmacológicas com terapias não farmacológicas personalizadas, é fundamental para garantir um cuidado mais eficaz, humano e centrado no indivíduo. O fortalecimento dessas práticas no contexto clínico e familiar representa não apenas uma forma de retardar a progressão da DA, mas também de oferecer ao paciente um cotidiano mais digno, ativo e significativo.

Figura 2. Principais tratamentos não farmacológicos para pessoas com Doença de Alzheimer.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Perspectivas futuras

Apesar dos avanços recentes no manejo da DA, os tratamentos atualmente disponíveis ainda apresentam limitações significativas. As terapias farmacológicas aprovadas, como os inibidores da colinesterase e a memantina, exercem efeitos predominantemente sintomáticos e não atuam diretamente sobre os mecanismos patológicos centrais da doença, como o acúmulo de placas β -amiloide e a hiperfosforilação da proteína TAU. Essa lacuna terapêutica evidencia a necessidade urgente no desenvolvimento de estratégias que atuem na modificação do curso da doença, interferindo em seus processos fisiopatológicos subjacentes.

Nesse contexto, imunoterapias anti-amiloide vêm se consolidando como uma das abordagens mais promissoras. O Aducanumabe, aprovado pela FDA em 2021, foi o primeiro anticorpo monoclonal voltado à β -amiloide autorizado para uso clínico. Ele atua promovendo a depuração de agregados amiloides no cérebro, tendo demonstrado redução

significativa das placas em exames de neuroimagem. Contudo, os benefícios clínicos do fármaco permanecem controversos, com resultados inconsistentes em relação à melhora da cognição e da funcionalidade dos pacientes, além de efeitos adversos notáveis como edemas cerebrais e micro-hemorragias, conhecidos como ARIA (anormalidades em imagem relacionadas à amiloide). A produção e comercialização do Aducanumabe foram descontinuadas em 2024, pela empresa norte americana Biogen (Thawabteh *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2024; Hu *et al.*, 2025).

Recentemente, o Lecanemabe, aprovado em 2023, apresentou resultados mais animadores. Em estudos clínicos de fase 3, como o ensaio Clarity AD, esse anticorpo demonstrou redução significativa do acúmulo de β -amiloide, além de melhora na função cognitiva de pacientes com DA em estágio inicial. Diferentemente do Aducanumabe, o Lecanemabe possui maior afinidade por formas solúveis e protofibrilares da β -amiloide, consideradas mais tóxicas, o que pode explicar seu perfil de eficácia superior. No entanto, a incidência de ARIA ainda exige vigilância contínua. Em 2024 foi aprovado o anticorpo monoclonal Donanemabe, específico para se ligar à placa β -amiloide derivada de piroglutamato, podendo retardar o avanço da DA (Thawabteh *et al.*, 2024; Vashisth *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2024).

Além das terapias antiamiloides, outras frentes de pesquisa ganham relevância. Estratégias que visam a proteína TAU, que é responsável pelos emaranhados neurofibrilares intracelulares, estão sendo investigadas, incluindo anticorpos monoclonais antitau, vacinas e inibidores de quinases. Simultaneamente, o papel da neuroinflamação, da disfunção mitocondrial, do estresse oxidativo e da microbiota intestinal tem sido amplamente explorado, indicando a natureza multifatorial da DA (Figura 1) e a necessidade de abordagens terapêuticas combinadas. Em 2019, foi aprovado na China o uso do Oligomanato de sódio (GV-971), um oligossacarídeo extraído de algas marinhas, utilizado no tratamento de DA por inibir a neuroinflamação desencadeada pela disbiose intestinal e modular a formação de placas β -amiloide (Zhang *et al.*, 2024).

Além disso, terapias utilizando células tronco e nanotecnologia vem ganhando destaque. Terapias com células tronco são capazes de produzir novos neurônios, além de auxiliar na redução da neuroinflamação. Já o uso da nanotecnologia auxilia em uma melhor entrega de fármacos, protegendo as drogas da degradação, além de facilitar a passagem de medicamentos pela barreira hematoencefálica (Passeri *et al.*, 2022; Rash *et al.*, 2025).

Estudos *in vitro* e *in vivo* ainda estão sendo conduzidos para determinar quais as nanopartículas são as mais adequadas para serem utilizadas no tratamento da DA, levando em conta a sua estabilidade em condições fisiológicas e a capacidade da nanopartícula de atravessar a barreira hematoencefálica. Tais fatores são limitantes para o uso das nanopartículas e mais testes são necessários para que ensaios clínicos possam ser realizados (Liu *et al.*, 2025).

Adicionalmente, a incorporação de tecnologias como inteligência artificial, biomarcadores digitais, neuroimagem funcional avançada e sequenciamento genético também tem potencial para transformar o diagnóstico precoce e a personalização das terapias. O desenvolvimento de modelos preditivos baseados em *big data* e o uso de biomarcadores plasmáticos, como o p-tau217 e o neurofilamento de cadeia leve (NfL), vêm permitindo maior precisão na estratificação de pacientes e no monitoramento da progressão da doença (Palmqvist *et al.*, 2019; Ossenkoppele *et al.*, 2025).

Portanto, ainda que os avanços atuais tragam desafios importantes, como alto custo, efeitos adversos e eficácia modesta, eles representam marcos históricos no enfrentamento da DA. O futuro do tratamento passa por uma abordagem multidimensional e personalizada, combinando terapias modificadoras da doença, intervenções não farmacológicas e suporte psicossocial integral.

Considerações Finais

A Doença de Alzheimer representa um dos maiores desafios da medicina contemporânea, devido à sua alta prevalência, progressão debilitante e à ausência de cura. Embora avanços significativos tenham sido alcançados na compreensão de seus mecanismos patológicos, os tratamentos atualmente disponíveis ainda são limitados em sua capacidade de alterar o curso da doença.

Os tratamentos farmacológicos, como os inibidores da colinesterase e os antagonistas dos receptores NMDA, desempenham papel relevante no manejo dos sintomas cognitivos e funcionais, especialmente nas fases iniciais e moderadas da doença. No entanto, sua eficácia é restrita e temporária, e frequentemente associada a efeitos adversos. Por isso, abordagens não farmacológicas têm ganhado destaque como estratégias complementares fundamentais, oferecendo benefícios que vão além do controle sintomático, ao promoverem qualidade de vida, bem-estar emocional, preservação da funcionalidade e estímulo à cognição. Intervenções como a musicoterapia,

atividade física, técnicas de relaxamento, suporte psicossocial, arteterapia e estímulo cognitivo mostram-se eficazes, especialmente quando aplicadas de forma personalizada e precoce.

Diante das limitações das terapias convencionais, novas perspectivas terapêuticas vêm sendo exploradas, com destaque para as imunoterapias baseadas em anticorpos monoclonais contra β -amiloide, como o Lecanemabe e Donanemabe. Esses medicamentos representam uma nova abordagem, voltada à modificação dos processos fisiopatológicos da doença. Ainda que seus efeitos clínicos sejam moderados e suas aplicações envolvam riscos consideráveis, constituem um avanço significativo na busca por tratamentos mais eficazes.

Portanto, os cuidados com as pessoas diagnosticadas com Doença de Alzheimer exigem uma visão integrativa e multidisciplinar, que una intervenções farmacológicas e não farmacológicas, estratégias de prevenção, suporte familiar e inovação científica. Investimentos contínuos em pesquisa, acesso equitativo ao tratamento e políticas públicas voltadas ao envelhecimento saudável são fundamentais para o enfrentamento desse desafio crescente e garantia de mais dignidade, autonomia e qualidade de vida às pessoas que vivem com esta doença.

Referências

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Alzheimer. Portaria Conjunta nº 13, 28 de Novembro de 2017.

CHEN, Yunhui *et al.* Meditation treatment of Alzheimer disease and mild cognitive impairment: A protocol for systematic review. **Medicine**, v. 99, n. 10, p. e19313, 22 mar. 2020.

CUMMINGS, Jeffrey *et al.* Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 8, n. 1, p. e12295, 1 jan. 2022.

DE LA ROSA, Adrian *et al.* Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Sport and Health Science**, v. 9, n. 5, p. 394, 1 set. 2020.

OMS. Dementia. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>>. Acesso em: 21 out. 2024.

GIUSTI, Martina; PERSIANI, Niccolò. Art therapy in Alzheimer's disease. An opportunity of collaboration between intersectoral public and private organizations in the co-design of health and social care services. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, p. 1198613, 30 nov. 2023.

HU, Haoxiang *et al.* A real-world pharmacovigilance study of adverse drug reactions associated with lecanemab and aducanumab based on WHO-VigiAccess and FAERS databases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, p. 1561020, 1 abr. 2025.

JACK, Clifford R. *et al.* Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. **Alzheimer's and Dementia**, v. 20, n. 8, p. 5143–5169, 1 ago. 2024.

KIM, Eunhee; TANZI, Rudolph E.; CHOI, Se Hoon. Therapeutic potential of exercise-hormone irisin in Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 20, n. 6, p. 1555–1564, 1 jun. 2025.

LAN, Zhengzhe *et al.* Effect and mechanism of acupuncture on Alzheimer's disease: A review. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1035376, 2023.

LIU, Liqin *et al.* Nanoscale drug formulations for the treatment of Alzheimer's disease progression. **RSC Advances**, v. 15, n. 6, p. 4031–4078, 7 fev. 2025.

MATZIORINIS, Anna Maria; KOELSCH, Stefan. The promise of music therapy for Alzheimer's disease: A review. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1516, n. 1, p. 11, 1 out. 2022.

OSSENKOPPELE, Rik *et al.* Plasma p-tau217 and tau-PET predict future cognitive decline among cognitively unimpaired individuals: implications for clinical trials. **Nature Aging** 2025 5:5, v. 5, n. 5, p. 883–896, 28 mar. 2025.

PAHLAVANI, Hamed Alizadeh. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1243869, 4 ago. 2023.

PALMQVIST, Sebastian *et al.* Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease–Related β -Amyloid Status. **JAMA Neurology**, v. 76, n. 9, p. 1060, 1 set. 2019.

PASSERI, Elodie *et al.* Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. **International Journal of Molecular Sciences** 2022, Vol. 23, Page 13954, v. 23, n. 22, p. 13954, 12 nov. 2022.

PRAJAPATI, Santosh Kumar *et al.* Protection of Alzheimer's disease progression by a human-origin probiotics cocktail. **Scientific Reports** 2025 15:1, v. 15, n. 1, p. 1–15, 10 jan. 2025.

RASH, Brian G. *et al.* Allogeneic mesenchymal stem cell therapy with laromestrocel in mild Alzheimer's disease: a randomized controlled phase 2a trial. **Nature Medicine** 2025 31:4, v. 31, n. 4, p. 1257–1266, 10 mar. 2025.

SHEIKH, Mehak; AMMAR, Mohammad. Efficacy of 5 and 10 mg donepezil in improving cognitive function in patients with dementia: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 18, 2024.

THAWABTEH, Amin Mahmood *et al.* Recent Advances in Therapeutics for the Treatment of Alzheimer's Disease. **Molecules** 2024, Vol. 29, Page 5131, v. 29, n. 21, p. 5131, 30 out. 2024.

VASHISTH, Kshitij *et al.* Immunotherapy in Alzheimer's Disease: Current Status and Future Directions. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 101, n. s1, p. S23–S39, 2024.

WOODS, Bob *et al.* Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2023, n. 1, p. CD005562, 31 jan. 2023.

XIANG, Chunchen; ZHANG, Yumei. Comparison of Cognitive Intervention Strategies for Individuals With Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. **Neuropsychology Review**, v. 34, n. 2, p. 402, 1 jun. 2023.

XU LOU, Inmaculada; ALI, Kamran; CHEN, Qilan. Effect of nutrition in Alzheimer's disease: A systematic review. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1147177, 4 maio 2023.

ZHANG, Jifa *et al.* Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. **Signal Transduction and Targeted Therapy** 2024 9:1, v. 9, n. 1, p. 1–35, 23 ago. 2024.

ZULIANI, Giovanni *et al.* Acetyl-cholinesterase-inhibitors reconsidered. A narrative review of post-marketing studies on Alzheimer's disease. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 36, n. 1, 1 dez. 2024.

CAPÍTULO 13

RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: DA CRISE GLOBAL ÀS SOLUÇÕES BIOTECNOLÓGICAS COM *Streptomyces*

ANTIMICROBIAL RESISTANCE: FROM GLOBAL CRISIS TO BIOTECHNOLOGICAL SOLUTIONS WITH *Streptomyces*

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.13>

Submetido em: 09/08/2025

Revisado em: 23/08/2025

Publicado em: 03/09/2025

Kamila Brielle Pantoja Vasconcelos

Universidade Federal do Oeste do Pará, Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade
e Biotecnologia da Rede Bionorte

<http://orcid.org/0000-0003-0490-523X>

Pablício Pereira Cardoso

Universidade Federal do Oeste do Pará, Programa de Pós-Graduação em Recursos
Naturais da Amazônia

<https://orcid.org/0009-0000-5983-5086>

Rafael Silva Cardoso

Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Saúde Coletiva

<https://orcid.org/0009-0005-6512-0243>

Zandleme Birino de Oliveira

Universidade Federal do Oeste do Pará, Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade
e Biotecnologia da Rede Bionorte

<https://orcid.org/0000-0002-9774-3358>

Amanda de Lima Silva Mumberger

Universidade Federal do Oeste do Pará, Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade
e Biotecnologia da Rede Bionorte

<https://orcid.org/0000-0003-4414-202X>

Karine Rodrigues do Nascimento Chaves

Instituto Esperança de Ensino Superior

<https://orcid.org/0000-0003-3800-7825>

Darlene Vitória Silva da Costa

Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Ciências e Tecnologia das Águas

<https://orcid.org/0000-0003-2575-4813>

Thaiana Neves Coelho

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e

Biotecnologia da Rede Bionorte

<https://orcid.org/0009-0005-9039-7121>

Vivaldo Gemaque de Almeida

Universidade Estadual do Pará, Programa de Pós-Graduação Ensino em Saúde na

Amazônia (PPG-ESA)

<https://orcid.org/0000-0002-2484-7092>

Silvia Katrine Rabelo da Silva

Universidade Federal do Oeste do Pará

<https://orcid.org/0000-0002-9408-131X>

Resumo

A resistência antimicrobiana impõe uma crise sanitária e econômica global, com aumento de morbimortalidade e pressão sobre sistemas de saúde. Este capítulo aborda produtos naturais microbianos, com ênfase em actinobactérias do gênero *Streptomyces*, como trajetória promissora para renovar o arsenal terapêutico. Parte-se do problema da queda de eficácia dos antibióticos e do esvaziamento do pipeline industrial, que exigem rotas biotecnológicas capazes de gerar moléculas com novos mecanismos de ação. Objetiva-se integrar evidências sobre a diversidade metabólica de *Streptomyces*; discutir o papel de agrupamentos de genes biossintéticos (PKS/NRPS e afins) na geração de metabólitos secundários; e apresentar estratégias de descoberta e ativação de clusters. Adota-se revisão narrativa da literatura recente em bioprospecção, mineração genômica e expressão heteróloga. A síntese indica que *Streptomyces* responde por parcela substancial dos produtos naturais bioativos conhecidos, com dezenas de BGCs por genoma, muitos silenciosos. Abordagens como mineração *in silico*, co-cultivo, edição de genomas e modulação ambiental têm expandido a ativação de compostos com atividades antibacterianas, antifúngicas e antitumorais. Conclui-se que actinobactérias, especialmente *Streptomyces*, constituem um eixo sustentável para a inovação antimicrobiana, demandando integração entre microbiologia, genômica e engenharia de processos para avançar em validação pré-clínica/clínica e escalabilidade.

Palavras-chave: Resistência Antimicrobiana, Produtos Naturais, *Streptomyces*, Agrupamentos de Genes Biossintéticos, Mineração Genômica, Descoberta de Fármacos.

Abstract

Antimicrobial resistance poses a global health and economic crisis, characterized by increased morbidity and mortality and immense pressure on healthcare systems. This chapter addresses microbial natural products, with an emphasis on actinobacteria of the genus *I*, as a promising path to renew the therapeutic arsenal. It originates from the problem of declining antibiotic efficacy and the emptying of the industrial pipeline, which demand biotechnological routes capable of generating molecules with novel mechanisms of action. The objectives are to integrate evidence on the metabolic diversity of *I*; discuss the role of biosynthetic gene clusters (PKS/NRPS and related) in the generation of secondary metabolites; and present strategies for cluster discovery and activation. A narrative review of recent literature in bioprospecting, genome mining, and heterologous expression is adopted. The synthesis indicates that *Streptomyces* accounts for a substantial portion of known bioactive natural products, with dozens of BGCs per genome, many of which are silent. Approaches such as *in silico* mining, co-culturing, genome editing, and environmental modulation have expanded the activation of compounds with antibacterial, antifungal, and antitumor activities. It is concluded that actinobacteria, especially *I*, constitute a sustainable axis for antimicrobial innovation, demanding integration between microbiology, genomics, and process engineering to advance preclinical/clinical validation and scalability.

Keywords: Antimicrobial Resistance, Natural Products, *Streptomyces*, Biosynthetic Gene Clusters, Genome Mining, Drug Discovery.

Introdução

A resistência antimicrobiana (RAM) representa uma das principais ameaças à saúde pública global no século XXI (Murray *et al.*, 2022). Em 2019, infecções causadas por bactérias resistentes foram diretamente responsáveis por aproximadamente 1,27 milhão de mortes mundialmente e contribuíram para um total de 4,95 milhões de óbitos associados à RAM (World Health Organization, 2023).

O impacto econômico da RAM é igualmente substancial: estimativas do Banco Mundial projetam que, na ausência de intervenções eficazes, a resistência antimicrobiana poderá gerar custos adicionais de US\$1 trilhão em saúde até 2050. Paralelamente, as perdas econômicas globais são estimadas entre US\$1 trilhão e US\$3,4 trilhões anuais até 2030, dependendo do cenário de impacto considerado (Shani; Nissan, 2024).

Diante dessa crise global, estratégias terapêuticas alternativas têm emergido como abordagens promissoras. Diversas abordagens biotecnológicas emergem como possíveis soluções para mitigar este problema, incluindo terapias com bacteriófagos, anticorpos monoclonais, moduladores do sistema imunológico, restauração do microbioma e ferramentas de edição genética como CRISPR-Cas9 (Singha; Singh; Soni, 2024).

Particularmente, estratégias fundamentadas em recursos microbiológicos naturais apresentam potencial promissor. Historicamente, a maioria dos antibióticos clinicamente utilizados foi derivada de micro-organismos ambientais, especialmente bactérias do gênero *Streptomyces* (Alam *et al.*, 2022; Schniete *et al.*, 2018). Este gênero é caracterizado por um amplo repertório metabólico, sendo responsável pela produção de

diversos metabólitos secundários bioativos (Boruta, 2021; Hindra; Elliot, 2024). O gênero *Streptomyces* é reconhecido como produtor prolífico de substâncias naturais, representando aproximadamente 70-80% de todos os produtos naturais bioativos identificados (Alam *et al.*, 2022; Yu *et al.*, 2024).

Nesse contexto, esta revisão teve como objetivo abordar o potencial das actinobactérias, em especial do gênero *Streptomyces*, como uma alternativa biotecnológica promissora para o desenvolvimento de novos compostos antimicrobianos, discutindo sua diversidade metabólica, mecanismos de ação, e possibilidades de aplicação frente à crise global da resistência antimicrobiana.

Desenvolvimento

Produtos naturais como alternativa no combate à resistência antimicrobiana

Os produtos naturais são compostos orgânicos produzidos por organismos vivos, como plantas, fungos e bactérias, que desempenham funções específicas em seus ecossistemas (Selim; Abdelhamid; Mohamed, 2021). Diferentemente dos metabólitos primários, que estão diretamente envolvidos no crescimento e desenvolvimento dos organismos, os metabólitos secundários, ou produtos naturais, atuam em funções ambientais e fisiológicas especializadas, como defesa contra predadores, competição por recursos e comunicação celular (Selim; Abdelhamid; Mohamed, 2021). Esses compostos têm se mostrado uma fonte valiosa de moléculas bioativas, com potencial para o desenvolvimento de novos fármacos, especialmente em um cenário de crescente resistência antimicrobiana (RAM) (Ahmed *et al.*, 2024).

No momento, mais de 2.200 compostos derivados do metabolismo secundário, com atividade biológica comprovada, foram isolados de microrganismos nativos de solos e ambientes aquáticos (Ashraf *et al.*, 2022). Esses recursos naturais são considerados fontes praticamente ilimitadas de novas moléculas bioativas, denominadas produtos naturais (PN) (Alam *et al.*, 2021). Os PNs destacam-se por sua diversidade estrutural e funcional, características que os diferenciam das moléculas sintéticas convencionais e os tornam especialmente promissores para o desenvolvimento de terapias inovadoras (Abdel-razek; *et al.*, 2020).

A síntese desses compostos é medida por enzimas codificadas por genes organizados em regiões específicas do genoma bacteriano, conhecidas como *clusters* de

agrupamentos de genes biossintéticos (AGBs) (Alam *et al.*, 2021). Esses *clusters* são responsáveis pela produção de uma ampla variedade de metabólitos secundários, muitos dos quais ainda não foram explorados (Hemmerling; Piel, 2022).

Avanços recentes na mineração genômica têm revelado a presença desses agrupamentos em uma grande diversidade de microrganismos, sugerindo um potencial químico vasto e ainda pouco explorado (Scherlach; Hertweck, 2021). Essa descoberta reforça a importância de investir em pesquisas que explorem a biodiversidade microbiana como fonte de novos agentes antimicrobianos, especialmente em um contexto em que a RAM se torna uma ameaça global à saúde pública (Atanasov; Zotchev; Dirsch; Supuran, 2021).

Ao explorar a biodiversidade, pode ser identificado os compostos com mecanismos de ações inovadores, capazes de contornar a problemática ocasionada pelos patógenos. Essa abordagem não apenas amplia o arsenal terapêutico disponível, mas também oferece uma alternativa sustentável, alinhada com a necessidade de preservação da biodiversidade (Donald *et al.*, 2022). Dentre os microrganismos que se destacam nesse cenário, actinobactérias ocupam lugar de destaque, sendo amplamente distribuídas no ecossistema, apresentando moléculas bioativas promissoras, com potencial de novos compostos bioativos e no combate a patógenos multirresistentes (Chakraborty *et al.*, 2022).

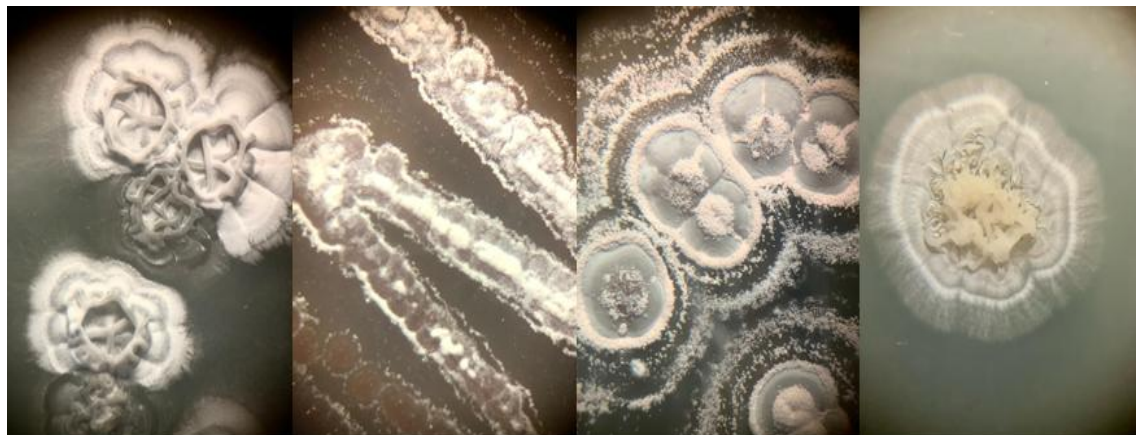
Actinobactérias: aspectos gerais e potencial biológico

Actinobactérias são bactérias Gram-positivas e filamentosas, caracterizadas por possuírem um alto teor de guanina e citosina (G+C) em seu DNA, uma característica genética que influencia sua diversidade metabólica e adaptação a diferentes ambientes (Alam *et al.*, 2022). Esses microrganismos se reproduzem principalmente por meio da formação de esporos, que apresentam um aspecto velutino, como ilustrado na Figura 1. Essa estratégia reprodutiva não apenas garante a sobrevivência em condições adversas, como períodos de estiagem ou variação de temperatura, mas também facilita a disseminação da espécie em diversos ecossistemas (Oliveira, 2021).

Além disso, as actinobactérias são reconhecidas como um dos grupos microbianos mais importantes devido à sua capacidade de produzir uma grande variedade de substâncias bioativas, como antibióticos, antifúngicos e enzimas industriais. Essa versatilidade metabólica torna-as essenciais para aplicações econômicas e

biotecnológicas, destacando seu papel central na busca por novos compostos de interesse farmacêutico e industrial (de Lima Júnior *et al.*, 2023; Assad *et al.*, 2021).

Figura 1: Aspecto velutino de actinobactérias do gênero *Streptomyces*.



Fonte: Autores.

O micélio das actinobactérias desempenha um papel fundamental em sua fisiologia e ecologia. O micélio que se desenvolve no interior do substrato, denominado micélio vegetativo, é responsável por sustentar a colônia e absorver nutrientes por meio da liberação de enzimas extracelulares, que degradam compostos complexos em moléculas assimiláveis. Já o micélio que se projeta na superfície do substrato, chamado de micélio aéreo, é caracterizado por sua aparência aveludada e por constituir o micélio reprodutivo, onde ocorre a diferenciação celular para a formação de corpos de frutificação ou propágulos (Uesugi *et al.*, 2024; Rodrigues *et al.*, 2024).

Estudos recentes destacam que a transição entre o micélio vegetativo e o aéreo é regulada por fatores ambientais, como disponibilidade de nutrientes, umidade e luz, além de vias genéticas específicas (Assad *et al.*, 2021). Esses microrganismos são reconhecidos como produtores de metabólitos secundários, com estruturas químicas complexas e atividades biológicas variadas, incluindo propriedades antimicrobianas, antitumorais e antioxidantes (Alam *et al.*, 2022; Singh *et al.*, 2020).

Essa capacidade está ligada à sua morfologia diversificada que pode variar desde formas cocoides (*Micrococcus*) e cocobacilares (*Arthrobacter*) até filamentos ramificados (*Streptomyces* spp.), sendo esta última a mais estudada devido ao seu potencial biotecnológico (Ibnouf; Aldawsari; Ali Waggiallah, 2022). Apesar de superficialmente se assemelharem a fungos filamentosos, as actinobactérias distinguem-se por serem organismos procarióticos, com parede celular rica em ácido micólico e crescimento tipicamente mais lento em comparação aos fungos (Assad *et al.*, 2020).

A formação de esporos é outro aspecto importante para a sobrevivência desses microrganismos. Essa característica é essencial para sua reprodução e resistência em condições adversas, como períodos de estiagem, variações de temperatura ou ambientes inóspitos (Li *et al.*, 2022). Os esporos podem permanecer inativos por longos períodos, germinando apenas quando encontram condições adequadas de nutrientes, umidade e temperatura, o que garante a persistência desses microrganismos em ecossistemas variados (Ibnouf; Aldawsari; Ali Waggiallah, 2022).

A classificação da cadeia de esporos, que varia de acordo com o arranjo e a morfologia dos esporos, é detalhada na Figura 3. Essa diversidade na formação está diretamente relacionada à adaptação das actinobactérias a diferentes ambientes e a sua capacidade de colonização. Sua morfologia pode ainda variar apresentando aspectos espinhosos, felpudos, verrugosos ou rugosos, dependendo do gênero e das condições de cultivo (Uesugi *et al.*, 2024; Rodrigues *et al.*, 2024).

Dentro do domínio Bactéria, as actinobactérias constituem um dos filos mais diversos, com uma ampla variedade de gêneros que se destacam por suas características fisiológicas e morfológicas únicas (Sandoval-powers *et al.*, 2021). Entre os gêneros mais estudados estão *Streptomyces*, *Rhodococcus*, *Corynebacterium* e *Mycobacterium*, que têm despertado grande interesse nas indústrias farmacêuticas e de alimentos devido à sua capacidade de produzir metabólitos secundários de alto valor agregado (De Lima Júnior *et al.*, 2023). O gênero *Streptomyces*, em particular, é o mais conhecido e estudado, sendo responsável pela produção de mais de dois terços dos antibióticos utilizados na clínica médica (Cruz-bautista *et al.*, 2023).

Esses microrganismos estão presentes em uma variedade de nichos ecológicos, incluindo solos, ambientes marinhos, manguezais e até ambientes simbiotes ou endófitos de plantas (Donald *et al.*, 2022). Sua capacidade de produzir substâncias fitoestimulantes e antimicrobianas faz deles importantes aliados na promoção do crescimento vegetal e na proteção contra patógenos (Alam *et al.*, 2022). Além disso, a versatilidade metabólica permite que sobrevivam em condições extremas, como altas ou baixas temperaturas, pH ácido ou alcalino, alta salinidade e baixa disponibilidade de nutrientes (Law *et al.*, 2020).

Além de seu papel na produção de antibióticos, as actinobactérias são agentes importantes nos ciclos globais de carbono e nitrogênio, atuando também na biorremediação de ambientes contaminados e como probióticos em humanos e animais (Law *et al.*, 2020). Sua importância ecológica e biotecnológica é reforçada pela

capacidade de produzir compostos com atividades antimicrobianas, antitumorais e herbicidas, que são utilizados nas indústrias e agricultura (Souza *et al.*, 2023).

Gênero *Streptomyces* e sua Aplicação Biotecnológica

O gênero *Streptomyces* é um dos mais representativos dentro do filo actinobactéria, sendo amplamente reconhecido por sua complexidade morfológica e metabólica (Donald *et al.*, 2022). Esses microrganismos possuem um ciclo de vida que inclui a formação de micélios vegetativos e aéreos, seguida pela produção de esporos, que garantem sua disseminação e sobrevivência em ambientes hostil (Beskrovnaya *et al.*, 2021). Durante a fase estacionária de crescimento, as hifas aéreas produzem a maioria dos metabólitos secundários, incluindo antibiótico e outras substâncias (Borba, 2021).

Além disso, a diversidade metabólica deste gênero está diretamente relacionada à sua adaptabilidade a diferentes nichos ecológicos, como solos, sedimentos marinhos e até ambientes extremos. Essa versatilidade é facilitada por seu genoma altamente complexo, que contém um grande número de *clusters* gênicos responsáveis pela síntese de metabólitos secundários (Bhattacharjee *et al.*, 2023). Esses *clusters* são ativados em resposta a condições ambientais específicas, como limitação de nutrientes ou estresse, o que explica a produção de compostos como antibióticos durante a fase estacionária (Singh *et al.*, 2020).

O potencial biotecnológico do gênero *Streptomyces* é vasto, com mais de 7.630 metabólitos bioativos identificados, muitos dos quais com aplicações antibióticas e citotóxicas (Lacey; Rutledge, 2022), como demonstrado na tabela 1. Além disso, esses microrganismos são capazes de realizar bioconversões enzimáticas de substratos complexos, como esteroides, o que os torna valiosos para a indústria farmacêutica (Barbuto ferraiuolo *et al.*, 2021).

Tabela 1. Actinobactérias do gênero *Streptomyces* produtoras de compostos bioativos identificadas por Cromatografia Acoplada a Espectrometria de Massa (CG-EM).

ISOLADO	ORIGEM	COMPOSTO BIOATIVO	ATIVIDADE REPORTADA
<i>Streptomyces</i> SN12	Solos de arroz do norte do Irã	Metil-3-(3,5-ditertbutil-4-hidroxifenil) Dibutilftalato	Atividade antibacteriana e (Mirsonbol <i>et al.</i> , 2022)

<i>Streptomyces</i> E2	Solos de região de Marrocos	Pirrolopirazina e ácido benzenoacético	Atividade antimicrobiana e antioxidantes (Rammali <i>et al.</i> , 2022)
<i>Streptomyces</i> HSN-01	Solo de Mineração	Piraclostrobina	Atividade anticâncer e antimicrobiana (Math <i>et al.</i> , 2023)
<i>Streptomyces</i> sp. ID63040	Solo	Estreptofenazinas N - acetil- cisteiniladas	Atividade antibacteriana (Vind <i>et al.</i> , 2022)
<i>Streptomyces xinghaiensis</i> SCS IO S15077	Sedimento do Mar da China Meridional	Tunicamicina E	Antibacteriana e antifúngica (Zhang <i>et al.</i> , 2020)
<i>Streptomyces</i> sp. SP5	Folhas de Citrus jambhiri	Plicacetina	Antibacteriana e antifúngica (Devi <i>et al.</i> , 2023)
<i>Streptomyces</i> sp. MBTI36	Sedimentos marinhos da ilha de Jeju, na Coreia	Cromomicina A 9, cromomicina Ap, cromomicina A 2, cromomicina A 3.	Antibacteriana (Cho <i>et al.</i> , 2020)
<i>Streptomyces</i> SPRI-371	Solo na província de Jiangsu, China	Aureonuclemicina (ANM)	Antibacteriana (Wang <i>et al.</i> , 2022)
<i>Streptomyces</i> sp. SYP-A7257	Solos rizosféricos de <i>P. notoginseng</i>	Actinomicina fungicromina tailandina B	Antibacterianas e antifúngicas (Peng <i>et al.</i> , 2020)

<i>Streptomyces bacillaris</i> MBTC38	Ambiente marinho	Lactoquinomicina (LQM- A)	A	Antibacteriana (Chung <i>et al.</i> , 2020)
<i>Streptomyces sp.</i> PBR11	Solo da rizosfera florestal, Assam, Índia	Fenol, 2,5-bis dimetiletil)	(1,1-	Antimicrobiana (Mazumdar <i>et al.</i> , 2023)
<i>Streptomyces sp.</i> BR123	Rizosfera do girassol	Meridamicina		Antimicrobiano e anticancerígeno (Ashraf <i>et al.</i> , 2022)
<i>Streptomyces albus</i> AN1 e <i>Streptomyces griseoaurantiacus</i> AD2	Pólen e mel	Undecilprodigiosina manumicina, andicidinas antimicinas	e e	Antimicrobiana (Santos-beneit <i>et al.</i> , 2022)
<i>Streptomyces hygroscopicus</i> ssp. <i>hygroscopicus</i> 5-4	Raízes de Piper austrosinense	Higromicina B, glúten exorfina B4, torvosídeo G, (z) -8-tetradecenal, piperitosídeo, sarmentosina, pubescenol		Antifúngica (Yun <i>et al.</i> , 2023)
<i>Streptomyces zhaozhouensis</i>	Sedimentos do largo da ilha de Dokdo, República da Coreia	Estreptopirróis B e C		Antimicrobiana (Heo <i>et al.</i> , 2023)
<i>Streptomyces albidoflavus</i> ANT B131	Antártica	Surugamida A, surugamida D, desferrioxamina B + A1, desferrioxamina E e ectoína		Antimicrobiana (De França <i>et al.</i> , 2023)
<i>Streptomyces showdoensis</i> BYF17	Cupins	desferrioxamina E e ectoína O-acetaminofenol, ácido fenazina-1,6-dicarboxílico, ácido fenilacético, fenazinolina D, izumifenazina A,		Antimicrobiana (Huang <i>et al.</i> , 2023)

izumifenazina B e
fenazinolina E

Fonte: Autores.

Genes biossintéticos e sua relevância na produção de metabólitos secundários

A biossíntese de produtos naturais em actinobactérias, especialmente no gênero *Streptomyces*, está intimamente ligada a sistemas enzimáticos complexos, como as poliketídicas sintases (PKS) e as peptídicas sintases não ribossômicas (NRPS) (Caicedo-Montoya *et al.*, 2021). Esses sistemas são responsáveis pela produção de uma ampla gama de metabólitos secundários com atividades antibacterianas, antitumorais e antifúngicas, que são essenciais no combate a patógenos multirresistentes (Clavo, 2022). A investigação dessas vias biossintéticas tem permitido a identificação e classificação de cepas microbianas com base em sua capacidade de produzir compostos bioativos, utilizando técnicas como a amplificação de genes específicos e o uso de *primers* direcionados (Neves *et al.*, 2023).

Streptomyces são particularmente notáveis por sua capacidade de sintetizar antibióticos por meio de grandes complexos enzimáticos, que envolvem tanto PKS quanto NRPS (Al-shaibani *et al.*, 2021). Esses sistemas utilizam múltiplos domínios enzimáticos para realizar modificações químicas que resultam em uma diversidade estrutural e funcional impressionante, permitindo a produção de compostos com atividades diversas (Quinn *et al.*, 2020).

Além disso, o avanço nas técnicas de sequenciamento genômico e a mineração *in silico* têm revolucionado a identificação de *clusters* de agrupamentos de genes biossintéticos (AGBs), que são genes responsáveis pela produção de metabólitos secundários (Al-shaibani *et al.*, 2021). Estima-se que uma única cepa de *Streptomyces* possa conter de 25 a 70 BGCs, muitos dos quais permanecem "silenciosos" ou não expressos em condições laboratoriais convencionais, representando um vasto potencial químico ainda inexplorado (Donald *et al.*, 2022).

A maior parte dos AGBs está associada às vias de PKS e NRPS, indicando que polipeptídeos, peptídeos não ribossômicos e seus híbridos são os principais metabólitos secundários produzidos por actinobactérias (Bhattacharjee *et al.*, 2023). Esses sistemas são ainda classificados em subgrupos, como PKS-I e PKS-II, que permitem a

diversificação estrutural dos compostos produzidos, ampliando seu potencial biotecnológico (Ashraf *et al.*, 2022).

Conclusão

A resistência antimicrobiana constitui um desafio crescente à saúde pública mundial, demandando urgentemente alternativas terapêuticas inovadoras. Diante deste cenário, as actinobactérias emergem como uma promissora fonte biotecnológica, destacando-se o gênero *streptomyces*, devido à sua ampla diversidade metabólica e capacidade de produzir metabólitos secundários com elevado potencial antimicrobiano e biotecnológico.

A exploração contínua desses microrganismos através de estratégias como a mineração genômica, identificação e atividade de genes biossintéticos silenciosos, representa um caminho eficaz para a descoberta de novos compostos bioativos capazes de combater microrganismos multirresistentes.

É essencial destacar que, apesar dos avanços recentes, muitas dessas substâncias permanecem ainda inexploradas ou subaproveitadas, demandando investimentos adicionais em pesquisas aplicadas e translacionais. Estudos futuros devem enfatizar não apenas a identificação de novos compostos, mas também sua validação clínica, escalabilidade produtiva e sustentabilidade ambiental. Assim, reforça-se a necessidade de uma abordagem integrada e interdisciplinar, unindo microbiologia, genômica, bioquímica e biotecnologia, para enfrentar efetivamente a crise global da resistência antimicrobiana.

Referências

ABDEL-RAZEK, A. S.; EL-NAGGAR, M. E.; ALLAM, A.; MORSY, O. M. et al. Microbial natural products in drug discovery. *Processes*, 8, n. 4, p. 470, 2020.

AHMED, S. K.; HUSSEIN, S.; QURBANI, K.; IBRAHIM, R. H.; FAREEQ, A.; MAHMOOD, K. A.; MOHAMED, M. G. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. **Journal of Medicine, Surgery, and Public Health**, [s. l.], v. 2, p. 100081, 1 abr. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.glmedi.2024.100081>.

ALAM, A.; TANVEER, F.; KHALIL, A. T.; ZOHRA, T.; KHAMLICH, S.; ALAM, M. M.; SALMAN, M.; ALI, M.; IKRAM, A.; SHINWARI, Z. K.; MAAZA, M. Silver nanoparticles biosynthesized from secondary metabolite producing marine actinobacteria and evaluation of their biomedical potential. **Antonie van Leeuwenhoek**, [s. l.], v. 114, n. 10, p. 1497–1516, 1 out. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10482-021-01616-5>.

ALAM, K.; MAZUMDER, A.; SIKDAR, S.; ZHAO, Y.-M.; HAO, J.; SONG, C.; WANG, Y.; SARKAR, R.; ISLAM, S.; ZHANG, Y.; LI, A. *Streptomyces*: The biofactory of secondary metabolites. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 13, p. 968053, 29 set. 2022. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.968053>.

ASHRAF N, ZAFAR S, MAKITRYNSKYY R, BECHTHOLD A, SPITELLER D, SONG L, ANWAR MA, LUZHETSKYY A, KHAN AN, AKHTAR K, KHALIQ S. Revealing Genome-Based Biosynthetic Potential of *Streptomyces* sp. BR123 Isolated from Sunflower Rhizosphere with Broad Spectrum Antimicrobial Activity. **Antibiotics (Basel)**. 2022 Aug 4;11(8):1057. doi: 10.3390/antibiotics11081057. PMID: 36009926; PMCID: PMC9405382.

ASSAD, B. M.; SAVI, D. C.; BISCAIA, S. M. P.; MAYRHOFFER, B. F.; IANTAS, J.; MEWS, M.; DE OLIVEIRA, J. C.; TRINDADE, E. S.; GLIENKE, C. Endophytic actinobacteria of *Hymenachne amplexicaulis* from the Brazilian Pantanal wetland produce compounds with antibacterial and antitumor activities. **Microbiological Research**, [s. l.], v. 248, p. 126768, 1 jul. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126768>.

ASHRAF, N.; ZAFAR, S.; MAKITRYNSKYY, R.; BECHTHOLD, A. et al. Revealing genome-based biosynthetic potential of *Streptomyces* sp. BR123 isolated from sunflower rhizosphere with broad spectrum antimicrobial activity. **Antibiotics**, 11, n. 8, p. 1057, 2022.

ATANASOV, A. G.; ZOTCHEV, S. B.; DIRSCH, V. M.; SUPURAN, C. T. Natural products in drug discovery: Advances and opportunities. **Nature reviews Drug discovery**, 20, n. 3, p. 200-216, 2021.

BARBUTO FERRAIUOLO, S.; CAMMAROTA, M.; SCHIRALDI, C.; RESTAINO, O. F. *Streptomyces* as platform for biotechnological production processes of drugs. **Applied Microbiology and Biotechnology**, 105, p. 551-568, 2021.

BESKROVNAYA, P.; SEXTON, D. L.; GOLMOHAMMADZADEH, M.; HASHIMI, A.; TOCHEVA, E. I. Structural, Metabolic and Evolutionary Comparison of Bacterial Endospore and Exospore Formation. *Frontiers in Microbiology*, [s. l.], v. 12, 9 mar. 2021. DOI 10.3389/fmicb.2021.630573. Disponível em: 56 <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.630573/full>.

BHATTACHARJEE, A.; SARMA, S.; SEN, T.; DEVI, M. V.; DEKA, B.; SINGH, A. K. Genome mining to identify valuable secondary metabolites and their regulation in Actinobacteria from different niches. **Archives of Microbiology**, [s. l.], v. 205, n. 4, p. 127, 21 mar. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03482-3>.

BORBA, M. P. Isolamento, identificação molecular e produtos naturais de *Streptomyces* isolados da Antártica. 2021.

BORUTA, T. A bioprocess perspective on the production of secondary metabolites by *Streptomyces* in submerged co-cultures. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, [S. l.], v. 37, n. 10, p. 171, 7 set. 2021.

CLAVO, R. F. Genomic: metabolomics exploration of *Streptomyces* sp. B81 in the search for new bioactive compounds with antibacterial and antiproliferative activities [Exploração genômica e metabolômica de *Streptomyces* sp. B81 na busca de novos compostos bioativos com atividades antibacteriana e antiproliferativa]. 2022. Tese (Doutorado em Genética e 57 Biologia Molecular) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas, SP, [s.n.], 2022.

CHAKRABORTY, B.; KUMAR, R. S.; ALMANSOUR, A. I.; GUNASEKARAN, P.; NAYAKA, S. Bioprospection and secondary metabolites profiling of marine *Streptomyces levis* strain KS46. **Saudi Journal of Biological Sciences**, [s. l.], v. 29, n. 2, p. 667–679, 1 fev. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.11.055>.

CHO E, KWON OS, CHUNG B, LEE J, SUN J, SHIN J, OH KB. Antibacterial Activity of Chromomycins from a Marine-Derived *Streptomyces microflavus*. **Mar Drugs**. 2020 Oct 21;18(10):522. doi: 10.3390/md18100522. PMID: 33096696; PMCID: PMC7588889.

CRUZ-BAUTISTA, R.; RUÍZ-VILLAFÁN, B.; ROMERO-RODRÍGUEZ, A.; RODRÍGUEZ-SANOJA, R. et al. Trends in the two-component system's role in the synthesis of antibiotics by *Streptomyces*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, p. 1-17, 2023.

CHUNG, B.; KWON, O.-S.; SHIN, J.; OH, K.-B. Antibacterial activity and mode of action of lactoquinomycin A from *Streptomyces bacillaris*. **Marine drugs**, 19, n. 1, p. 7, 2020.

DEVI, S.; SHARMA, M.; MANHAS, R. K. Purification and biological analysis of antimicrobial compound produced by an endophytic *Streptomyces* sp. **Sci Rep**, 13, n. 1, p. 15248, Sep 14 2023.

DE LIMA JÚNIOR, A. A.; DE SOUSA, E. C.; DE OLIVEIRA, T. H. B.; DE SANTANA, R. C. F.; DA SILVA, S. K. R.; COELHO, L. C. B. B. Genus *Streptomyces*: Recent advances for biotechnological purposes. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, [s. l.], v. 70, n. 4, p. 1504 1517, ago. 2023. <https://doi.org/10.1002/bab.2455>.

DONALD, L.; PIPITE, A.; SUBRAMANI, R.; OWEN, J. et al. *Streptomyces*: Still the biggest producer of new natural secondary metabolites, a current perspective. **Microbiology Research**, 13, n. 3, p. 418-465, 2022.

HEMMERLING, F.; PIEL, J. Strategies to access biosynthetic novelty in bacterial genomes for drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 359–378, maio 2022. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00414-6>.

HEO CS, KANG JS, KWON JH, ANH CV, SHIN HJ. Pyrrole-Containing Alkaloids from a Marine-Derived Actinobacterium *Streptomyces zhaozhouensis* and Their Antimicrobial and Cytotoxic Activities. **Mar Drugs**. 2023 Mar 6;21(3):167. doi: 10.3390/md21030167. PMID: 36976216; PMCID: PMC10054583.

HINDRA; ELLIOT, M. A. Multifactorial genetic control and magnesium levels govern the production of a *Streptomyces* antibiotic with unusual cell density dependence. **mSystems**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. e01368-23, 11 mar. 2024.

HUANG, Z.; TANG, W.; JIANG, T.; XU, X. et al. Structural characterization, derivatization and antibacterial activity of secondary metabolites produced by termite-associated *Streptomyces showdoensis* BYF17. **Pest Management Science**, 79, n. 5, p. 1800-1808, 2023.

LACEY, H. J.; RUTLEDGE, P. J. Recently Discovered Secondary Metabolites from *Streptomyces* Species. **Molecules**, [s. l.], v. 27, n. 3, p. 887, jan. 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27030887>.

LAW, J. W.-F.; LETCHUMANAN, V.; TAN, L. T.-H.; SER, H.-L. et al. The rising of “modern actinobacteria” era. **Progress In Microbes & Molecular Biology**, 3, n. 1, 2020.

LI, J.; ZHANG, L.; YAO, G.; ZHU, L.; LIN, J.; WANG, C.; DU, B.; DING, Y.; MEI, X. Synergistic effect of co-culture rhizosphere *Streptomyces*: A promising strategy to enhance antimicrobial activity and plant growth-promoting function. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 13, 11 ago. 2022. DOI 10.3389/fmicb.2022.976484.

Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.976484/full>.

MATH HH, NAYAKA S, RUDRAPPA M, KUMAR RS, ALMANSOUR AI, PERUMAL K, KANTLI GB. Isolation, Characterization of Pyraclostrobin Derived from Soil Actinomycete *Streptomyces* sp. HSN-01 and Its Antimicrobial and Anticancer Activity. **Antibiotics (Basel)**. 2023 Jul 20;12(7):1211. doi: 10.3390/antibiotics12071211. PMID: 37508307; PMCID: PMC10376734.

MAZUMDAR R, DUTTA PP, SAIKIA J, BORAH JC, THAKUR D. *Streptomyces* sp. Strain PBR11, a Forest-Derived Soil Actinomycetia with Antimicrobial Potential. **Microbiol Spectr**. 2023 Jan 31;11(2): e0348922. doi: 10.1128/spectrum.03489-22. Epub ahead of print. PMID: 36719230; PMCID: PMC10101066.

MIRSONBOL, S. Z.; ISSAZADEH, K.; ZARRABI, S.; MIRPOUR, M. Evaluation of antimicrobial activity of *Streptomyces pactum* isolated from paddy soils and identification of bioactive volatile compounds by GC-MS analysis. **World Journal of Microbiology & Biotechnology**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 63, 29 dez. 2022. <https://doi.org/10.1007/s11274-022-03508-w>.

MURRAY, C. J. L. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, [S. l.], v. 399, n. 10325, p. 629–655, 12 fev. 2022.

NEVES, K.; DA SILVA, J. C. I.; DE QUEIROZ, C. A.; KOOLEN, H. H. F. et al., 2023, Atividade antimicrobiana de extratos de duas linhagens de *Streptomyces* amazônicas contra fitopatógenos agrícolas. In: CONGRESSO SOBRE DIVERSIDADE MICROBIANA DA AMAZÔNIA, 8., 2023, Manaus. Anais... Manaus: Embrapa, 2023. p. 79.

OLIVEIRA, F. S. Bioprospecção e avaliação do potencial antimicrobiano de actinobactérias do solo rizóide de açaí (*Euterpe oleracea*) no município de Igarapé-Açu no estado do Pará. **Brazilian Journal of Development**, 7, n. 6, p. 64309-64318, 2021.

PENG, F.; ZHANG, M.-Y.; HOU, S.-Y.; CHEN, J. et al. Insights into *Streptomyces* spp. isolated from the rhizospheric soil of *Panax notoginseng*: isolation, antimicrobial activity and biosynthetic potential for polyketides and non-ribosomal peptides. **BMC microbiology**, 20, n. 1, p. 1-16, 2020.

QUINN, G. A.; BANAT, A. M.; ABDELHAMEED, A. M.; BANAT, I. M. *Streptomyces* from traditional medicine: sources of new innovations in antibiotic discovery. **J Med Microbiol**, 69, n. 8, p. 1040-1048, Aug 2020.

RAMMALI, S.; KAMAL, F. Z.; EL AALAOU, M.; BENCHARKI, B.; BURLUI, V.; KHATTABI, A.; ABDERRAHIM, A.; SAAD, S.; ROMILA, L.; NOVAC, B.; AITLHAJ- MHAND, R.; PETROAIE, A. D.; CIOBICĂ, A. In vitro antimicrobial and antioxidant activities of bioactive compounds extracted from *Streptomyces africanus* strain E2 isolated from Moroccan soil. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 27372, 9 nov. 2024b. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77729-4>.

RODRIGUES, T. E. Solos da Amazônia. O solo nos grandes domínios morfoclimáticos do Brasil e o desenvolvimento sustentado. 1ed. Viçosa, MG: SBCS; UFV, DPS. 1996, v., p. 19-60.

SANDOVAL-POWERS, M.; KRÁLOVÁ, S.; NGUYEN, G.-S.; FAWWAL, D. V. et al. *Streptomyces poriferorum* sp. nov., a novel marine sponge-derived Actinobacteria species expressing anti-MRSA activity. **Systematic and Applied Microbiology**, 44, n. 5, p. 126244, 2021.

SANTOS-BENEIT F, CENICEROS A, NIKOLAOU A, SALAS JA, GUTIERREZ-MERINO J. Identification of Antimicrobial Compounds in Two *Streptomyces* sp. Strains Isolated From Beehives. **Front Microbiol**. 2022 Feb 3;13:742168. doi: 10.3389/fmicb.2022.742168. PMID: 35185841; PMCID: PMC8851239.

SCHERLACH, K.; HERTWECK, C. Mining and unearthing hidden biosynthetic potential. **Nature Communications**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 3864, 23 jun. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24133-5>.

SCHNIETE, J. K. *et al.* Expanding Primary Metabolism Helps Generate the Metabolic Robustness To Facilitate Antibiotic Biosynthesis in *Streptomyces*. **mBio**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 10.1128/mbio.02283-17, 6 fev. 2018.

SELIM, M. S. M.; ABDELHAMID, S. A.; MOHAMED, S. S. Secondary metabolites and biodiversity of actinomycetes. **Journal of Genetic Engineering and Biotechnology**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 72, 1 dez. 2021. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00156-9>.

SHANI, L.; NISSAN, I. Editorial: Antibiotics overuse as the driving force behind antimicrobial resistance. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 14, 29 fev. 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2024.1373846/full>.

SIGNE, J. K. *et al.* Anticonvulsant activities of friedelan-3-one and n-dotriacontane both isolated from *Harungana madagascariensis* Lam (Hypericaceae) seeds extracts. **Journal of Medicinal Plants Research**, [S. l.], v. 14, n. 10, p. 509–517, 31 out. 2020.

SINGH, T. A.; PASSARI, A. K.; JAJOO, A.; BHASIN, S.; GUPTA, V. K.; HASHEM, A.; ALQARAWI, A. A.; ABD_ALLAH, E. F. Tapping Into Actinobacterial Genomes for Natural Product Discovery. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 12, 22 jun. 2021. DOI 10.3389/fmicb.2021.655620. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.655620/full>.

SINGHA, B.; SINGH, V.; SONI, V. Alternative therapeutics to control antimicrobial resistance: a general perspective. **Frontiers in Drug Discovery**, [S. l.], v. 4, 17 jul. 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/drug-discovery/articles/10.3389/fddsv.2024.1385460/full>.

SOUZA, E. R. G.; DA SILVA, J. C. C.; PISMEL, J. A. R.; MARTINS, H. H. S. et al. Análise da influência ambiental sobre as propriedades de actinobactérias de manguezais da Amazônia. **CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES**, 16, n. 9, p. 16827-16846, 2023.

UESUGI, J. H. E.; DOS SANTOS CALDAS, D.; COELHO, B. B. F.; PRAZES, M. C. C.; OMURA, L. Y. E.; PISMEL, J. A. R.; BEZERRA, N. V. Morphological diversity of actinobacteria isolated from oil palm compost (*Elaeis guineensis*). **Brazilian Journal of Microbiology**, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 455–469, 1 mar. 2024. <https://doi.org/10.1007/s42770-023-01178-w>.

YU, B. *et al.* Characterization and Bioactive Metabolite Profiling of *Streptomyces* sp. Y009: A Mangrove-Derived Actinomycetia with Anticancer and Antioxidant Potential. **Microorganisms**, [S. l.], v. 12, n. 11, p. 2300, nov. 2024.

CAPÍTULO 14

O ARSENAL BIOATIVO DE *Streptomyces*: DE COMPOSTOS HISTÓRICOS A NOVAS DESCOBERTAS

THE BIOACTIVE ARSENAL OF *Streptomyces*: FROM HISTORICAL COMPOUNDS TO NEW DISCOVERIES

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.14>

Submetido em: 03/09/2025

Revisado em: 05/09/2025

Publicado em: 06/09/2025

Kamila Brielle Pantoja Vasconcelos

Universidade Federal do Oeste do Pará, Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade
e Biotecnologia da Rede Bionorte

<http://orcid.org/0000-0003-0490-523X>

Pablício Pereira Cardoso

Universidade Federal do Oeste do Pará, Programa de Pós-Graduação em Recursos
Naturais da Amazônia

<https://orcid.org/0009-0000-5983-5086>

Rafael Silva Cardoso

Universidade Federal do Oeste do Pará, Instituto de Saúde Coletiva

<https://orcid.org/0009-0005-6512-0243>

Zandleme Birino de Oliveira

Universidade Federal do Oeste do Pará, Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade
e Biotecnologia da Rede Bionorte

<https://orcid.org/0000-0002-9774-3358>

Amanda de Lima Silva Mumberger

Universidade Federal do Oeste do Pará, Programa de Pós-Graduação em
Biodiversidade e Biotecnologia da Rede Bionorte

<https://orcid.org/0000-0003-4414-202X>

Karine Rodrigues do Nascimento Chaves

Instituto Esperança de Ensino Superior

<https://orcid.org/0000-0003-3800-7825>

Sâmia Rocha Pereira

Universidade Federal do Oeste do Pará, Programa de Pós-Graduação em Recursos

Naturais da Amazônia

<https://orcid.org/0009-0002-2376-0873>

Thaiana Neves Coelho

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e

Biotecnologia da Rede Bionorte

<https://orcid.org/0009-0005-9039-7121>

Vivaldo Gemaque de Almeida

Universidade Estadual do Pará, Programa de Pós-Graduação Ensino em Saúde na

Amazônia (PPG-ESA)

<https://orcid.org/0000-0002-2484-7092>

Silvia Katrine Rabelo da Silva

Universidade Federal do Oeste do Pará

<https://orcid.org/0000-0002-9408-131X>

Resumo

A resistência antimicrobiana (RAM) representa uma crise de saúde pública global, impulsionada pelo surgimento de patógenos multirresistentes e pela estagnação na descoberta de novos antibióticos, ameaçando a eficácia de tratamentos e a segurança de procedimentos médicos. Neste cenário, o gênero bacteriano *Streptomyces* ressurge como uma fonte estratégica para a renovação do arsenal terapêutico. Este capítulo, elaborado como uma revisão narrativa, sintetiza a importância histórica e o potencial futuro de *Streptomyces* na busca por novos compostos bioativos. Aborda-se a magnitude da RAM, exemplificada por microrganismos do grupo ESKAPE, e a drástica redução no desenvolvimento de novas classes de antimicrobianos nas últimas décadas. Historicamente, *Streptomyces* é responsável pela produção de aproximadamente dois terços dos antibióticos conhecidos, como a estreptomicina e as tetraciclina. A análise de seus genomas extensos revela um vasto repertório de agrupamentos de genes biossintéticos (BGCs), muitos dos quais permanecem silenciosos ou "crípticos" em condições laboratoriais padrão. A ativação desses BGCs inexplorados, por meio de abordagens que integram genômica e biotecnologia, constitui uma das fronteiras mais promissoras para a identificação de moléculas com mecanismos de ação inovadores. Conclui-se que a exploração sistemática do potencial genético de *Streptomyces* é fundamental para o desenvolvimento de uma nova geração de antimicrobianos capazes de combater as infecções causadas por patógenos resistentes, oferecendo uma resposta biotecnológica à crescente ameaça da RAM.

Palavras-chave: agentes antibacterianos; produtos naturais; descoberta de fármacos; grupos de genes biossintéticos.

Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) represents a global public health crisis, driven by the emergence of multidrug-resistant pathogens and stagnation in the discovery of new antibiotics, threatening the efficacy of treatments and the safety of medical procedures. In this context, the bacterial genus *Streptomyces* re-emerges as a strategic source for renewing the therapeutic arsenal. This chapter, developed as a narrative review, synthesizes the historical importance and future potential of *Streptomyces* in the search for new bioactive compounds. It addresses the magnitude of AMR, exemplified by microorganisms from the ESKAPE group, and the drastic reduction in the development of new antimicrobial classes in recent decades. Historically, *Streptomyces* is responsible for producing approximately two-thirds of known antibiotics, such as streptomycin and tetracyclines. The analysis of their extensive genomes reveals a vast repertoire of biosynthetic gene clusters (BGCs), many of which remain silent or "cryptic" under standard laboratory conditions. The activation of these unexplored BGCs, through approaches that integrate genomics and biotechnology, constitutes one of the most promising frontiers for identifying molecules with innovative mechanisms of action. It is concluded that the systematic exploration of the genetic potential of *Streptomyces* is fundamental for the development of a new generation of antimicrobials capable of combating infections caused by resistant pathogens, offering a biotechnological response to the growing threat of AMR.

Keywords: anti-bacterial agents; natural products; drug discovery; biosynthetic gene clusters.

Introdução

O sucesso da medicina contemporânea depende fundamentalmente da disponibilidade de antimicrobianos eficazes, os quais revolucionaram o tratamento de infecções bacterianas (Butler *et al.*, 2023). Entretanto, observa-se atualmente uma crise de saúde pública global, caracterizada pelo aumento da prevalência de microrganismos multirresistentes e pela redução significativa no desenvolvimento de novos antibióticos (Naghavi *et al.*, 2024). Essa situação, denominada “era pós-antibióticos”, exige a segurança de procedimentos médicos de rotina e de terapias de alta complexidade, incluindo transplantes de órgãos e protocolos quimioterápicos (Salam *et al.*, 2023).

A crescente prevalência de microrganismos do grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterobacter*) exemplifica essa problemática. Tal cenário demonstra a necessidade crítica de intensificar a pesquisa e desenvolvimento de antimicrobianos com mecanismos de ação inovadores, capazes de superar os mecanismos de resistência já existentes e expandir as opções terapêuticas disponíveis (Miller; Arias, 2024).

O gênero bacteriano *Streptomyces* representa a fonte mais significativa de produtos naturais com aplicação terapêutica. Este grupo taxonômico é responsável pela

produção de aproximadamente dois terços de todos os antibióticos conhecidos, incluindo fármacos icônicos como a estreptomicina, as tetraciclina e o cloranfenicol, que foram pilares da medicina por décadas (Alam *et al.*, 2022).

A capacidade biossintética dessas actinobactérias está relacionada aos seus genomas extensos, que contêm numerosos agrupamentos de genes biossintéticos (biosynthetic gene clusters - BGCs) (Alam *et al.*, 2022). Estudos genômicos demonstram que a maioria desses BGCs permanece inativa ou críptica em condições laboratoriais convencionais, constituindo um reservatório químico ainda inexplorado. A ativação desse potencial genético representa, portanto, uma estratégia promissora para a descoberta de novos compostos antimicrobianos. Esta revisão teve como objetivo discutir o papel do gênero *Streptomyces* como fonte relevante para a descoberta de novos antimicrobianos, abordando sua importância histórica e as abordagens atuais que superam limitações metodológicas tradicionais para explorar seu potencial biossintético no contexto da resistência antimicrobiana.

Metodologia

Este estudo foi conduzido como uma revisão narrativa da literatura com abordagem qualitativa, focada em sintetizar e discutir o conhecimento atual sobre o potencial do gênero *Streptomyces* na descoberta de novos antimicrobianos, não sendo realizada metanálise devido à heterogeneidade dos trabalhos. Para a sua realização, as buscas foram conduzidas nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com prioridade para trabalhos publicados nos últimos cinco anos, sendo a pesquisa complementada por uma busca manual nas referências dos artigos selecionados. A estratégia de busca empregou combinações de descritores e palavras-chave em português, inglês e espanhol (*Streptomyces*, antimicrobiano, resistência antimicrobiana, produtos naturais, descoberta de fármacos) com os operadores booleanos AND e OR. A seleção dos artigos seguiu critérios de elegibilidade que incluíram artigos originais e de revisão sobre a bioprospecção e genômica de *Streptomyces* para fins antimicrobianos, excluindo-se editoriais, duplicatas e materiais fora do escopo. A síntese dos resultados foi realizada de forma narrativa, organizando as informações em seções temáticas que abordam as classes de metabólitos, as estratégias de descoberta e as implicações para o combate à resistência bacteriana, destacando-se também as lacunas de conhecimento.

Resistência antimicrobiana: um desafio para a saúde pública

A introdução de antibióticos na prática clínica representou um dos maiores avanços da medicina do século XX, revolucionando o tratamento de doenças infecciosas e salvando milhões de vidas (Murugaiyan *et al.*, 2022). No entanto, o uso indiscriminado e inadequado desses medicamentos tem levado ao surgimento de um grave problema de saúde pública: a resistência antimicrobiana (RAM) (Ahmed *et al.*, 2024). A RAM ocorre quando microrganismos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas, desenvolvem a capacidade de sobreviver e se multiplicar mesmo na presença de drogas desenvolvidas para eliminá-los, tornando os tratamentos convencionais ineficazes (Chambial *et al.*, 2025).

A resistência de patógenos aos fármacos tem assumido proporções alarmantes, comprometendo a eficácia de terapias medicamentosas e resultando em um declínio significativo no combate a infecções (Ahmed *et al.*, 2023). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 60% da população mundial depende da medicina tradicional para seus cuidados de saúde, o que evidencia a necessidade urgente de políticas públicas para o controle da RAM (Oladunjoye *et al.*, 2022). Entre as medidas propostas, destacam-se o uso racional de antibióticos, o aumento da vigilância epidemiológica e o investimento em pesquisas para o desenvolvimento de novas moléculas e ferramentas terapêuticas (Castilho *et al.*, 2024).

O surgimento de patógenos multirresistentes (MDR) tem se tornado uma ameaça global, com elevadas taxas de mortalidade associadas a infecções que antes eram tratáveis (Chambial *et al.*, 2025). Estima-se que, até 2050, as mortes causadas por infecções bacterianas resistentes possam aumentar de 700.000 para mais de 10 milhões anualmente, representando um risco significativo para a vida humana e para a economia global (Naghavi *et al.*, 2024).

Entre os patógenos mais preocupantes, destacam-se os seis microrganismos agrupados sob a sigla "ESKAPE": *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterobacter* (Murugaiyan *et al.*, 2022). Esses patógenos são frequentemente associados a infecções hospitalares e apresentam resistência a múltiplos antibióticos, dificultando seu controle (Miller; Arias, 2024).

Um exemplo emblemático é o *Staphylococcus aureus*, que desenvolveu resistência progressiva aos antibióticos, tornando a penicilina ineficaz devido à produção de β -lactamases (Schneider, 2021). Atualmente, cepas resistentes à meticilina (MRSA) e

Enterococcus faecium resistente à vancomicina (VRE) são patógenos de alta prioridade, com necessidade urgente de novos tratamentos (Ahmed *et al.*, 2023). Infecções por essas bactérias aumentam significativamente o risco de mortalidade em comparação com microrganismos sensíveis (Murray *et al.*, 2022).

O tratamento de infecções resistentes exige o uso de medicamentos mais caros e prolongados, além de hospitalizações mais longas, o que aumenta substancialmente os custos para os sistemas de saúde (Poudel *et al.*, 2023). Nos Estados Unidos, a RAM custa cerca de US\$ 20 bilhões anualmente em despesas adicionais com saúde. Em países de baixa e média renda, o impacto econômico é ainda mais grave (Poudel *et al.*, 2023). Nessas regiões, os pacientes enfrentam gastos elevados devido a necessidade de tratamentos prolongados e aos fármacos de segunda linha que são mais caros (Iskandar *et al.* 2021).

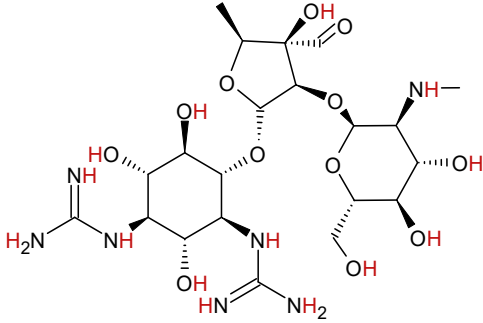
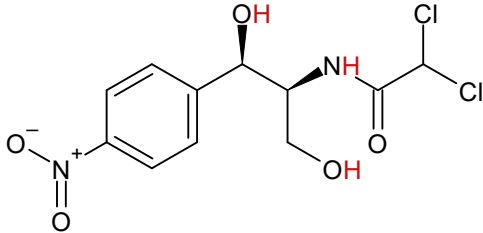
Pacientes em tratamento de câncer, especialmente aqueles em quimioterapia, são particularmente vulneráveis a infecções por patógenos resistentes, o que pode comprometer seus resultados e taxas de sobrevivência (Alhamdu Dawa Bulus *et al.*, 2024). A combinação de imunossupressão (Hassouneh *et al.*, 2025), uso frequente de antibióticos (Arshad; Toori; Rahim, 2025), exposição hospitalar e procedimentos invasivos (Haddad *et al.*, 2025) são fatores que contribuem com esta maior vulnerabilidade. Por isso, inovações e investimentos são fundamentais para enfrentar essa crescente ameaça.

A descoberta da penicilina na década de 1940 por exemplo, marcou o início da “Era de Ouro dos Antibióticos” (Brüssow, 2024), seguida pela identificação de outras classes de antibióticos, como actinomicina e estreptomicina (Saikia; Chetia, 2024). No entanto, nas últimas décadas, o ritmo de descoberta de novas moléculas antimicrobianas diminuiu drasticamente (Farha; Tu; Brown, 2025). Nos últimos 20 anos, apenas duas novas classes de antibióticos (lipopeptídeos e oxazolidinonas) foram desenvolvidas e aprovadas por agências regulatórias, com cobertura terapêutica limitada principalmente para bactérias Gram-positivas (Nogueira, 2022). Esse cenário evidencia a necessidade de investimentos em pesquisas para a descoberta de novos compostos bioativos.

Nesse contexto, actinobactéria, especialmente do gênero *Streptomyces*, têm se destacado como fonte promissora de metabólitos secundários (Cavalcante *et al.*, 2022), sendo responsáveis pela produção de ampla variedade de fármacos, incluindo antibióticos e antifúngicos, com aplicações na medicina, como apresentado na tabela 1 (De Simeis; Serra, 2021). Sua diversidade química e seu potencial biológico reforçam sua importância

em detrimento da síntese de seus compostos sintéticos já identificados (Takahashi; Nakashima, 2018). No entanto, apesar do avanço no conhecimento sobre essas bactérias, grande parte de seu potencial permanece pouco explorado, especialmente em ecossistemas biodiversos como a Amazônia.

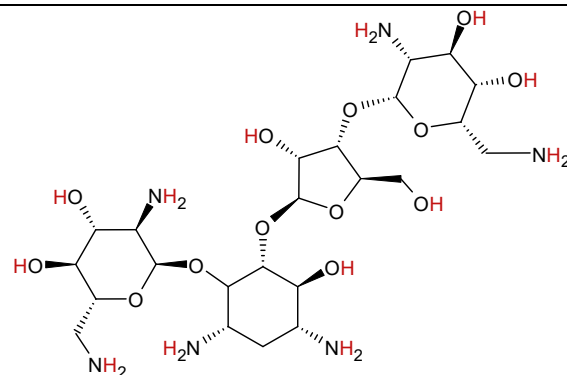
Tabela 1. Fármacos produzidos através das moléculas bioativas produzidas por actinobactérias do gênero *Streptomyces*.

Compostos	Atividade	Isolado	Estrutura	Referência
Estreptomicina	Antibiótico	<i>Streptomyces griseus</i>	 Estreptomicina	(Vanderlinde; Yegian, 1948)
Cloranfenicol	Antibiótico	<i>Streptomyces venezuelae</i>	 Cloranfenicol	(Bewick; Williams; Veltkamp, 1976)

Neomicina

Antibiótico

Streptomyces
fradiae



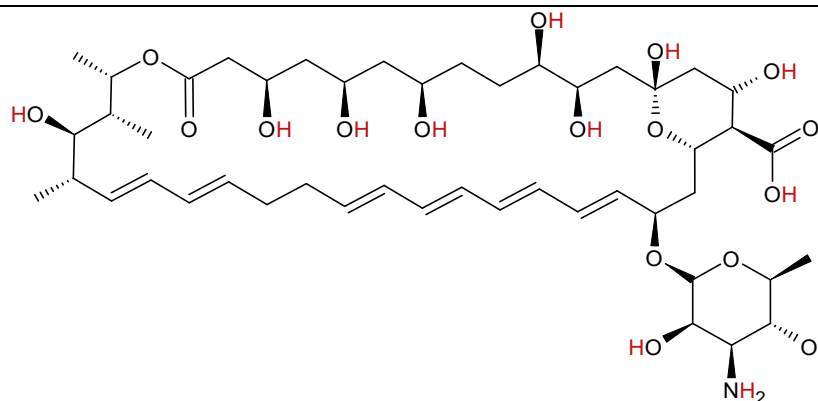
Neomicina

(Dulmage, 1953)

Nistatina

Antifúngico

Streptomyces
noursei

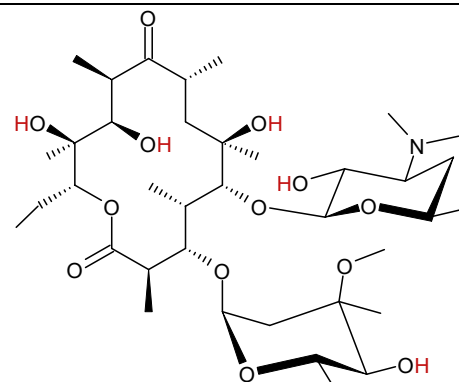


(Jonsbu; Christensen;
Nielsen, 2001)

Eritromicina

Antibacteriano

Streptomyces
erithreus



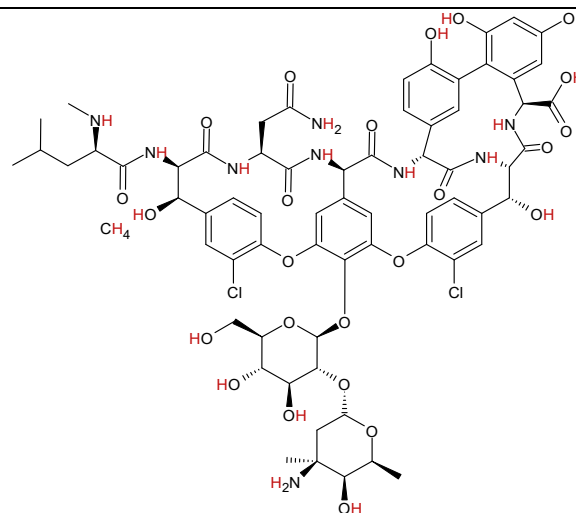
Eritromicina

(Webwe ,1985)

Vancomicina

Antibiótico

Streptomyces
orientalis



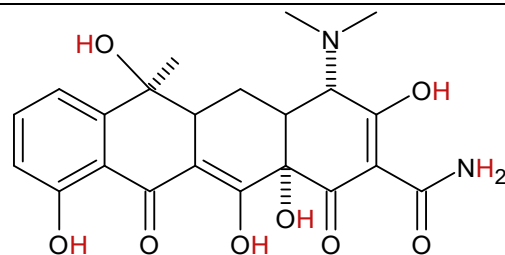
Vancomicina

(Mcintyre; Bull; Bunch,
1996)

Tetraciclina

Antibiótico

Streptomyces
aureofaciens



Tetraciclina

(Darken; Berenson; Shirk;
Sjolander, 1960)

Conclusão

Portanto, essa revisão destaca que o gênero *Streptomyces* representa uma fonte relevante para a descoberta de novos antibióticos no contexto da resistência antimicrobiana global. Além de sua contribuição histórica, o potencial terapêutico futuro baseia-se na exploração de agrupamentos de genes biossintéticos inativos presentes em seus genomas. A ativação desses clusters por meio de abordagens que integram genômica e biotecnologia constitui uma estratégia viável para a identificação de moléculas com mecanismos de ação inovadores. A exploração sistemática desse potencial genético é essencial para o desenvolvimento de novos antimicrobianos eficazes contra patógenos multirresistentes.

Referências

- AHMED, J.; YADAV, R. K.; SOOD, S.; DAS, B. K.; DHAWAN, B. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: A High Priority Pathogen. *Journal of Applied Sciences and Clinical Practice*, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 168, dez. 2023. DOI: 10.4103/jascp.jascp_17_23.
- AHMED, S. K. et al. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, [s. l.], v. 2, p. 100081, 1 abr. 2024. DOI: 10.1016/j.glmedi.2024.100081.
- ALAM, K. et al. *Streptomyces*: The biofactory of secondary metabolites. *Frontiers in Microbiology*, [S. l.], v. 13, 29 set. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.968053/full>. Acesso em: 3 set. 2025.
- ALHAMDU DAWA BULUS et al. Global impact of antimicrobial resistance on cancer care: Challenges and strategies in low- and middle-income countries. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 780–789, 30 set. 2024. DOI: 10.30574/wjarr.2024.23.3.2719.
- BEWICK, M.; WILLIAMS, S.; VELTKAMP, C. Growth and ultrastructure of *Streptomyces venezuelae* during chloramphenicol production. *Microbios*, v. 16, n. 65-66, p. 191-199, 1976.
- BRÜSSOW, H. The antibiotic resistance crisis and the development of new antibiotics. *Microbial Biotechnology*, [s. l.], v. 17, n. 7, p. e14510, 2024. DOI: 10.1111/1751-7915.14510.
- BUTLER, M. S. et al. Antibiotics in the clinical pipeline as of December 2022. *The Journal of Antibiotics*, [S. l.], v. 76, n. 8, p. 431–473, ago. 2023.

CASTILHO, P. F. de et al. Desafios e alternativas promissoras na luta contra a resistência antimicrobiana. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, [s. l.], v. 24, n. 5, p. e15237, 1 maio 2024. DOI: 10.25248/reas.e15237.2024.

CAVALCANTE, F. et al. ACTINOBACTÉRIAS BENÉFICAS DO SOLO: POTENCIALIDADES DE USO COMO PROMOTORES DE CRESCIMENTO VEGETAL. *Enciclopédia Biosfera*, [s. l.], v. 19, n. 40, 30 jun. 2022. DOI: 10.18677/EnciBio_2022B2. Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2022b/actinobacterias.pdf>. Acesso em: 31 mar. 2025.

CHAMBIAL, P.; THAKUR, N.; BHUKYA, P. L.; SUBBAIYAN, A.; KUMAR, U. Frontiers in superbug management: innovating approaches to combat antimicrobial resistance. *Archives of Microbiology*, [s. l.], v. 207, n. 3, p. 60, 14 fev. 2025. DOI: 10.1007/s00203-025-04262-x.

DARKEN, M. A. et al. Production of tetracycline by *Streptomyces aureofaciens* in synthetic media. *Applied microbiology*, v. 8, n. 1, p. 46-51, 1960.

DE SIMEIS, D.; SERRA, S. Actinomycetes: A Never-Ending Source of Bioactive Compounds—An Overview on Antibiotics Production. *Antibiotics*, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 483, maio 2021. DOI: 10.3390/antibiotics10050483.

DULMAGE, H. T. The production of neomycin by *Streptomyces fradiae* in synthetic media. *Applied microbiology*, v. 1, n. 2, p. 103-106, 1953.

HADDAD, A. et al. P-226. Assessing the Risk Factors for Catheter Related Bloodstream Infections (CRBSI) among Cancer Patients with Long Term Central Venous Catheters (LCVC) for Implementing Preventive Interventions. *Open Forum Infectious Diseases*, [s. l.], v. 12, n. Supplement_1, p. ofae631.430, 1 fev. 2025. DOI: 10.1093/ofid/ofae631.430.

ISKANDAR, K. et al. Surveillance of antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: a scattered picture. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 63, 31 mar. 2021. DOI: 10.1186/s13756-021-00931-w.

JONSBU, E.; CHRISTENSEN, B.; NIELSEN, J. Changes of in vivo fluxes through central metabolic pathways during the production of nystatin by *Streptomyces noursei* in batch culture. *Applied microbiology and biotechnology*, v. 56, p. 93-100, 2001.

MCINTYRE, J. J.; BULL, A. T.; BUNCH, A. W. Vancomycin production in batch and continuous culture. *Biotechnology and bioengineering*, v. 49, n. 4, p. 412-420, 1996.

MILLER, W. R.; ARIAS, C. A. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nature Reviews Microbiology*, [s. l.], v. 22, n. 10, p. 598–616, out. 2024. DOI: 10.1038/s41579-024-01054-w.

MURRAY, C. J. L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, [s. l.], v. 399, n. 10325, p. 629–655, 12 fev. 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

MURUGAIYAN, J. et al. Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), [s. l.], v. 11, n. 2, p. 200, 4 fev. 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11020200.

NAGHAVI, M. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, [S. l.], v. 404, n. 10459, p. 1199–1226, 28 set. 2024.

OLADUNJOYE, I. O.; TAJUDEEN, Y. A.; OLADIPO, H. J.; EL-SHERBINI, M. S. Planetary Health and Traditional Medicine: A Potential Synergistic Approach to Tackle Antimicrobial Resistance. *Challenges*, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 24, jun. 2022. DOI: 10.3390/challe13010024.

POUDEL, A. N. et al. The economic burden of antibiotic resistance: A systematic review and meta- analysis. *PLOS ONE*, [s. l.], v. 18, n. 5, p. e0285170, 8 maio 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0285170.

SAIKIA, S.; CHETIA, P. Antibiotics: From Mechanism of Action to Resistance and Beyond. *Indian Journal of Microbiology*, [s. l.], v. 64, n. 3, p. 821–845, 1 set. 2024. DOI: 10.1007/s12088-024-01285-8.

SALAM, Md. A. et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare*, [S. l.], v. 11, n. 13, p. 1946, 5 jul. 2023.

TAKAHASHI, Y.; NAKASHIMA, T. Actinomycetes, an Inexhaustible Source of Naturally Occurring Antibiotics. *Antibiotics*, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 45, jun. 2018. DOI: 10.3390/antibiotics7020045.

VANDERLINDE, R. J.; YEGIAN, D. Streptomycin-dependent bacteria in the identification of streptomycin-producing microorganisms. *Journal of Bacteriology*, v. 56, n. 3, p. 357-361, 1948.

CAPÍTULO 15

PROBIOTICOTERAPIA COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO MANEJO DE ENXAQUECA

PROBIOTICS AS A THERAPEUTIC STRATEGY IN THE MANAGEMENT OF MIGRAINE

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.15>

Submetido em: 09/09/2025

Revisado em: 15/10/2025

Publicado em: 20/10/2025

Ana Carolina Fernandes Santos

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA

<http://lattes.cnpq.br/0997252297004767>

Sthefane Silva Santos

Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-graduação em Farmácia (PPGFAR),

Faculdade de Farmácia, Salvador-BA

<http://lattes.cnpq.br/8576115163798597>

Diego Domingues Pereira

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA

<https://lattes.cnpq.br/6090008133651002>

Joanna Cecilia de Santanna e Santos

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA

<http://lattes.cnpq.br/2621494978741620>

Nícolas Pedro Bastos Barboza

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA

<https://lattes.cnpq.br/2154991999171465>

Naomi Caldas de Souza Santos

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA

<http://lattes.cnpq.br/9095852328485370>

Ana Carolina Lucchese Velozo

Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Salvador-BA

<http://lattes.cnpq.br/1156633238102113>

Cristiane Flora Villarreal

Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-graduação em Farmácia (PPGFAR),

Faculdade de Farmácia, Salvador-BA

<http://lattes.cnpq.br/1772671211614750>

Max Denisson Maurício Viana

Universidade Federal da Bahia, Programa de Pós-graduação em Farmácia (PPGFAR),

Faculdade de Farmácia, Salvador-BA, Programa de Pós-graduação em Microbiologia

(PPGMicro), Instituto de Biologia

<http://lattes.cnpq.br/4565462073434241>

Resumo

A enxaqueca é altamente prevalente e uma das principais causas de incapacidade, impactando a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento farmacológico convencional apresenta eficácia limitada e efeitos adversos, o que tem impulsionado a busca por novos alvos terapêuticos, como o uso de probióticos. Evidências sugerem que a modulação da microbiota por meio da probioticoterapia pode contribuir para o reequilíbrio homeostático, promovendo benefícios clínicos. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo discutir as evidências recentes associadas ao potencial terapêutico de probióticos no manejo da enxaqueca. Para isso, foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados SciELO, PubMed e LILACS, utilizando os descritores “migraine”, “probiotic” e “probiotic therapy”, contemplando publicações entre 2015 e 2025, nos idiomas português e inglês. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 42 artigos. Diversas evidências científicas analisadas indicam que a probioticoterapia atua na redução da inflamação neurogênica, na restauração da barreira epitelial intestinal e na modulação de neurotransmissores como GABA, serotonina e dopamina. Ensaios pré-clínicos e clínicos demonstram que cepas dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Akkermansia* apresentam efeitos neuroprotetores, reduzem a ativação do eixo HPA e melhoram desfechos relacionados à dor e à inflamação. Os baixos índices de efeitos adversos e a elevada aceitabilidade clínica reforçam a probioticoterapia como uma estratégia segura, eficaz e promissora no manejo da enxaqueca. Essas descobertas ampliam as perspectivas terapêuticas, apontando os probióticos como agentes terapêuticos com grande potencial clínico, científico e tecnológico.

Palavras-Chave: probióticos, enxaqueca, microbiota, eixo microbiota-intestino-cérebro.

Abstract

Migraine is highly prevalent and one of the leading causes of disability, significantly impacting patients' quality of life. Conventional pharmacological treatment shows limited efficacy and adverse effects, which has driven the search for new therapeutic targets, such as the use of probiotics. Evidence suggests that microbiota modulation through probiotic therapy may contribute to homeostatic rebalancing, promoting clinical benefits. In this context, the present study aims to discuss recent evidence regarding the therapeutic potential of probiotics in the management of migraine. A literature review was conducted in the SciELO, PubMed, and LILACS databases using the descriptors 'migraine,' 'probiotic,' and 'probiotic therapy,' covering publications between 2015 and 2025 in Portuguese and English. After applying the eligibility

criteria, 42 articles were selected. Multiple scientific findings indicate that probiotic therapy acts by reducing neurogenic inflammation, restoring the intestinal epithelial barrier, and modulating neurotransmitters such as GABA, serotonin, and dopamine. Preclinical and clinical trials have demonstrated that strains from the genera *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Akkermansia* exert neuroprotective effects, reduce the activation of the HPA axis, and improve outcomes related to pain and inflammation. The low incidence of adverse effects and high clinical acceptability reinforce probiotic therapy as a safe, effective, and promising strategy for migraine management. These findings broaden therapeutic perspectives, positioning probiotics as therapeutic agents with great clinical, scientific, and technological potential.

Keywords: probiotics, migraine, microbiota, microbiota–gut–brain axis.

Introdução

A enxaqueca é um distúrbio neurológico complexo caracterizado principalmente por episódios de dor de cabeça intensa, náusea e vômito (Wang *et al.*, 2024). Frente ao quadro clínico e à alta prevalência, a enxaqueca ocupou a segunda posição entre as principais causas de incapacidade no mundo, com maior frequência em mulheres jovens, de 15 a 49 anos (Steiner *et al.*, 2020). Essa condição impacta significativamente na vida dos pacientes em atividades diárias, sociais e profissionais, configurando-se como um importante problema de saúde pública (Buse *et al.*, 2019).

Apesar de ser uma doença episódica recorrente sem cura, é possível proporcionar qualidade de vida aos pacientes a partir do diagnóstico e tratamento precoces (Aguilar-Shea; Membrilla Md; Diaz-De-Teran, 2022). No entanto, alguns tratamentos farmacológicos também podem ser considerados como fatores de risco para o desenvolvimento de enxaqueca crônica em pacientes com enxaqueca episódica, sobretudo opioides e barbitúricos (Lipton *et al.*, 2015). Além disso, o tratamento farmacológico convencional apresenta contraindicações, efeitos adversos e aceitabilidade limitantes e pode ser inespecífico (Peters, 2019). Desse modo, maiores estudos a respeito dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na enxaqueca têm sido explorados a fim de investigar novos alvos farmacológicos.

A microbiota intestinal (MI) tem sido proposta como uma nova via de estratégia terapêutica. Estudos que correlacionam o cérebro ao trato gastrointestinal via “eixo microbiota-intestino-cérebro” (MIC), têm sido explorados, dada a comunicação bilateral existente (Stilling; Dinan; Cryan, 2013). Essa relação sugere que a composição da MI pode ser utilizada não só como fator diagnóstico, em situações de disbioses, por exemplo, como também alvo terapêutico de doenças neurológicas (Kappéter *et al.*, 2023). A modulação da MI e intervenções probióticas se apresentam, portanto, como uma

possibilidade de tratamento promissora para pacientes com enxaqueca, especialmente por apresentarem alto perfil de segurança e custo-efetividade (Cámara-Lemarroy *et al.*, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação define probióticos como: “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (Hill *et al.*, 2014). Esses microrganismos podem ser utilizados em probioticoterapias para estabelecer o equilíbrio da MI, inclusive modulando efeitos benéficos em distúrbios como a enxaqueca, reduzindo a frequência e a gravidade dos sintomas (Dai *et al.*, 2017).

A literatura aponta que os efeitos dos probióticos são modulados por uma série de mecanismos, que podem influenciar diretamente a fisiopatologia da enxaqueca, incluindo a adaptação ao estresse, a regulação de mediadores inflamatórios, a produção de neurotransmissores derivados da MI, bem como a promoção da integridade da barreira intestinal (Arzani *et al.*, 2020).

Latif *et al.* (2023) descreveram a modulação da maturação e da função das células dendríticas como um dos principais mecanismos exercidos pelos probióticos, resultando no aumento da atividade das células T e, conseqüentemente, promovendo a regulação e homeostase imunológica do hospedeiro. Essa modulação pode contribuir para o alívio dos sintomas, já que a inflamação sistêmica e a disfunção imune são fatores reconhecidos na fisiopatologia da enxaqueca (Thomaz *et al.*, 2021). Além disso, determinadas cepas podem modular os níveis de neurotransmissores como a serotonina (5-HT), ácido gama-aminobutírico (GABA) e dopamina, envolvidos na modulação da dor e do humor, frequentemente desregulados em pacientes com enxaqueca (Lima *et al.*, 2025).

Com base no exposto, o presente estudo objetivou explorar e discutir as evidências mais recentes do uso de probióticos no manejo da enxaqueca, correlacionando aos mecanismos adjacentes.

Metodologia

O presente estudo consiste numa revisão narrativa da literatura, de caráter exploratório, descritivo e qualitativo, realizada através da consulta de artigos indexados nas bases de dados online PubMed/MedLine, SciELO e LILACS, utilizando os descritores: “*migraine*”, “*probiotics*” e “*probiotic therapy*”. Os trabalhos foram selecionados seguindo critérios pré-estabelecidos e, posteriormente, os resultados foram compilados, organizados e analisados.

Foram incluídos estudos de livre acesso, disponíveis na íntegra, publicados em língua portuguesa ou inglesa, publicados nos últimos dez anos (recorte 2015-2025). Não foram incluídos estudos fora desses critérios, como também aqueles que de algum modo não se relacionavam com o tema proposto.

Inicialmente, a busca utilizando os descritores compreendeu 1046 artigos; foram excluídos 389 artigos que não estavam disponíveis para leitura completa. Em seguida, foram removidos 186 artigos pelo critério do idioma de publicação. Além disso, 207 artigos foram excluídos devido à data de publicação anterior a 2015. Em seguida, foram analisados os títulos e resumos dos artigos com o intuito de averiguar se os mesmos estavam conforme os objetivos e critérios de seleção do estudo, a partir dos quais 212 foram removidos. Após verificação de elegibilidade, foi verificado também se existiam artigos duplicados para exclusão; assim, outros 10 estudos foram excluídos. Artigos com inconsistências foram avaliados na íntegra para confirmação da elegibilidade. No total, 42 estudos foram incluídos.

Resultados e Discussão

- **Enxaqueca e manejo farmacológico atual**

A enxaqueca é uma cefaleia primária multifatorial, caracterizada por dor unilateral, intensa e pulsátil, frequentemente associada à fotofobia, fonofobia, náuseas e vômitos. Sua fisiopatologia envolve múltiplos fatores, incluindo ativação trigeminovascular, liberação de peptídeos vasoativos como CGRP, PACAP e substância P, alterações no diâmetro vascular e disfunção de neurotransmissores como a serotonina (5-HT). Flutuações hormonais, especialmente de estrogênio, contribuem para a maior prevalência em mulheres e para formas específicas, como a enxaqueca menstrual (Aggarwal; Puri; Puri, 2012). Além da dor, crises frequentes podem resultar em alterações cognitivas, fadiga e comprometimento funcional, tornando a enxaqueca uma das principais causas de anos vividos com incapacidade, tanto globalmente quanto no Brasil (WHO, 2024).

O manejo farmacológico atual é baseado em analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), triptanos, derivados de ergotamina e outros fármacos de uso específico. AINEs reduzem a inflamação ao inibir a ciclooxigenase, mas podem causar efeitos gastrointestinais e renais, limitando seu uso em pacientes com gastrite, esofagite ou insuficiência renal (Ingram *et al.*, 2023). Triptanos, agonistas seletivos do receptor 5-

HT, bloqueiam a comunicação trigeminovascular periférica e central e reduzem a liberação de peptídeos pró-inflamatórios, sendo o tratamento padrão para crises moderadas a graves. No entanto, são contraindicados em pacientes com risco cardiovascular e podem induzir cefaleia por uso excessivo de medicamentos (Chen *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2021). Outras opções, como indometacina, clorpromazina, dexametasona ou haloperidol, são indicadas em casos específicos, mas todas apresentam limitações relacionadas a efeitos adversos, interações medicamentosas e baixa taxa de resposta, resultando frequentemente em troca ou descontinuação do tratamento (Di Lorenzo *et al.*, 2021).

Além disso, o uso crônico e excessivo de analgésicos pode transformar enxaqueca episódica em crônica, por meio da sensibilização central e disfunção dos sistemas suprassegmentares de controle da dor, causando dependência e piora do quadro clínico (Parreira; Luzeiro; Monteiro, 2020). Esses desafios reforçam a necessidade de alternativas terapêuticas seguras e eficazes.

Nesse contexto, os probióticos emergem como uma abordagem promissora. Evidências sugerem que probióticos podem modular a MI, reduzir a inflamação neurogênica, regular o eixo MIC e modular neurotransmissores relacionados à dor, como a 5-HT. Assim, consistem em agentes complementares ao tratamento farmacológico tradicional, ampliando a eficácia, minimizando efeitos adversos e melhorando o prognóstico da enxaqueca.

- **Correlação entre microbiota intestinal e enxaqueca**

Um estudo realizado por Aamodt *et al.* (2008) mostrou uma relação entre cefaleia e distúrbios gastrointestinais, como refluxo, constipação e diarreia, cuja frequência foi proporcional à frequência das dores de cabeça. Essa correlação pode estar associada à disfunção do sistema nervoso autônomo, que regula a camada de muco intestinal, habitat do biofilme da microbiota entérica (Mayer; Tillisch; Gupta, 2015). A dieta também exerce papel crucial sobre a composição da MI, podendo alterar sua diversidade mesmo em um único dia (Moschen; Wieser; Tilg, 2012). Alimentos específicos, como chocolate ou café, são frequentemente relatados como gatilhos para crises de enxaqueca. Pacientes com enxaqueca apresentam biodiversidade microbiana reduzida, com predomínio de espécies de *Clostridium*, e frequentemente coexistência de condições psiquiátricas e intestinais, como depressão e síndrome do intestino irritável (Romano *et al.*, 2021; Chen-Liaw *et al.*, 2024; Socała *et al.*, 2021).

Esses achados direcionaram para o estudo do eixo MIC, que descreve a comunicação bidirecional entre cérebro e trato gastrointestinal. Essa comunicação ocorre principalmente por meio do SNC, nervo vago, metabólitos do triptofano e produtos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e peptidoglicanos. O “sistema motor emocional” integra componentes autonômicos, neuroendócrinos e moduladores da dor, regulando funções gastrointestinais e a excitabilidade neuronal, influenciando a sensibilidade à dor (Mayer, 2011; Socała *et al.*, 2021). Indícios sugerem que metabólitos da MI materna também podem modular o desenvolvimento cerebral fetal, destacando o papel da MI na regulação de comportamentos emocionais, nociceptivos e alimentares (Mayer; Tillisch; Gupta, 2015).

Eventos desencadeadores da enxaqueca incluem estresse emocional, físico ou oxidativo, que promovem inflamação neurogênica. Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α , aumentam durante crises, em parte devido à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), induzindo disbiose. A disbiose, por sua vez, amplifica a liberação de citocinas e peptídeos como substância P, CRH e CGRP, que possuem efeitos antimicrobianos sobre cepas como *E. coli*, *Enterococcus faecalis* e *Lactobacillus acidophilus*, além de estarem associados a sintomas gastrointestinais, como constipação e diarreia (Theoharides *et al.*, 2005; Arzani *et al.*, 2020; Holzer; Farzi, 2014; Biagioli *et al.*, 2025). A 5-HT também desempenha papel central: baixos níveis dilatam vasos e iniciam crises, enquanto vômitos aumentam a motilidade intestinal e os níveis de 5-HT, interrompendo a cefaleia (Kappéter *et al.*, 2023).

Coletivamente, esses mecanismos podem modular negativamente a MI, desencadeando e prolongando crises de enxaqueca e cronificando outros sistemas. Nesse contexto, a modulação da MI por probióticos representa uma estratégia terapêutica promissora, considerando seus efeitos sobre respostas imunológicas, endócrinas e neurais.

- **Probioticoterapia como estratégia de tratamento para enxaqueca**

O estudo do eixo MIC enquanto alvo terapêutico é crescente. Espécies dos gêneros *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* e *Enterococcus* sintetizam 5-HT, enquanto a administração oral da cepa *Lactobacillus rhamnosus* em modelos murinos aumentou níveis de GABA no SNC, evidenciando efeito ansiolítico e neuromodulador. Perez-Berezo *et al.* (2017) observaram que *Escherichia coli* Nissle 1917 promoveu produção de lipopeptídeos analgésicos, ativando receptores GABAérgicos em neurônios aferentes

primários e reduzindo a hipersensibilidade visceral. O GABA, produzido por cepas como *Bifidobacterium adolescentis*, e a 5-HT, produzida por outras cepas, desempenham papel na modulação da dor e recorrência das crises de enxaqueca, enquanto a disbiose intestinal reduz seus níveis.

Estudos recentes mostram diferenças significativas na microbiota de pacientes com enxaqueca, incluindo aumento de *Alcaligenes*, *Clostridium coccoides* e *Eggerthella lenta*, e diminuição de *Faecalibacterium prausnitzii* e *B. adolescentis*. Camundongos livres de germes apresentaram respostas exacerbadas à dor inflamatória (Gazerani *et al.*, 2024). Bactérias como *Lachnospiraceae UCG001* estão associadas a risco aumentado, enquanto *Eubacterium* e *Bacteroides fragilis* apresentam efeito protetor, influenciando vias metabólicas relacionadas à síntese de metionina e hidrocínato. Estudos em crianças com enxaqueca mostram redução da diversidade alfa e alterações na diversidade beta, sugerindo influência da microbiota na suscetibilidade à doença (Bai; Shen; Liu, 2023). Além disso, probióticos podem atuar modulando substância P e CGRP, mediadores neurogênicos envolvidos na dor e nos sintomas gastrointestinais da enxaqueca.

A produção de AGCCs, como acetato, propionato e butirato, por espécies como *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* e membros da família Firmicutes, promove efeitos anti-inflamatórios, neuroprotetores, modula 5-HT e GABA, e mantém integridade da barreira intestinal e hematoencefálica. AGCCs se ligam a receptores GPR, reduzem citocinas pró-inflamatórias, modulam o sistema endocanabinoide e previnem ativação de mediadores como CGRP e óxido nítrico (Wallace *et al.*, 2023; Venegas *et al.*, 2019; Lenggart *et al.*, 2021; Anhê; Marette, 2017; Santoni; Miccini; Battelli, 2021; Reigstad *et al.*, 2015; Louis; Flint, 2016; Zhernakova *et al.*, 2016; Hoyles *et al.*, 2018).

Estudos em camundongos mostram que antibióticos prolongam dor semelhante à enxaqueca via TNF- α , enquanto probióticos previnem cronificação da dor e reduzem disbiose (Tang *et al.*, 2019). Probióticos reforçam barreira intestinal, aumentam produção de muco, secretam fatores antimicrobianos, reduzem cortisol e modulam a comunicação MIC, influenciando o SNC, nervo trigêmeo e mediadores neurogênicos como CGRP e substância P. Compostos contendo nitrato, que atuam como gatilhos de cefaleia via vasodilatação ou liberação de CGRP, podem ter seus efeitos modulados por AGCCs produzidos por probióticos, evidenciando mecanismos adicionais de proteção (Gazerani *et al.*, 2024; Reigstad *et al.*, 2015; Louis; Flint, 2016).

Além dos efeitos sobre neurotransmissores e mediadores inflamatórios, os probióticos também podem influenciar a regulação do eixo HPA, atenuando a liberação de cortisol induzida pelo estresse, um fator que contribui para a disbiose e exacerbação das crises de enxaqueca. Esse efeito, combinado à produção de AGCCs e à modulação de 5-HT e GABA, sugere que a probioticoterapia atua de forma integrada sobre vias neurais, endócrinas e imunológicas, promovendo neuroproteção, redução da inflamação neurogênica e fortalecimento da barreira intestinal.

Estudos clínicos evidenciam que a suplementação probiótica reduz frequência e intensidade das crises de enxaqueca, diminui consumo de analgésicos, apresenta bom perfil de segurança e efeitos colaterais mínimos, modulando 5-HT, GABA, AGCCs e mediadores inflamatórios, promovendo efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios, fortalecendo barreira intestinal e contribuindo para a regulação da dor. Uma revisão dos principais metabólitos e neurotransmissores produzidos por cepas probióticas está descrita na Tabela 1.

Tabela 1: Principais neurotransmissores e metabólitos envolvidos na redução da dor da enxaqueca e microrganismos associados.

Neurotransmissor ou metabólito	Microrganismos produtores
Butirato	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Coprococcus spp.</i> , <i>Roseburia spp.</i> , <i>Lachnospiraceae spp.</i> , <i>Clusters de Clostridial IV e XIVa</i> e <i>Eubacterium hallii</i> ,
Propionato	<i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>Alistipes putredinis</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Veillonella spp.</i> , e <i>Akkermansia muciniphila</i>
Triptofano	<i>Actinobacteria spp.</i> , <i>Firmicutes spp.</i> , <i>Bacteroidetes spp.</i> , <i>Proteobacteria spp.</i> e <i>Fusobacteria spp.</i>
Serotonina	<i>Holdemania spp.</i> , <i>Tyzzarella spp.</i> , <i>Desulfovibrio spp.</i> , <i>Yersinia spp.</i> , <i>Bacillus spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> e <i>Escherichia coli</i>
GABA e acetilcolina	<i>Lactobacillus spp.</i> e <i>Bifidobacterium ssp.</i>

Fonte: Adaptado de Kappéter *et al.* (2023).

Considerações Finais

Esta revisão elucidou a relação bidirecional entre microbiota intestinal e a fisiopatologia da enxaqueca. A enxaqueca, além de ser um distúrbio neurológico incapacitante, revela conexões com a homeostasia intestinal. De acordo com os estudos analisados, a probioticoterapia, ao atuar na modulação da MI, surge como uma estratégia terapêutica promissora no manejo da enxaqueca, com potencial para reduzir a frequência, a intensidade e a duração das crises, bem como reduzir efeitos adversos da farmacoterapia convencional. Os estudos revisados evidenciam que essa abordagem é capaz de atuar sobre múltiplas vias patofisiológicas da enxaqueca, principalmente por sua atuação na regulação da inflamação sistêmica, melhora da integridade da barreira intestinal e influência sobre neurotransmissores envolvidos na dor.

Com um perfil de segurança favorável, os probióticos se consolidam como aliados potenciais no manejo multidimensional da enxaqueca, justificando maiores investimentos em pesquisas clínicas e aplicações terapêuticas. No entanto, ainda são necessários estudos clínicos mais amplos, controlados e padronizados para que se estabeleça com maior precisão a eficácia, a segurança e as cepas mais indicadas para essa finalidade.

Declaração de interesses

Declaramos nenhum conflito de interesse de ordem financeira, comercial, política, acadêmica e pessoal.

Financiamento

Agradecemos às agências financiadoras: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo 402270/2021-5 e bolsas); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB, processos PIE0001/2024, APP0011/2023 e bolsas); Universidade Federal da Bahia (UFBA, bolsas).

Referências

- AAMODT, A. H. *et al.* Comorbidity of headache and gastrointestinal complaints. The Head-HUNT Study. **Cephalalgia**, v. 28, n. 2, p. 144–151, 1 fev. 2008.
- AL-BELTAGI, M.; SAEED, N. K. Epilepsy and the gut: Perpetrator or victim? **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, v. 13, n. 5, p. 143–156, 22 set. 2022.

- ANDREOU, A. P.; EDVINSSON, L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. **The Journal of Headache and Pain**, v. 20, n. 1, dez. 2019.
- ANHÊ, F. F.; MARETTE, A. A microbial protein that alleviates metabolic syndrome. **Nature Medicine**, v. 23, n. 1, p. 11–12, 1 jan. 2017.
- AGGARWAL, M.; PURI, V.; PURI, S. Serotonin and CGRP in Migraine. **Annals of Neurosciences**, v. 19, n. 2, 1 abr. 2012.
- AGUILAR-SHEA, A. L.; MEMBRILLA MD, J. A.; DIAZ-DE-TERAN, J. Migraine review for general practice. **Atención Primaria**, v. 54, n. 2, p. 102208, 1 fev. 2022.
- ARZANI, M. *et al.* Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. **The Journal of Headache and Pain**, v. 21, n. 1, 2020.
- ASHINA, M. *et al.* Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 8, p. 795–804, ago. 2019.
- BAI, J.; SHEN, N.; LIU, Y. Associations between the Gut Microbiome and Migraines in Children Aged 7-18 Years: An Analysis of the American Gut Project Cohort. **Pain Management Nursing**, v. 24, n. 1, p. 35–43, 1 fev. 2023.
- BAZMAMOUM, H. *et al.* Efficacy of Probiotics in Prevention of Migraine Attacks in Children: A Randomized Clinical Trial Study. **Iranian Journal of Child Neurology**, v. 18, n. 2, p. 103–112, 1 jan. 2024.
- BIAGIOLI, V. *et al.* The Interplay Between Gut Microbiota, Adipose Tissue, and Migraine: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 17, n. 2, p. 337–337, 18 jan. 2025.
- BIDABADI, E. *et al.* The Effect of Probiotics on Headaches in Children with Migraine Treated with Sodium Valproate: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Iranian Journal of Child Neurology**, v. 17, n. 2, p. 119–126, 1 jan. 2023.
- BUSE, D. C. *et al.* Life With Migraine: Effects on Relationships, Career, and Finances From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 59, n. 8, p. 1286–1299, 12 ago. 2019.
- BORDINI, C. A. *et al.* Recommendations for the treatment of migraine attacks - a Brazilian consensus. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 74, n. 3, p. 262–271, mar. 2016.
- CÁMARA-LEMARROY, C. R. *et al.* Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 36, p. 8149–8160, 28 set. 2016.
- CANI, P. D. *et al.* Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. **Gut**, v. 58, n. 8, p. 1091–1103, 24 fev. 2009.
- CHEN-LIAW, A. *et al.* Gut microbiota strain richness is species specific and affects engraftment. **Nature**, v. 637, n. 8045, p. 422–429, 27 nov. 2024.

CHEN, T.-B. *et al.* Treatment adherence among new triptan users: a 2-year cohort study in Taiwan. **The Journal of Headache and Pain**, v. 15, n. 1, 12 ago. 2014.

CRAWFORD, J.; LIU, S.; TAO, F. Gut microbiota and migraine. **Neurobiology of Pain**, v. 11, p. 100090, 1 jan. 2022.

DAI, Y. J. *et al.* Potential Beneficial Effects of Probiotics on Human Migraine Headache: A Literature Review. **Pain Physician**, v. 20, n. 2, p. E251–E255, 1 fev. 2017.

DI LORENZO, C. *et al.* Applications of Ketogenic Diets in Patients with Headache: Clinical Recommendations. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2307, 5 jul. 2021. DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. The impact of gut microbiota on brain and behaviour. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 18, n. 6, p. 552–558, nov. 2015.

FAN, L. *et al.* *B. adolescentis* ameliorates chronic colitis by regulating Treg/Th2 response and gut microbiota remodeling. **Gut Microbes**, v. 13, n. 1, 1 jan. 2021.

FORNEY, L. J.; ZHOU, X.; BROWN, C. J. Molecular microbial ecology: land of the one-eyed king. **Current Opinion in Microbiology**, v. 7, p. 210–220, 2004.

GAZERANI, P. *et al.* The Brain, the Eating Plate, and the Gut Microbiome: Partners in Migraine Pathogenesis. **Nutrients**, v. 16, n. 14, p. 2222, 11 jul. 2024.

GONZALEZ, A. *et al.* Migraines Are Correlated with Higher Levels of Nitrate-, Nitrite-, and Nitric Oxide-Reducing Oral Microbes in the American Gut Project Cohort. **American Society for Microbiology**, v. 1, n. 5, 25 out. 2016.

HAJHASHEMY, Z. *et al.* Practical supplements for prevention and management of migraine attacks: a narrative review. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, 30 out. 2024.

HEMERT, S. V. *et al.* Migraine Associated with Gastrointestinal Disorders: Review of the Literature and Clinical Implications. **Frontiers in Neurology**, v. 5, 21 nov. 2014.

HILL, C. *et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews*. **Gastroenterology & hepatology**, v. 11, n. 8, 2014.

HOLZER, P.; FARZI, A. Neuropeptides and the Microbiota-Gut-Brain Axis. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 817, p. 195–219, 2014.

HOYLES, L. *et al.* Microbiome–host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood–brain barrier. **Microbiome**, v. 6, n. 1, 21 mar. 2018.

INGRAM, E. E. *et al.* Non-CGRP Antagonist/Non-Triptan Options for Migraine Disease Treatment: Clinical Considerations. **Current Pain and Headache Reports**, 16 ago. 2023.

KAPPÉTER, A. *et al.* Migraine as a Disease Associated with Dysbiosis and Possible Therapy with Fecal Microbiota Transplantation. **Microorganisms**, v. 11, n. 8, p. 2083–2083, 14 ago. 2023.

- LATIF, A. *et al.* Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, 17 ago. 2023.
- LENGLART, L. *et al.* Brain to Belly: Abdominal Variants of Migraine and Functional Abdominal Pain Disorders Associated With Migraine. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 27, n. 4, p. 482–494, 30 out. 2021.
- LIMA, A. A. DE *et al.* Probiotics as technological innovations in psychiatric disorders: patents and research reviews. **Frontiers in Nutrition**, v. 12, 24 abr. 2025.
- LIPTON, R. B. *et al.* Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. **Neurology**, v. 84, n. 7, p. 688–695, 21 jan. 2015.
- LOUIS, P.; FLINT, H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. **Environmental Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 29–41, 8 dez. 2016.
- MARTINS, I. P. Enxaqueca. **Acta Médica Portuguesa**, v. 22, n. 5, p. 589–98, 2009.
- MAYER, E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 12, n. 8, p. 453–466, 13 jul. 2011.
- MAYER, E. A.; TILLISCH, K.; GUPTA, A. Gut/brain axis and the microbiota. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 3, p. 926–938, 17 fev. 2015.
- MITTAL, R. *et al.* Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. **Journal of Cellular Physiology**, v. 232, n. 9, p. 2359–2372, 10 abr. 2017.
- MOSCHEN, A. R.; WIESER, V.; TILG, H. Dietary Factors: Major Regulators of the Gut’s Microbiota. **Gut and Liver**, v. 6, n. 4, p. 411–416, 15 out. 2012.
- NAGHIBI, M. M. *et al.* Probiotics for the Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Placebo Controlled Trials. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 9, 11 set. 2019.
- NOBLE, E. E.; HSU, T. M.; KANOSKI, S. E. Gut to Brain Dysbiosis: Mechanisms Linking Western Diet Consumption, the Microbiome, and Cognitive Impairment. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 11, n. 9, 30 jan. 2017.
- PARREIRA, E.; LUZEIRO, I.; MONTEIRO, J. M. P. Chronic and Refractory Migraine: How to Diagnose and Treat. **Acta Medica Portuguesa**, v. 33, n. 11, p. 753–760, 2 nov. 2020.
- PETERS, G. L. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. **The American Journal of Managed Care**, v. 25, n. 2 Suppl, p. S23–S34, 1 jan. 2019.
- PÉREZ-BEREZO, T. *et al.* Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 1314, 3 nov. 2017.
- PLES, H. *et al.* Migraine: Advances in the Pathogenesis and Treatment. **Neurology International**, v. 15, n. 3, p. 1052–1105, 31 ago. 2023.

QU, K. *et al.* To analyze the relationship between gut microbiota, metabolites and migraine: a two-sample Mendelian randomization study. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, 16 abr. 2024.

REIGSTAD, C. S. *et al.* Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. **The FASEB Journal**, v. 29, n. 4, p. 1395–1403, 1 abr. 2015.

ROMANO, S. *et al.* Meta-analysis of the Parkinson's disease gut microbiome suggests alterations linked to intestinal inflammation. **Parkinson's Disease**, v. 7, n. 1, p. 1–13, 10 mar. 2021.

SALMITO, M. C. *et al.* Prophylactic treatment of vestibular migraine. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 83, n. 4, p. 404–410, 1 jul. 2017.

SANTONI, M.; MICCINI, F.; BATTELLI, N. Gut microbiota, immunity and pain. **Immunology Letters**, v. 229, p. 44–47, jan. 2021.

SCHMIDT, K. *et al.* Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. **Psychopharmacology**, v. 232, n. 10, p. 1793–1801, 3 dez. 2014.

SOCALA, K. *et al.* The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. **Pharmacological Research**, v. 172, n. 105840, p. 105840, 1 out. 2021.

SPEKKER, E. *et al.* Neurogenic Inflammation: The Participant in Migraine and Recent Advancements in Translational Research. **Biomedicines**, v. 10, n. 1, p. 76, 30 dez. 2021.

STEINER, T. J. *et al.* Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. **The Journal of Headache and Pain**, v. 21, n. 1, dez. 2020.

STILLING, R. M.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. **Genes, Brain and Behavior**, v. 13, n. 1, p. 69–86, 27 dez. 2013.

TANG, Y. *et al.* Gut Microbiota Dysbiosis Enhances Migraine-Like Pain Via TNF α Upregulation. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 1, p. 461–468, 4 ago. 2019.

TEGEGNE, B. A.; KEBEDE, B. Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature. **Heliyon**, v. 8, n. 6, p. 9725, 1 jun. 2022.

THEOHARIDES, T. C. *et al.* The role of mast cells in migraine pathophysiology. **Brain Research Reviews**, v. 49, n. 1, p. 65–76, jul. 2005.

THOMAZ, T. G. *et al.* Enxaqueca e privação de sono: revisão integrativa. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 4, n. 4, p. 379–387, out. 2021.

TIRANI, S. A. *et al.* Effects of probiotic and vitamin D co-supplementation on migraine index, quality of life, and oxidative stress in adults with migraine headache: a randomized triple-blinded clinical trial. **European Journal of Nutrition**, v. 64, n. 4, 13 maio 2025.

USTIANOWSKA, K. *et al.* The Role of the Human Microbiome in the Pathogenesis of Pain. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 21, p. 13267, 31 out. 2022.

VENEGA S, D. P. *et al.* Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 277, 11 mar. 2019.

ZHERNAKOVA, A. *et al.* Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. **Science**, v. 352, n. 6285, p. 565–569, 28 abr. 2016.

WALLACE, C. *et al.* Probiotics for management of functional abdominal pain disorders in children. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2023, n. 2, 17 fev. 2023.

WANG, D. *et al.* Gut microbiota and metabolite variations in a migraine mouse model. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, 31 jan. 2024.

WHO, World Health Organization. **Headache disorders**, 6 mar. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Acesso em 19 set. 2024.

YANG, C.-P. *et al.* Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 10, p. e2128544, 11 out. 2021.

CAPÍTULO 16

MODELOS EXPERIMENTAIS E COMPUTACIONAIS NA PESQUISA SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER: APLICAÇÕES, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL MODELS IN ALZHEIMER'S DISEASE RESEARCH: APPLICATIONS, LIMITATIONS AND FUTURE PERSPECTIVES

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.16>

Submetido em: 11/09/2025

Revisado em: 15/10/2025

Publicado em: 20/10/2025

Isabella Giunco Estigarribia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7221986350512267>

Pedro Henrique Patrício Barbosa

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/4386008047205773>

Alércio da Silva Soutilha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9379232422575372>

Alex Santos Oliveira

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/9806942104800218>

Debora da Silva Baldivia

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2035016419817481>

Emilha Uzum Papaya

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/1168989569532712>

Helder Freitas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3823508641785286>

Ígor Víctor da Silva

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/4323118102213115>

Maria Victória Benites Rodrigues

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde,

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7677639081795021>

Matheus Henrique Franco Alves

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde, Dourados – MS

<https://lattes.cnpq.br/3523629892272929>

Paola dos Santos da Rocha

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais,

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

Vitor Simon Araújo

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais

Dourados – Mato Grosso do Sul

<http://lattes.cnpq.br/9283508481800989>

Edson Lucas dos Santos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais,

Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

Jaqueline Ferreira Campos

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

Kely de Picoli Souza

Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais,
Dourados – MS

<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência, caracterizada por declínio cognitivo progressivo, deposição de β -amiloide, hiperfosforilação da tau, neuroinflamação, estresse oxidativo e perda sináptica. O objetivo deste estudo foi revisar os principais modelos experimentais e computacionais utilizados na pesquisa da DA, destacando suas aplicações, limitações e integração para investigação translacional. Foram abordados modelos *in vitro*, incluindo culturas primárias, linhagens celulares imortalizadas e organoides 3D derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs); modelos *in vivo* transgênicos e farmacologicamente induzidos, como camundongos, ratos, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* e *Danio rerio*; e modelos *in silico*, englobando modelagem molecular, aprendizado de máquina e redes sistêmicas. Os resultados evidenciam que cada abordagem oferece vantagens específicas, como controle experimental, rapidez, baixo custo ou relevância clínica, mas nenhuma reproduz integralmente a complexidade da DA humana. A combinação de diferentes modelos permite validar hipóteses mecanísticas, testar compostos terapêuticos, identificar biomarcadores e aprimorar a compreensão da progressão da doença. Conclui-se que a integração de modelos *in vitro*, *in vivo* e *in silico* constitui uma estratégia promissora para acelerar a descoberta de terapias eficazes, promover diagnósticos precoces e avançar na pesquisa translacional da DA, oferecendo um panorama abrangente e multidisciplinar das abordagens atuais.

Palavras-Chave: Neurodegeneração. β -amiloide. *in vitro*. *in vivo*. *in silico*

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia, characterized by progressive cognitive decline, β -amyloid deposition, tau hyperphosphorylation, neuroinflammation, oxidative stress, and synaptic loss. The aim of this study was to review the main experimental and computational models used in AD research, highlighting their applications, limitations, and integration for translational investigation. The review covered *in vitro* models, including primary cultures, immortalized cell lines, and 3D organoids derived from induced pluripotent stem cells (iPSCs); *in vivo* models, both transgenic and pharmacologically induced, such as mice, rats, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, and *Danio rerio*; and *in silico* models, encompassing molecular modeling, machine learning, and systems networks. The results show that each approach provides specific advantages, such as experimental control, speed, low cost, or clinical relevance, but none fully reproduces the complexity of human AD. Combining different models allows the validation of mechanistic hypotheses, testing of therapeutic compounds, identification of biomarkers, and improvement of disease progression understanding. It is concluded that the integration of *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* models represents a promising strategy to accelerate the discovery of effective therapies, promote early diagnosis, and advance translational AD research, offering a comprehensive and multidisciplinary overview of current approaches.

Keywords: Neurodegeneration. β -amyloid. *in vitro*. *in vivo*. *in silico*.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é reconhecida atualmente como a principal causa de demência no mundo, respondendo por aproximadamente 60 a 70% dos casos registrados globalmente (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2025). Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 55 milhões de pessoas vivem com algum tipo de demência, e esse número deve quase triplicar até 2050 devido ao envelhecimento populacional. Esse cenário evidencia não apenas o impacto individual da doença, mas também a carga social, econômica e emocional que ela impõe a familiares, cuidadores e sistemas de saúde.

Caracterizada clinicamente por perda progressiva da memória, dificuldades de aprendizado, desorientação espacial, alterações de linguagem e comprometimento funcional, a DA evolui de forma lenta, mas irreversível. Além dos sintomas cognitivos, muitos pacientes apresentam alterações comportamentais e psicológicas, como apatia, ansiedade, depressão e agitação. Essa combinação de fatores torna a doença um desafio complexo para o diagnóstico, o acompanhamento e o tratamento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2021).

Historicamente, a primeira descrição da doença foi realizada por Alois Alzheimer, em 1906, ao observar alterações neuropatológicas características, os depósitos extracelulares que mais tarde foram denominadas placas senis, formadas pelo peptídeo β -amiloide ($A\beta$), e emaranhados neurofibrilares intracelulares, compostos pela proteína tau hiperfosforilada (INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL, 2025; ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2025). Desde então, inúmeros estudos vêm sendo conduzidos para compreender a fisiopatologia da DA, mas apesar dos avanços científicos, ainda não existe uma terapia modificadora capaz de, efetivamente, interromper ou reverter sua progressão (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2017).

Nesse contexto, os modelos experimentais desempenham papel central. Eles permitem não apenas explorar os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na patogênese da doença, mas também realizar triagem de potenciais compostos terapêuticos e validar biomarcadores de diagnóstico precoce. Diversos tipos de modelos têm sido utilizados, tanto *in vitro* quanto em *in vivo* e computacionais, cada qual com vantagens e limitações. Nenhum modelo isolado é capaz de reproduzir integralmente a complexidade da DA humana, mas o uso integrado de diferentes abordagens tem possibilitado avanços significativos na área.

Portanto, compreender os principais modelos disponíveis, suas aplicações, desafios e perspectivas, é fundamental para o avanço da pesquisa translacional na DA.

- **Aspectos neuropatológicos da Doença de Alzheimer**

A DA é marcada por um conjunto de alterações neuropatológicas distintas e interligadas, que comprometem progressivamente a estrutura e a função do sistema nervoso central. Essas alterações não apenas refletem o processo degenerativo, mas também o impulsionam, criando um ciclo vicioso de dano neuronal, inflamação e falência funcional. Os principais marcos neuropatológicos incluem a deposição de placas senis compostas pelo $A\beta$, os emaranhados neurofibrilares formados pela proteína tau hiperfosforilada, a ativação glial exacerbada, a perda sináptica e neuronal, e alterações em processos vasculares e metabólicos que sustentam o tecido cerebral (MANUAIS MSD, 2025).

Embora cada um desses elementos possa ser descrito individualmente, sua relevância clínica e fisiopatológica emerge da interação entre eles, que culmina na deterioração das funções cognitivas superiores, principalmente memória, atenção, linguagem e capacidade executiva (BOLLS *et al.*, 2013).

- **Deposição de β -amiloide e formação das placas senis**

A deposição extracelular de β -amiloide é um dos primeiros eventos detectáveis no cérebro de indivíduos com DA. Essa proteína deriva do processamento anômalo da proteína precursora amiloide (APP), que pode ser clivada por duas vias distintas: a via não amiloidogênica, que envolve a α -secretase e não gera fragmentos tóxicos; e a via amiloidogênica, que envolve a β -secretase (BACE1) e a γ -secretase, resultando na formação de fragmentos $A\beta$, particularmente a forma $A\beta_{42}$, altamente hidrofóbica e propensa à agregação (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2025).

Esses fragmentos inicialmente formam oligômeros solúveis, considerados as espécies mais neurotóxicas, capazes de induzir estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e perturbações na homeostase de cálcio. Com o tempo, os oligômeros se organizam em fibrilas insolúveis, que se acumulam no espaço extracelular formando as chamadas placas senis. Estas se localizam predominantemente no córtex cerebral e no hipocampo, regiões críticas para memória e cognição (ALMEIDA *et al.*, 2012).

Do ponto de vista funcional, a deposição de $A\beta$ compromete a transmissão sináptica ao inibir receptores NMDA e AMPA, prejudicando a plasticidade neuronal.

Além disso, o $A\beta$ promove a ativação de células da glia, induzindo uma resposta inflamatória crônica que contribui para a lesão tecidual progressiva (MEYER *et al.*, 2024).

- **Hiperfosforilação da proteína tau e emaranhados neurofibrilares**

Outro marco neuropatológico essencial da DA é a formação dos emaranhados neurofibrilares (NFTs), compostos por agregados da proteína tau anormalmente fosforilada. Em condições fisiológicas, tau é uma proteína associada aos microtúbulos, desempenhando papel crucial na estabilização do citoesqueleto neuronal e no transporte axonal (BAKOTA *et al.*, 2016).

Na DA, tau sofre hiperfosforilação, mediada por alterações em quinases e fosfatases (como GSK-3 β e PP2A), o que reduz sua afinidade pelos microtúbulos. Como consequência, os microtúbulos se tornam instáveis, prejudicando o transporte axonal de organelas, vesículas sinápticas e nutrientes essenciais. Paralelamente, a proteína tau hiperfosforilada se autoagrega em filamentos helicoidais pareados, que se acumulam dentro dos neurônios formando os NFTs (COSTA *et al.*, 2013).

A presença de NFTs correlaciona-se fortemente com o grau de disfunção cognitiva e demência em pacientes, mais do que a quantidade de placas senis. Isso sugere que a patologia relacionada à tau é um determinante central da degeneração neuronal e da perda de conectividade sináptica na DA (VOET *et al.*, 2019).

- **Neuroinflamação e ativação glial**

A inflamação desempenha papel ambíguo na DA, em estágios iniciais pode ser protetora, auxiliando na remoção de detritos celulares e agregados proteicos, porém, quando sustentada de forma crônica, torna-se deletéria (SOFRONIEW; VINCE, 2010).

As principais células envolvidas nesse processo são a microglia e os astrócitos. A microglia, residente do sistema imune do cérebro, reconhece agregados de $A\beta$ por receptores de padrão molecular, como TLRs e receptores *scavenger*, ativando-se e liberando citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e proteases. Embora esse processo possa facilitar a fagocitose de $A\beta$ em estágios iniciais, a ativação persistente leva à lesão neuronal secundária e ao comprometimento da sinapse (MEYER *et al.*, 2024).

Os astrócitos, por sua vez, sofrem alterações morfológicas e funcionais, perdendo a capacidade de regular o balanço iônico e neurotransmissores, especialmente o glutamato, o que contribui para a excitotoxicidade. Além disso, os astrócitos reativos

secretam mediadores inflamatórios que amplificam o ciclo neurodegenerativo (SOFRONIEW, VINCE, 2010).

A presença de neuroinflamação crônica é hoje considerada não apenas consequência, mas também fator impulsionador da progressão da doença. Estudos genômicos recentes identificaram variantes em genes relacionados à imunidade inata, como TREM2, que modulam a susceptibilidade à DA e reforçam o papel central da inflamação na sua fisiopatologia (VOET et al., 2019).

- **Estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e excitotoxicidade**

O estresse oxidativo constitui outro eixo fundamental da patogênese da DA (SANTOS et al., 2019). $A\beta$ oligomérico, por exemplo, pode interagir com membranas celulares e gerar radicais livres, levando à peroxidação lipídica, oxidação proteica e dano ao DNA. O cérebro, por ser um órgão altamente metabólico e rico em lipídios, é particularmente vulnerável ao dano oxidativo (HALLIWELL, 2012).

A disfunção mitocondrial acompanha esse processo, com prejuízo da cadeia respiratória, redução da produção de ATP e liberação de citocromo c, que ativa vias apoptóticas. Além disso, o transporte axonal prejudicado pela patologia da tau compromete a distribuição mitocondrial ao longo dos neurônios, agravando o déficit energético (RUIZ et al., 2020; MORRIS et al., 2011).

Outro elemento associado é a excitotoxicidade mediada pelo glutamato. O excesso dessa substância no espaço extracelular, devido à falha dos astrócitos em sua recaptação, hiperativa receptores NMDA, promovendo influxo exagerado de cálcio. O aumento do cálcio intracelular sobrecarrega as mitocôndrias, amplifica o estresse oxidativo e desencadeia cascatas de morte celular.

- **Alterações sinápticas e perda neuronal**

As alterações estruturais e funcionais já descritas culminam em perda sináptica e posteriormente em morte neuronal. A redução do número de sinapses, que pode ocorrer mesmo em estágios iniciais da doença, correlaciona-se mais fortemente com o déficit cognitivo do que a quantidade absoluta de placas ou emaranhados.

O hipocampo e o córtex entorrinal, áreas essenciais para o aprendizado e consolidação de memória, estão entre as primeiras regiões a sofrer perda sináptica significativa. Essa desconexão progressiva de circuitos neurais explica a dificuldade

inicial de pacientes em formar novas memórias e, em fases mais avançadas, a perda de funções cognitivas mais complexas, como linguagem e raciocínio lógico.

Com o avanço da doença, observa-se atrofia cerebral difusa, evidenciada por exames de neuroimagem, acompanhada por ventriculomegalia compensatória. Essa perda neuronal irreversível é o evento final da cascata neurodegenerativa e a principal responsável pelas manifestações clínicas graves da DA.

Modelos *in vitro*

Os modelos *in vitro* constituem uma das ferramentas mais empregadas no estudo da DA por possibilitarem a análise de mecanismos celulares e moleculares em condições controladas, de forma mais rápida e menos onerosa do que em organismos inteiros. Além disso, esses modelos permitem experimentos de maior reprodutibilidade e a triagem de compostos em larga escala, o que os torna fundamentais tanto para a pesquisa básica quanto para a descoberta de fármacos (*drug discovery*).

- **Culturas primárias**

As culturas primárias de neurônios e células gliais obtidas a partir de tecido cerebral de roedores neonatos ou fetos são amplamente utilizadas na investigação da DA. Esses sistemas preservam muitas características funcionais e fenotípicas das células nervosas, permitindo estudar mecanismos de sinaptotoxicidade induzida pelo peptídeo A β , efeitos da proteína tau sobre a dinâmica dos microtúbulos e a interação entre neurônios e astrócitos/microglia.

Por exemplo, quando oligômeros solúveis de A β são aplicados a culturas primárias de neurônios hipocâmpais, observa-se redução da densidade espinhal dendrítica, alterações na transmissão sináptica e ativação de vias apoptóticas. Já em culturas primárias de astrócitos e microglia, a exposição a A β desencadeia produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, recapitulando parcialmente o microambiente neuroinflamatório observado no cérebro de pacientes.

Apesar de sua relevância, esses modelos apresentam algumas limitações. A principal delas é a dificuldade de obtenção e manutenção das culturas, além de sua curta viabilidade em experimentos prolongados. Outro ponto é que as culturas primárias de roedores não refletem completamente as particularidades das células humanas, o que pode comprometer a translação dos achados.

- **Linhas celulares imortalizadas**

As linhas celulares estabelecidas, como SH-SY5Y (neuroblastoma humano), PC12 (feocromocitoma de rato) e HEK293 (células renais humanas), representam alternativas amplamente utilizadas pela praticidade de cultivo e estabilidade fenotípica.

A linhagem SH-SY5Y, por exemplo, pode ser diferenciada em células neuronais por tratamento com ácido retinoico, e é frequentemente empregada para investigar toxicidade induzida por $A\beta$, agregação de tau, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. As células PC12, sensíveis ao fator de crescimento neural (NGF), são utilizadas como modelo de plasticidade neuronal e sobrevivência celular. Já as HEK293, embora não neuronais, têm sido usadas em estudos de expressão heteróloga de APP e enzimas secretases, permitindo análises detalhadas da geração de $A\beta$.

Um exemplo marcante foi a utilização de SH-SY5Y transfectadas com APP mutante para avaliar os efeitos de compostos antioxidantes e antiamiloidogênicos, revelando potenciais candidatos para terapias neuroprotetoras.

Ainda assim, essas linhas não reproduzem com fidelidade a complexidade das células cerebrais humanas maduras, e sua utilidade está mais relacionada ao estudo de mecanismos específicos do que à modelagem da doença em sua totalidade.

- **Modelos 2D versus 3D**

Tradicionalmente, as culturas celulares são mantidas em sistemas bidimensionais (2D), onde as células crescem aderidas a superfícies plásticas. Embora úteis, esses sistemas apresentam limitações significativas, pois não refletem a organização espacial, a conectividade e a heterogeneidade celular do tecido cerebral.

Com o avanço das tecnologias de bioengenharia, surgiram os modelos tridimensionais (3D), nos quais células são cultivadas em matrizes extracelulares ou estruturas esferoides. Esses sistemas permitem interações célula-célula e célula-matriz mais realistas, além de reproduzirem gradientes de oxigênio e nutrientes semelhantes aos observados *in vivo*.

Estudos demonstram que culturas 3D de neurônios humanos são capazes de acumular depósitos de $A\beta$ e tau de forma mais consistente do que em sistemas 2D, o que as torna mais adequadas para modelagem da patogênese da DA.

- **Organoides cerebrais e células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs)**

Nos últimos anos, os organoides cerebrais derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) emergiram como uma das ferramentas mais promissoras para o estudo da DA. As iPSCs podem ser obtidas a partir de células somáticas de pacientes, reprogramadas e diferenciadas em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos, refletindo o contexto genético do indivíduo.

Organoides cerebrais cultivados em condições 3D conseguem recapitular aspectos-chave da arquitetura cortical, como a formação de camadas neuronais e a presença de múltiplos tipos celulares interagindo entre si. Estudos recentes mostraram que organoides derivados de pacientes com mutações familiares da DA desenvolvem espontaneamente depósitos de $A\beta$, hiperfosforilação de tau e sinais de disfunção sináptica.

Esses achados abrem caminho para uma abordagem mais personalizada, em que organoides derivados de iPSCs de diferentes pacientes podem ser usados para testar a eficácia de fármacos específicos, inaugurando a perspectiva da medicina personalizada na DA.

No entanto, os organoides ainda apresentam limitações importantes: ausência de vascularização, maturação incompleta das células neuronais e dificuldade de manutenção por longos períodos. Novas estratégias, como sistemas microfluídicos e co-cultivos com células endoteliais, vêm sendo exploradas para superar essas barreiras.

- **Aplicações dos modelos *in vitro***

Os modelos *in vitro* têm contribuído de forma decisiva para a compreensão da DA. Entre suas principais aplicações, destacam-se:

- Estudo da toxicidade de $A\beta$ e tau, incluindo mecanismos de oligomerização e propagação.
- Avaliação de compostos neuroprotetores, como antioxidantes, anti-inflamatórios e moduladores de secretases.
- Investigação da interação neurônio-glia, especialmente na mediação da resposta inflamatória.
- Identificação de biomarcadores moleculares, como proteínas secretadas em resposta a estresse oxidativo e inflamação.

Embora apresentem limitações, os modelos *in vitro* constituem ferramentas indispensáveis para dissecar mecanismos específicos da doença e realizar triagem inicial de potenciais terapias.

Figura. 1. Prós e contras dos modelos *in vitro*.



Fonte: Autores.

Modelos *in vivo*

O uso de modelos *in vivo* é fundamental para o estudo da DA, pois permite investigar a interação entre diferentes tipos celulares em um organismo completo (KAYE; KUMAR, 2017), incluindo aspectos metabólicos, imunológicos e comportamentais. Embora nenhum modelo animal consiga reproduzir integralmente a complexidade clínica e neuropatológica da DA humana, diversos sistemas têm fornecido contribuições valiosas para a compreensão da doença e para a busca de terapias eficazes.

O estudo da DA demanda modelos animais que permitam compreender a fisiopatologia da doença, validar hipóteses mecanísticas e testar estratégias terapêuticas. Apesar de nenhum modelo reproduzir integralmente a complexidade da DA em humanos, diversas espécies têm sido amplamente exploradas, cada uma com vantagens e limitações próprias.

- **Modelos murinos transgênicos**

Os camundongos transgênicos constituem os modelos mais utilizados para investigar a DA (JANKOVIC; ZHANG, 2016), devido à sua similaridade genética com humanos, facilidade de manipulação e disponibilidade de linhagens com mutações específicas. Foram desenvolvidos principalmente a partir da introdução de mutações humanas associadas à forma familiar da DA, nos genes APP (proteína precursora amiloide), PSEN1 e PSEN2 (presenilinas 1 e 2), envolvidos na produção e acúmulo do peptídeo β -amiloide ($A\beta$).

Principais linhagens:

- APP/PS1: combina mutações em APP e PSEN1, resultando em deposição precoce de placas amiloides, déficits cognitivos e resposta inflamatória exacerbada. É amplamente utilizado para testes de fármacos antiamiloidogênicos.
- 3xTg-AD: carrega mutações em APP, PSEN1 e tau (MAPT), sendo o primeiro modelo murino a desenvolver simultaneamente placas de $A\beta$ e emaranhados neurofibrilares. É considerado um dos mais completos para estudar a fisiopatologia da DA.
- 5xFAD: expressa cinco mutações familiares de DA, levando à formação extremamente rápida e abundante de placas amiloides, acompanhada de perda sináptica e déficits de memória a partir de 4–5 meses de idade. É usado como modelo de progressão acelerada.

Esses modelos têm permitido avanços no entendimento de deposição de $A\beta$ e tau, processos de neuroinflamação, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e comprometimento sináptico. No entanto, apresentam limitações relevantes, como raramente exibir perda neuronal extensa como em humanos e muitos desses modelos representam melhor a DA familiar que a esporádica, que corresponde a cerca de 95% dos casos clínicos.

- **Ratos com induções farmacológicas**

Os ratos são amplamente empregados em modelos farmacologicamente induzidos por substâncias que reproduzem aspectos isolados da DA, sem manipulação genética. Entre os principais modelos estão:

- Estreptozotocina intracerebroventricular (STZ-icv), que induz resistência à insulina no cérebro, estresse oxidativo e déficits de memória, mimetizando a chamada “hipótese diabética” da DA.
- Escopolamina, um antagonista muscarínico que causa déficits de memória de curto prazo e prejuízos colinérgicos.
- Sais de alumínio que podem induzir deposição anormal de proteínas e neurotoxicidade, embora seu uso seja controverso.

Dentre as vantagens do uso de ratos farmacologicamente induzidos estão principalmente o baixo custo e simplicidade, além desses modelos permitirem isolar mecanismos específicos, como por exemplo a disfunção colinérgica e resistência insulínica. Porém, há também desvantagens, como a falta de representatividade integral da etiologia multifatorial da DA e relevância translacional limitada.

Incluir uma imagem de um dos ratos farmacologicamente induzidos em um estudo?

- ***Caenorhabditis elegans***

O nematoide *C. elegans* tornou-se um modelo promissor para o estudo da DA (LINK, 2006) e outras doenças neurodegenerativas. Apesar de possuir apenas 302 neurônios, compartilha vias moleculares conservadas com mamíferos, como as de estresse oxidativo, apoptose, autofagia e metabolismo energético.

Linhagens transgênicas foram desenvolvidas para expressar proteínas humanas associadas à DA, incluindo o peptídeo A β 1-42 e a proteína tau, possibilitando análises funcionais rápidas.

Dentre as principais cepas de *C. elegans* aplicadas à DA, podemos citar:

- CL2006: expressa A β 1-42 de forma constitutiva no tecido muscular, levando à paralisia progressiva por temperatura, o que permite estudos temporais da toxicidade amiloide.
- CL4176: expressa A β 1-42 no músculo, permitindo estudos de toxicidade amiloide aguda.
- CL2120: carrega o gene GFP ligado ao promotor de estresse hsp-16.2, sendo útil para monitorar estresse induzido por A β .
- BR5706: modelo com expressão neuronal de tau humano, permitindo o estudo de alterações relacionadas a emaranhados neurofibrilares.

- N2 (selvagem): linhagem de referência, usada como controle em ensaios de longevidade, motilidade e resistência ao estresse.

Dentre as vantagens do *C. elegans*, destaca-se o ciclo de vida curto, manipulação genética acessível, graças principalmente ao seu genoma completamente sequenciado e alta homologia com mamíferos, tornando o modelo ideal para triagem de compostos bioativos, como extratos vegetais, flavonoides e fármacos candidatos. Porém, esse modelo apresenta algumas limitações, como um sistema nervoso simples e distante do humano e ausência de estruturas complexas como hipocampo e córtex, fundamentais na DA.

- ***Drosophila melanogaster***

A mosca-da-fruta (*Drosophila melanogaster*) consolidou-se como um modelo relevante na investigação de doenças neurodegenerativas (PICK et al., 2013), incluindo a DA. Trata-se de um organismo com ciclo de vida curto (aproximadamente 10 dias), elevada taxa reprodutiva e custo reduzido de manutenção, o que o torna altamente atrativo para experimentos em larga escala. Além disso, a *Drosophila* apresenta um arsenal avançado de ferramentas genéticas, como o sistema UAS/GAL4, RNA de interferência e edição genômica por CRISPR/Cas9, permitindo manipulações precisas e específicas em diferentes tipos celulares, incluindo neurônios e células gliais.

Diversas linhagens transgênicas de *Drosophila* foram desenvolvidas para expressar proteínas humanas associadas à DA, como A β e a proteína tau. Esses modelos demonstram fenótipos característicos da patologia, incluindo redução da longevidade, déficits locomotores mensuráveis por ensaios de escalada (*climbing assays*), degeneração neuronal progressiva e acúmulo de inclusões proteicas no sistema nervoso. Em alguns casos, é possível observar também alterações sinápticas e disfunção de vias de sinalização intracelular.

As vantagens da *Drosophila* incluem não apenas a rapidez experimental, mas também a possibilidade de realizar telas genéticas (*genetic screens*) em larga escala para identificar genes e vias moleculares que modulam a toxicidade de A β e tau. Dessa forma, a mosca-da-fruta é uma ferramenta poderosa para a descoberta de modificadores genéticos e potenciais alvos terapêuticos.

Contudo, existem limitações significativas. O sistema nervoso da *Drosophila* é muito mais simples e distante do humano, não possuindo estruturas homólogas ao córtex

cerebral ou hipocampo. Assim, os achados precisam ser interpretados com cautela quanto à sua translação para a fisiopatologia humana. Ainda assim, a robustez e versatilidade deste modelo continuam a colocá-lo em posição de destaque nas fases iniciais de triagem de compostos e estudos de mecanismos moleculares.

- ***Danio rerio* (zebrafish)**

O peixe-zebra ou zebrafish (*Danio rerio*) emergiu nas últimas décadas como um modelo alternativo para o estudo de doenças neurodegenerativas (SULLIVAN; SMITH, 2017), incluindo a DA. Uma de suas principais vantagens é a transparência corporal durante o desenvolvimento embrionário e larval, permitindo a visualização direta de processos celulares e moleculares no sistema nervoso por meio de técnicas de microscopia avançada. Essa característica possibilita, por exemplo, o rastreamento em tempo real de depósitos amiloides, a análise de degeneração sináptica e o monitoramento da atividade neuronal em indivíduos vivos.

Além disso, o *D. rerio* possui elevada homologia genética com os humanos, estimada em aproximadamente 70%, incluindo genes ortólogos para APP (proteína precursora amiloide) e presenilinas, componentes fundamentais na geração de A β . Linhagens transgênicas de zebrafish foram desenvolvidas para expressar APP humano ou variantes mutadas associadas à DA familiar, resultando em fenótipos patológicos relevantes, como acúmulo de depósitos amiloides, déficits de memória e aprendizado, além de alterações sinápticas mensuráveis em circuitos cognitivos.

O zebrafish também é um modelo de destaque para estudos de neurodesenvolvimento e regeneração neuronal, já que, ao contrário dos mamíferos, possui notável capacidade de regenerar neurônios após lesões. Isso permite explorar mecanismos de plasticidade e reparo que podem inspirar novas abordagens terapêuticas para a DA. Outra vantagem é a possibilidade de triagem farmacológica em larga escala (*high-throughput screening*), já que centenas de embriões podem ser tratados simultaneamente em microplacas, reduzindo custo e tempo experimental.

Apesar dessas vantagens, existem limitações. O cérebro do zebrafish, embora compartilhe vias conservadas, apresenta diferenças anatômicas significativas em relação ao cérebro humano. Além disso, a maioria dos modelos disponíveis recapitula apenas aspectos parciais da DA, não reproduzindo integralmente o espectro neuropatológico da doença. Ainda assim, a utilidade do zebrafish como sistema intermediário entre modelos

translacionais, como *C. elegans* e *Drosophila*, em comparação com roedores é cada vez mais reconhecida, especialmente em ensaios de triagem de compostos neuroprotetores.

- **Outros modelos animais**

Embora os roedores sejam os modelos animais mais utilizados no estudo da DA, outros organismos têm sido explorados, ainda que de forma mais restrita.

Primatas não humanos, como macacos, compartilham maior proximidade anatômica, genética e cognitiva com os seres humanos. Estudos demonstraram que espécies como o *macaco-rhesus* podem desenvolver, durante o envelhecimento, alterações neuropatológicas espontâneas semelhantes à deposição de $A\beta$. No entanto, a aplicação desses modelos é severamente limitada por questões éticas, custos extremamente elevados, longos tempos de desenvolvimento e dificuldades logísticas.

Coelhos também foram empregados em pesquisas experimentais, particularmente em estudos relacionados ao metabolismo lipídico e sua relação com a deposição de $A\beta$. Uma dieta rica em colesterol, por exemplo, pode induzir o acúmulo de placas amiloides no cérebro desses animais. Apesar de fornecerem informações relevantes sobre a interação entre fatores ambientais e neuropatologia da DA, os coelhos não se tornaram modelos amplamente difundidos.

Cães, especialmente raças de vida longa, apresentam durante o envelhecimento natural déficits cognitivos progressivos que lembram a demência humana, incluindo acúmulo de depósitos amiloides e alterações comportamentais. Por essa razão, são considerados modelos potenciais para o estudo da demência associada à idade e para testes farmacológicos. No entanto, limitações relacionadas ao custo, variabilidade genética e questões éticas restringem sua aplicação em larga escala.

Em síntese, embora primatas, coelhos e cães apresentem aspectos valiosos, seu uso permanece complementar e restrito a contextos específicos. A tendência atual é considerar esses modelos apenas em fases finais de validação translacional, após a obtenção de resultados robustos em organismos mais acessíveis, como roedores, *C. elegans*, zebrafish e *D. melanogaster*.

Figura 2. Prós e contras dos modelos *in vivo*.



Fonte: Autores.

Modelos *in silico*

O avanço da biologia computacional, associado ao desenvolvimento da inteligência artificial (IA), tem transformado o estudo da DA. Os modelos *in silico* oferecem uma abordagem complementar aos modelos *in vitro* e *in vivo*, permitindo realizar simulações rápidas, integrar grandes volumes de dados biomédicos e prever interações moleculares com maior precisão. Essas ferramentas são particularmente relevantes em um campo onde os mecanismos patológicos são complexos e multifatoriais, envolvendo agregação proteica, estresse oxidativo, neuroinflamação, disfunção mitocondrial e alterações sinápticas. Ao reduzir custos e tempo de pesquisa, os modelos computacionais aceleram a identificação de novos alvos terapêuticos e a compreensão da progressão da doença (HARDY & SELKOE, 2002; MORRIS *et al.*, 2018).

- **Modelagem molecular**

A modelagem molecular é uma das áreas mais consolidadas no estudo da DA em nível computacional. Técnicas como dinâmica molecular e *docking* permitem observar em escala atômica como ocorrem os processos de agregação da proteína β -amiloide e da proteína tau hiperfosforilada, dois dos principais marcadores neuropatológicos da doença.

Com a dinâmica molecular, é possível simular a formação de oligômeros de $A\beta$, considerados mais tóxicos que as placas senis fibrilares, bem como avaliar a estabilidade de interações proteína-proteína e proteína-ligante. Já o *docking* computacional possibilita a triagem de grandes bibliotecas de compostos (naturais e sintéticos) contra alvos específicos, identificando candidatos promissores a fármacos que possam inibir a agregação de $A\beta$ ou modular a fosforilação de tau (NGUYEN *et al.*, 2020).

Além disso, ferramentas de química quântica e modelagem baseada em fragmentos permitem prever a afinidade de ligação, otimizar compostos e reduzir falhas em fases posteriores de testes pré-clínicos. Esses avanços têm contribuído não apenas para a descoberta de novos inibidores de agregação proteica, mas também para o estudo de ligantes capazes de restaurar a função mitocondrial e reduzir o estresse oxidativo associado à DA.

- **Aprendizado de máquina e inteligência artificial (IA)**

Nos últimos anos, algoritmos de aprendizado de máquina (*machine learning*) e *deep learning* têm sido amplamente aplicados à pesquisa da DA. Essas técnicas são capazes de lidar com grandes conjuntos de dados (*big data*) e identificar padrões complexos que muitas vezes não são perceptíveis por métodos estatísticos tradicionais.

Na área de neuroimagem, redes neurais convolucionais têm sido empregadas para analisar exames de ressonância magnética funcional (fMRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), detectando alterações sutis relacionadas ao acúmulo precoce de $A\beta$ e tau, mesmo antes do aparecimento dos sintomas clínicos (VIEIRA *et al.*, 2017). Do mesmo modo, algoritmos de classificação podem prever a progressão do comprometimento cognitivo leve (MCI) para Alzheimer, auxiliando no diagnóstico precoce e estratificação de pacientes.

Além da neuroimagem, técnicas de IA são aplicadas à genômica, proteômica e metabolômica, permitindo identificar biomarcadores moleculares e metabólicos associados à doença. Modelos preditivos baseados em aprendizado de máquina também

têm sido usados em *drug repurposing*, sugerindo novos usos para fármacos já aprovados, reduzindo custos e tempo no desenvolvimento terapêutico (EZZAT *et al.*, 2019).

- **Modelos matemáticos e sistêmicos**

Outra vertente importante são os modelos matemáticos e de redes sistêmicas, que permitem integrar informações em múltiplos níveis biológicos. Esses modelos têm sido aplicados para simular a propagação de proteínas malformadas no cérebro, como a disseminação de A β e tau entre diferentes regiões cerebrais, em um processo semelhante ao de "propagação *prion-like*".

Além disso, modelos de dinâmica de sistemas ajudam a compreender como alterações moleculares em pequena escala podem impactar redes neuronais globais, levando à disfunção cognitiva e comportamental. Redes complexas também vêm sendo utilizadas para mapear interações entre genes, proteínas e metabólitos, revelando potenciais pontos de intervenção terapêutica (DE CALIGNON *et al.*, 2012).

Esses modelos oferecem ainda a possibilidade de realizar ensaios virtuais, nos quais hipóteses sobre mecanismos de progressão ou estratégias terapêuticas são testadas computacionalmente antes de serem validadas em laboratório, reduzindo riscos e acelerando o processo de descoberta.

- **Aplicações e limitações**

Os modelos *in silico* apresentam inúmeras vantagens, como a possibilidade de triagem virtual de milhares de compostos em tempo reduzido, previsão de toxicidade, farmacocinética e biodisponibilidade antes de estudos pré-clínicos, facilitação de integração de dados multimodais, incluindo níveis genéticos, moleculares, celulares e clínicos. Redução de custos experimentais e a crescente a reprodutibilidade das análises.

Contudo, também apresentam limitações importantes, pois dependem fortemente da qualidade e disponibilidade de dados de entrada, necessitam de validação experimental para confirmar as predições e ainda possuem a dificuldade em reproduzir fielmente a complexidade do sistema nervoso central humano, incluindo fatores ambientais, epigenéticos e interações célula-célula.

Integração de modelos e perspectivas futuras

O avanço no estudo da DA aponta para uma tendência cada vez mais evidente, a integração entre modelos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*. Cada abordagem isoladamente possui vantagens e limitações, mas quando utilizadas de maneira combinada, criam uma rede de investigação capaz de reproduzir melhor a complexidade biológica e clínica da doença. Essa integração permite, por exemplo, que resultados obtidos em simulações computacionais sejam validados em organoides ou modelos animais humanizados, reduzindo custos e tempo de pesquisa, ao mesmo tempo em que aumenta a reprodutibilidade e a relevância translacional dos achados (SELKOE & HARDY 2016; HAMPEL *et al.*, 2021).

Um dos caminhos mais promissores são os organoides cerebrais (popularizados mini-cérebros) e as células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) personalizadas. A partir de células obtidas de pacientes, é possível gerar culturas tridimensionais que reproduzem com fidelidade a arquitetura e as conexões neuronais do cérebro humano. Combinadas com ferramentas de edição genética como o CRISPR-Cas9, essas plataformas permitem a introdução de mutações específicas associadas à DA, facilitando a investigação de mecanismos patológicos individuais e possibilitando o teste de terapias direcionadas a subgrupos de pacientes (LANCASTER *et al.*, 2013; RAJA *et al.*, 2016).

Outro campo em destaque são os modelos animais humanizados, que incluem camundongos, ratos e até primatas geneticamente modificados para expressar proteínas humanas como a β -amiloide e a tau hiperfosforilada. Esses modelos permitem avaliar a propagação da patologia no sistema nervoso, além de testar potenciais intervenções terapêuticas de forma mais translacional. Embora apresentem limitações, como diferenças fisiológicas entre espécies, eles permanecem essenciais para estudos de farmacocinética, farmacodinâmica e efeitos sistêmicos de novos compostos (JANKOWSKY & ZHENG, 2017).

Nesse cenário, modelos animais de pequeno porte como *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* e *Danio rerio* vêm ganhando protagonismo por aliar rapidez experimental, baixo custo e forte capacidade de manipulação genética, o que os torna ferramentas fundamentais para desvendar mecanismos patológicos e testar novas terapias.

As plataformas híbridas, que combinam ensaios celulares com previsões computacionais, representam outro avanço importante. Nelas, algoritmos de inteligência artificial analisam grandes bancos de dados de compostos e predizem aqueles com maior

chance de sucesso, reduzindo drasticamente o número de candidatos que precisam ser testados em experimentos biológicos. Essa estratégia otimiza recursos e tempo, permitindo que os estudos avancem mais rapidamente até fases pré-clínicas (CUMMINGS *et al.*, 2019).

De forma geral, a integração entre modelos *in vitro*, *in vivo* e *in silico* não apenas amplia a robustez dos achados, mas também cria um ecossistema de pesquisa multidisciplinar. O futuro da área depende cada vez mais dessa convergência, em que dados clínicos de pacientes alimentam modelos computacionais, que por sua vez guiam testes em organoides e animais, culminando em terapias mais eficazes e diagnósticos mais precoces. Embora os modelos computacionais não substituam os biológicos, eles se consolidam como parceiros estratégicos na luta contra a DA, refletindo melhor a complexidade do cérebro humano e aumentando as chances de descobertas verdadeiramente translacionais (SELKOE & HARDY, 2016; HAMPEL *et al.*, 2021; CUMMINGS *et al.*, 2019).

Figura 3. Prós e contras de modelos *in silico*.



Fonte: Autores.

Conclusão

A Doença de Alzheimer representa um desafio multidimensional, envolvendo interações complexas entre agregação proteica, disfunção sináptica, neuroinflamação, estresse oxidativo e perda neuronal progressiva. Ao longo das últimas décadas, avanços significativos na compreensão de sua fisiopatologia têm sido possíveis graças à utilização de diferentes modelos experimentais, cada um oferecendo perspectivas únicas e complementares.

Modelos *in vitro*, como culturas primárias, linhagens celulares imortalizadas, sistemas 2D e 3D, bem como organoides derivados de iPSCs, permitiram dissecar mecanismos celulares e moleculares com alta reprodutibilidade e rapidez, além de possibilitar a triagem inicial de compostos terapêuticos. Já os modelos *in vivo*, que incluem camundongos transgênicos, ratos farmacologicamente induzidos, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* e *Danio rerio*, proporcionam uma visão integrada da interação entre diferentes tipos celulares, do comportamento e da progressão patológica, com vantagens específicas de cada organismo em termos de custo, ciclo de vida e relevância translacional.

Os modelos *in silico*, apoiados por técnicas de modelagem molecular, aprendizado de máquina e redes sistêmicas, ampliam ainda mais o horizonte da pesquisa, permitindo simulações precisas, integração de grandes volumes de dados e triagem virtual de potenciais terapias, reduzindo custos e acelerando a transição para estudos biológicos e clínicos.

Embora cada abordagem tenha limitações, que vão desde a simplicidade estrutural de organismos como *C. elegans* e *Drosophila*, até a ausência de maturação completa em organoides e a dependência de dados nos modelos computacionais, a convergência de métodos *in vitro*, *in vivo* e *in silico* oferece uma estratégia robusta para estudar a DA de forma mais completa.

O futuro da pesquisa na Doença de Alzheimer aponta para a integração multidisciplinar, em que dados clínicos alimentam modelos computacionais, que, por sua vez, guiam experimentos em organoides e modelos animais, gerando resultados com maior relevância translacional. Essa abordagem integrada não apenas fortalece a compreensão dos mecanismos patológicos subjacentes, mas também potencializa o desenvolvimento de terapias personalizadas, diagnósticos precoces e estratégias

preventivas, refletindo um caminho promissor na luta contra esta doença neurodegenerativa complexa e devastadora.

Referências

- ALMEIDA, R. M. et al. A deposição de peptídeo beta-amiloide e as alterações vasculares na doença de Alzheimer. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2012. Disponível em: <https://arca.fiocruz.br/items/b6524736-28c9-4ab3-a40c-583b2ff4d952>. Acesso em: 20 ago. 2025.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 11. Mais sobre as placas. Disponível em: https://www.alz.org/brain_portuguese/11.asp. Acesso em: 20 ago. 2025.
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. Alois Alzheimer. 2025. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/types-of-dementia/alzheimers-disease/alois-alzheimer/>. Acesso em: 20 ago. 2025.
- BAKOTA, L. et al. Vista da proteína tau e doenças neurodegenerativas. Ciência Latina, 2016. Disponível em: <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/1734/2455>. Acesso em: 20 ago. 2025.
- BOLLS, T. et al. Alterações cognitivas na Doença de Alzheimer: revisão atual. Brasília: BVS, 2013. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/doenca-de-alzheimer-3/?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 20 ago. 2025.
- BRAINERD, T. et al. Early hippocampal synaptic loss in Alzheimer's disease. Nature Neuroscience, 2005.
- BUEE, L. et al. Tau protein and Alzheimer's disease. Brain Research Reviews, 2000.
- CHANG, J. et al. Organoids for Alzheimer's disease modeling. Stem Cell Reports, 2020.
- COSTA, M. D. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e fisiopatologia. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP/>. Acesso em: 20 ago. 2025.
- DEAN, R. et al. Primary neuronal cultures in Alzheimer's research. Neurobiology of Aging, 2014.
- DO CARMO, S.; CUELLO, A. C. Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. Molecular Neurodegeneration, v. 8, n. 1, p. 37, 2013.
- EZZAT, A. et al. Computational approaches for Alzheimer's disease drug discovery: advances and challenges. Pharmacology & Therapeutics, v. 197, p. 191–210, 2019.
- FERRER, I. Neuropathology of Alzheimer's disease. Frontiers in Aging Neuroscience, 2010.

GUPTA, A.; YANG, X. Calcium-mediated mitochondrial stress in neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*, 2018.

HALLIWELL, B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *Journal of Neurochemistry*, v. 121, p. 3–14, 2012.

HARDY, J.; SELKOE, D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, v. 297, n. 5580, p. 353–356, 2002.

HARRIS, C. et al. 2D versus 3D cell cultures in neurodegenerative disease. *Tissue Engineering Part B*, 2018.

HIGGINS, S.; CLARK, A. In vitro models for neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 2018.

INSTITUTO ALZHEIMER BRASIL. História da Doença de Alzheimer. Disponível em: <https://www.institutoalzheimerbrasil.org.br/historia-da-doenca/>. Acesso em: 20 ago. 2025.

JIN, Z. et al. Computational approaches for drug discovery and development of Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, v. 10, p. 1207, 2019.

KARRAN, E.; HARDY, J. A critique of the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2014.

LEE, H. et al. Neuroinflammation in primary glial cultures. *Glia*, 2017.

LI, F. et al. Deep learning in Alzheimer's disease: diagnostic classification and prognostic prediction using neuroimaging data. *Frontiers in Neuroscience*, v. 16, p. 849844, 2022.

LÓPEZ-CANO, E. et al. In silico drug discovery for Alzheimer's disease: advances, limitations, and future perspectives. *Expert Opinion on Drug Discovery*, v. 17, n. 3, p. 233–248, 2022.

MALCOLM, J. et al. Amyloid beta toxicity in primary hippocampal neurons. *Molecular Neurobiology*, 2015.

MANUAIS MSD. Doença de Alzheimer. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-neuro%C3%B3gicos/delirium-e-dem%C3%A2ncia/doen%C3%A7a-de-alzheimer>. Acesso em: 20 ago. 2025.

MEISL, G. et al. Molecular mechanisms of protein aggregation from global fitting of kinetic models. *Nature Protocols*, v. 11, n. 2, p. 252–272, 2016.

MEYER, J. et al. O papel da neuroinflamação na progressão da demência. 2024. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/download/16830/9141/>. Acesso em: 20 ago. 2025.

- MORRIS, M. et al. Tau-mediated mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disease. *Neuroscience*, 2011.
- MUNSELL, B. C. et al. Machine learning to predict clinical outcomes in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 12, p. 216, 2020.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Alzheimer's Disease: Experimental Models and Reality. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5253109/>. Acesso em: 20 ago. 2025.
- NGUYEN, P. H. et al. Amyloid aggregation simulations: challenges, advances, and perspectives. *Chemical Reviews*, v. 120, n. 10, p. 6038–6066, 2020.
- OLIVEIRA, R.; LIMA, L. Excitotoxicity and calcium dysregulation in Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Demência deverá afetar 139 milhões de pessoas em 2050. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/internacional/noticia/2021-09/oms-demencia-devera-afetar-139-milhoes-de-pessoas-em-2050>. Acesso em: 20 ago. 2025.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Mundo não está conseguindo enfrentar o desafio da demência. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2021-mundo-nao-esta-conseguindo-enfrentar-desafio-da-demencia>. Acesso em: 20 ago. 2025.
- PAXINOS, G.; WATSON, C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7. ed. Academic Press, 2013.
- PESARSKI, C.; KAPLAN, D. 3D culture models for neurodegeneration. *Biomaterials*, 2019.
- QIAN, X. et al. Brain organoids: advances, applications and challenges. *Development*, v. 147, n. 8, dev189977, 2020.
- RAJ, A. et al. A network diffusion model of disease progression in dementia. *Neuron*, v. 73, n. 6, p. 1204–1215, 2012.
- RUIZ, P. et al. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2020.
- SAHOO, B. R. et al. In silico insights into amyloid- β aggregation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 14, p. 654232, 2021.
- SANTOS, A. L. et al. Estresse oxidativo na doença de Alzheimer: mecanismos e implicações. *Journal of Neurochemistry*, 2019.
- SELKOE, D. J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 2002.
- SOFRONIEW, M. V.; VINCE, J. D. Influência das células da glia na patogênese e progressão da Doença de Alzheimer. 2010. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/download/45475/36232/473645>. Acesso em: 20 ago. 2025.

STEFANOVSKI, L. et al. Linking molecular pathways and large-scale computational modeling to assess candidate disease mechanisms and pharmacodynamics in Alzheimer's disease. *Frontiers in Computational Neuroscience*, v. 13, p. 54, 2019.

TERRY, R. et al. Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 1991.

VOET, S. et al. Características da resposta imune inata na Doença de Alzheimer. 2019. Disponível em:
<https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/download/184/99/335>. Acesso em: 20 ago. 2025.

XU, Y. et al. Immortalized cell lines for Alzheimer's studies. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2016.

ZHANG, P. et al. SH-SY5Y cells as model for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 2019.

ZHANG, Y. et al. Drug screening using in vitro models of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2020.

ZHOU, Y. et al. Artificial intelligence in drug discovery for complex diseases: recent advances and perspectives. *Artificial Intelligence in Medicine*, v. 101, p. 101743, 2019.

CAPÍTULO 17

VALIDAÇÃO DE METODOLOGIA ANALÍTICA POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE) PARA QUANTIFICAÇÃO DE DEXAMETASONA EM NANOPARTÍCULAS DE ZEÍNA

VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHODOLOGY USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC) FOR THE QUANTIFICATION OF DEXAMETHASONE IN ZEIN NANOPARTICLES

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.17>

Submetido em: 06/11/2025

Revisado em: 12/11/2025

Publicado em: 14/11/2025

Luciana Ângela Soares Maia

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/1067705982505162>

Elquio Eleamen Oliveira

Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas,

João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/9506411475317395>

Izabele de Souza Araújo

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, João Pessoa-PB

<https://lattes.cnpq.br/7095844080945373>

Aléxia Gonçalves Dias

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Ciências da Saúde, João Pessoa-PB

<https://lattes.cnpq.br/1324463888871652>

Malu Maria Lucas dos Reis

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Química, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/7441078028137833>

Tâmara Thaianne Almeida Siqueira

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/5306142657029105>

Janine Siqueira Nunes

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/4633720919821380>

Carlos Alberto Arcelly Santos Bezerra

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa - PB

<http://lattes.cnpq.br/3179047998773660>

Brunna Emanuely Guedes de Oliveira

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa - PB

<http://lattes.cnpq.br/1702219694276846>

Rodrigo Duarte Ribeiro

Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas,

João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/7200197042764162>

Resumo

A validação analítica é um processo sistemático realizado por meio de ensaios experimentais, cujo objetivo é confirmar e fornecer evidências objetivas de que um método atende aos requisitos específicos para o uso pretendido. Essa prática garante que os resultados obtidos sejam confiáveis, reproduzíveis e adequados às finalidades analíticas, sendo um requisito fundamental nas áreas farmacêutica e de controle de qualidade. O objetivo deste trabalho foi apresentar o processo de validação analítica da dexametasona por meio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), utilizando detector de arranjo linear de diodos (DAD) com espectro de absorção no ultravioleta-visível (UV-Vis) em nanopartículas de zeína. Os principais resultados indicaram que a metodologia analítica desenvolvida para a quantificação da dexametasona apresentou precisão e exatidão adequadas, com limites de detecção e quantificação determinados em 0,442 µg/mL e 1,339 µg/mL, respectivamente.

Palavras-chave: cromatografia líquida de alta eficiência, dexametasona, nanopartículas poliméricas, validação analítica, zeína.

Abstract

Analytical validation is a systematic process carried out through experimental tests, whose objective is to confirm and provide objective evidence that a method meets the specific requirements for its intended use. This practice ensures that the results obtained are reliable, reproducible, and suitable for analytical purposes, being a fundamental requirement in the pharmaceutical and quality control areas. The objective of this work was to present the analytical validation process of dexamethasone encapsulated in zein nanoparticles using High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), with a diode array detector (DAD) and ultraviolet-visible (UV-Vis) absorption spectrum. The results indicated that the analytical methodology developed for the quantification of dexamethasone showed adequate precision and accuracy, with detection and quantification limits determined at 0.442 µg/mL and 1.339 µg/mL, respectively.

Keywords: analytical validation, high-performance liquid chromatography, dexamethasone, nanoparticles, zein

Introdução

Validação analítica é definida como a avaliação sistemática de um método por meio de ensaios experimentais, com o objetivo de confirmar e fornecer evidências objetivas de que os requisitos específicos para o uso pretendido são atendidos (Resolução RDC nº 166/2017 da ANVISA). De acordo com a ICH (2022), a validação tem como finalidade demonstrar que o procedimento analítico é adequado para a análise de formulações farmacêuticas, assegurando a qualidade e a segurança dos medicamentos.

Nanopartículas são partículas com dimensões na escala nanométrica, geralmente com dimensão inferior a 1000 nm, que podem ser utilizadas em diversas aplicações biomédicas, especialmente em sistemas de liberação de fármacos (*drug delivery systems*). As nanopartículas apresentam propriedades químicas, físicas e biológicas únicas, como grande área de superfície, além de elevada capacidade de adsorção e transporte de compostos, que conferem vantagens significativas em sistemas terapêuticos. Tais características permitem a liberação controlada e direcionada de medicamentos, melhorando a biodisponibilidade, reduzindo efeitos adversos e aumentando a eficácia terapêutica dos princípios ativos encapsulados (SHAH *et al.*, 2020; KADOWAKI *et al.*, 2023).

A dexametasona é um corticosteroide de ação prolongada amplamente utilizado na prática clínica como agente anti-inflamatório. Alguns de seus efeitos são mediados pelo receptor de glicocorticoides, o qual regula a expressão gênica de forma positiva ou negativa, influenciando fatores de transcrição como o fator nuclear kappa beta (NF-κB). Devido a essas características, a dexametasona tem apresentado bons resultados no tratamento de lesões orais decorrentes do tratamento antineoplásico, como a mucosite oral (Saito *et al.*, 2022; Ribeiro *et al.*, 2017).

Neste trabalho, foram avaliadas nanopartículas de zeína carregadas com dexametasona. As nanopartículas de zeína apresentam potencial para melhorar a estabilidade, a biodisponibilidade e a liberação controlada de fármacos (DE ALMEIDA CAMPOS *et al.*, 2023; REBOREDO *et al.*, 2021). Essa característica torna necessária a validação de um método analítico indicativo de estabilidade, capaz de distinguir a dexametasona de seus produtos de degradação e de interferentes presentes na nanoestrutura. Assim, realizou-se a validação de um método de quantificação da dexametasona na formulação proposta.

Segundo DE ANDRADE *et al.* (2024) e HUDA *et al.* (2018), a validação analítica de fármacos em nanoformulações é importante porque a matriz proteica hidrofóbica e os excipientes do sistema, como tensoativos e agentes de reticulação, podem provocar coeluições, alterar a recuperação do fármaco e interferir na leitura do espectro de absorção na região ultravioleta-visível (UV-Vis). Por essa razão, é necessário demonstrar os parâmetros de especificidade, linearidade, exatidão, precisão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez diretamente na matriz final, conforme as diretrizes regulatórias (ANVISA RDC 166/2017; ICH, 2022).

A validação de métodos analíticos garante uma quantificação precisa e confiável dos parâmetros críticos de qualidade, como eficiência de encapsulamento e estabilidade, que são fundamentais para avaliar a composição e o desempenho terapêutico de sistemas farmacêuticos (BASTOGNE *et al.*, 2022). Dessa forma, a utilização de nanopartículas de zeína como carreadoras de dexametasona requer métodos analíticos validados e indicativos de estabilidade para garantir resultados consistentes e reprodutíveis.

Este capítulo tem por objetivo apresentar o processo de validação analítica de nanopartículas de zeína contendo dexametasona encapsulada, realizado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com detector de arranjo linear de diodos (DAD) e UV-Vis. Também são apresentados os resultados obtidos a partir da aplicação da metodologia, conduzida em conformidade com as diretrizes do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O texto deste capítulo foi estruturado da seguinte forma: preparação das nanopartículas de zeína carregadas com dexametasona (tópico 2); desenvolvimento e otimização do método analítico de validação (tópico 3), no qual é apresentado o procedimento utilizado para o processo de experimentação e seletividade; linearidade (tópico 4), que demonstra a capacidade do método de produzir resultados diretamente

proporcionais à concentração do analito na amostra; limites de detecção e de quantificação (tópico 5), que descrevem, respectivamente, a menor quantidade do analito que pode ser detectada e a menor quantidade que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis; precisão (tópico 6), que avalia a proximidade entre resultados obtidos em medições repetidas de uma mesma amostra sob condições definidas; exatidão (tópico 7), que verifica o grau de concordância entre o valor medido e o valor aceito como verdadeiro; e robustez (tópico 8), que consiste na capacidade do método de permanecer confiável e estável quando são aplicadas pequenas variações nos parâmetros operacionais.

Preparação das nanopartículas

As nanopartículas de zeína com dexametasona (NPZ-DEX) foram preparadas pelo método de dessolvatação, adaptado de Lima (2022). A fase orgânica foi composta por 50 mg de zeína, 25 mg de lisina e 12,5 mg de dexametasona dissolvidos em 5 mL de etanol a 70%, sob agitação magnética de 500 rpm, a 25 °C. A lisina foi utilizada para melhorar a estabilidade coloidal e a redispersibilidade da nanosuspensão (ZHANG *et al.*, 2016).

A fase aquosa consistiu em 50 mg de Pluronic F68® dissolvidos em 50 mL de água ultrapura tipo I, sob agitação de 500 rpm. A fase orgânica foi então adicionada lentamente, por gotejamento, à fase aquosa durante um minuto, promovendo a formação das nanopartículas. A mistura foi mantida sob agitação de 500 rpm por 30 minutos.

Em seguida, a formulação foi submetida a rotaevaporação a 38 °C, 70 rpm e sob pressão reduzida por 15 minutos, para remoção completa do etanol, resultando na suspensão final de NPZ-DEX. As nanopartículas brancas foram obtidas sob as mesmas condições, porém sem a adição de dexametasona.

Desenvolvimento e otimização do método analítico de validação

- **Otimização do método de validação**

Neste estudo, foi adotada a abordagem OFAT (One-Factor-At-a-Time), uma metodologia aplicada no desenvolvimento de métodos analíticos. Essa estratégia consiste na variação de um único parâmetro cromatográfico por vez com o objetivo de obter uma separação adequada entre os picos cromatográficos (Tome *et al.*, 2019). A Tabela 1 apresenta os dados referentes a seis corridas experimentais realizadas neste estudo. Nas quatro primeiras, foi realizada a variação do fluxo, iniciando em 1,0 mL/min e sendo

incrementado em 0,2 mL/min até atingir 1,5 mL/min. Na quinta e sexta corrida, o percentual de metanol (MeOH) na fase móvel foi alterado de 65 % para 75 %, no entanto, apesar de reduzir o tempo de retenção, houve um aumento no fator caudal e redução no número de pratos teóricos, descartando estas corridas.

Tabela 1: Projeto experimental para a otimização OFAT.

Corrida	MeOH:H ₂ O(%)	Vol.de injeção (µL)	Fluxo (mL/min)	Tempo de Retenção (RT)	Fator caudal (TF)	Pratos teóricos (N)
1	65:35	10	1,0	9,412	1,067	7325
2	65:35	10	1,2	7,908	1,055	6704
3	65:35	10	1,4	6,861	1,051	6105
4	65:35	10	1,5	6,425	1,051	5789
5	75:25	10	1,0	5,234	1,133	5100
6	75:25	10	1,4	3,804	1,355	4315

Fonte: Autores, 2025.

Por fim, os parâmetros selecionados para o método foram 65 % de MeOH e 35% de água na fase móvel em modo isocrático, volume de injeção de 10 µL, comprimento de onda de 240 nm e vazão de 1,4 mL/min. Nessas condições, obteve-se um tempo de retenção (RT) de 6,861 minutos para a dexametasona, com um tempo total de análise de 9 minutos, fator de cauda de 1,051 e número de pratos teóricos igual a 6105.

• Solução padrão

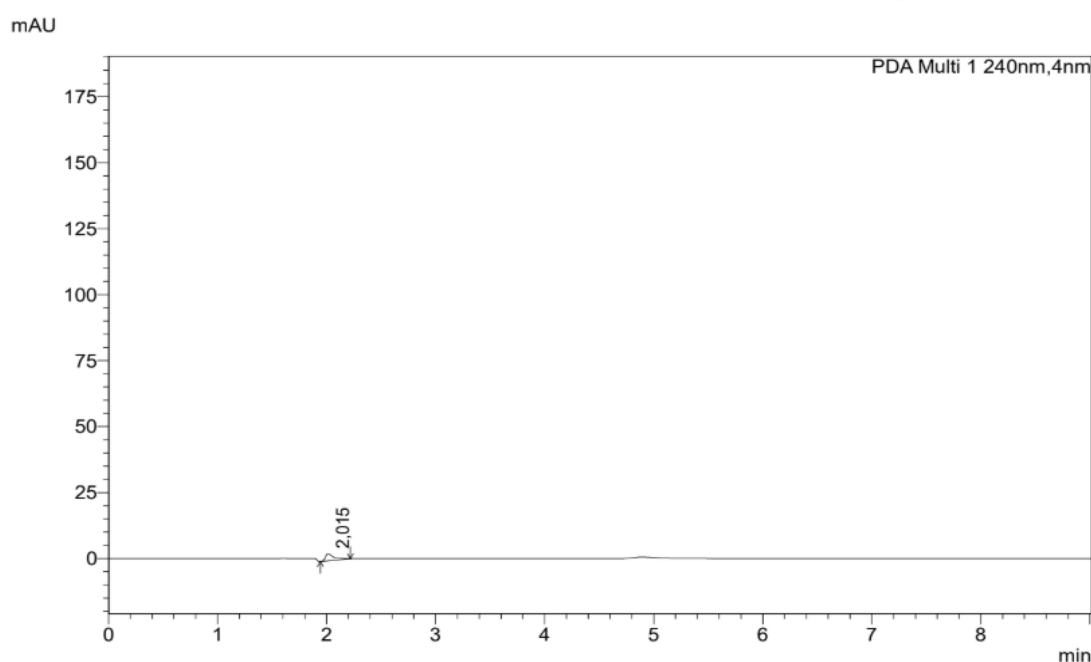
A metodologia para a preparação da solução padrão de dexametasona envolveu a preparação de uma solução mãe de 100 µg/mL da dexametasona em metanol, da qual foram realizadas sete diluições (4, 6, 8, 10, 12, 14 e 16 µg/mL) para a construção da curva de calibração. Para preparar as soluções, 10 mg de dexametasona foram dissolvidos em metanol até uma concentração de 1 mg/mL, sendo posteriormente submetidos ao banho de ultrassom por 15 minutos para completa dissolução. Após filtração e diluição, obteve-se uma solução de 100 µg/mL, da qual foram feitas as diluições nos setes pontos da curva para as concentrações. A linearidade foi confirmada através de uma regressão linear, com coeficiente de correlação superior a 0,999, garantindo a precisão dos resultados analíticos.

• Seletividade

A seletividade é definida como a capacidade do método analítico de identificar ou quantificar o analito de interesse na presença de outros componentes que possam estar presentes na amostra, como impurezas, diluentes ou constituintes da matriz (ICH Q2(R1));

ANVISA RDC nº 166/2017). O sobrenadante das nanopartículas de zeína (NPs) sem fármaco foi diluído em MeOH com o objetivo de verificar possíveis interferências na detecção do analito. Conforme ilustrado na Figura 1, não foram observados picos no cromatograma no comprimento de onda de 240 nm, indicando a ausência de interferência das NPs na detecção do analito.

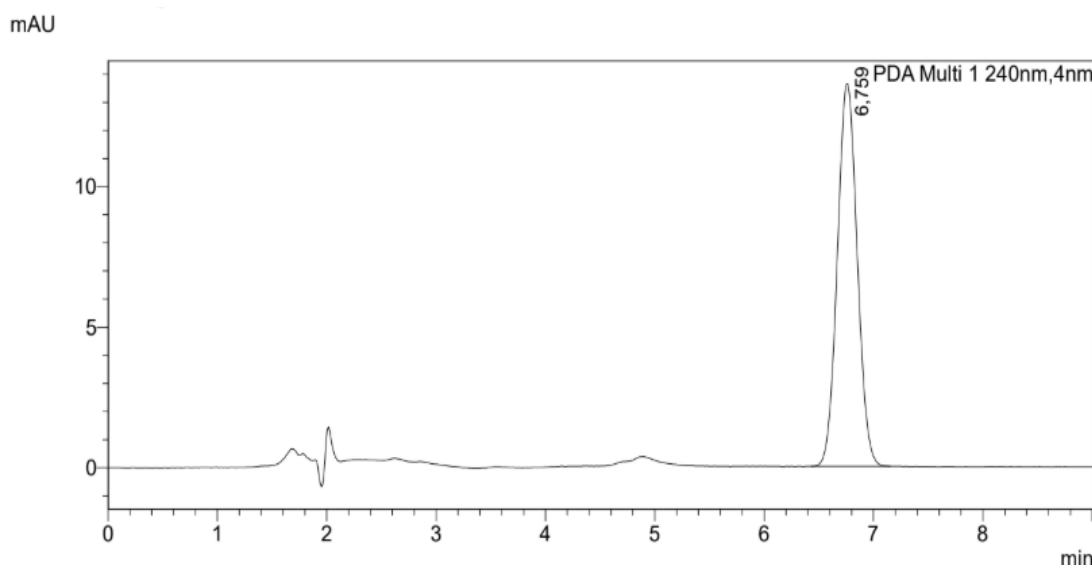
Figura 1: Avaliação de interferentes utilizando o sobrenadante das NPs sem fármaco em MeOH.



Fonte: Autores, 2025.

Após a análise preliminar, foi adicionada uma solução de dexametasona a 12 µg/mL ao sobrenadante das NPs previamente diluído em MeOH. A leitura subsequente resultou no cromatograma apresentado na Figura 2. Assim, foi observado um RT de 6,759 minutos, número de pratos teóricos igual a 6162 e fator de cauda de 1,049. A presença de um pico bem definido e compatível com o RT da dexametasona, mesmo na presença da matriz nanoparticulada, evidencia a seletividade do método, conforme os critérios estabelecidos pelas diretrizes da ANVISA e da ICH.

Figura 2: Avaliação do cromatograma da dexametasona.



Fonte: Autores, 2025.

Linearidade

De acordo com a ICH (2022), a linearidade de um procedimento analítico é definida como a capacidade de obter resultados de teste que sejam diretamente proporcionais à concentração (quantidade) do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado. Já a Resolução RDC nº 166/2017 da ANVISA define a linearidade como a capacidade de um método analítico de obter respostas analíticas diretamente proporcionais à concentração de um analito em uma amostra. Além disso, essa Resolução ainda define:

A relação linear deve ser avaliada em toda a faixa estabelecida para o método, utilizando, no mínimo, cinco concentrações diferentes da substância química de referência (SQR) preparadas em triplicata.

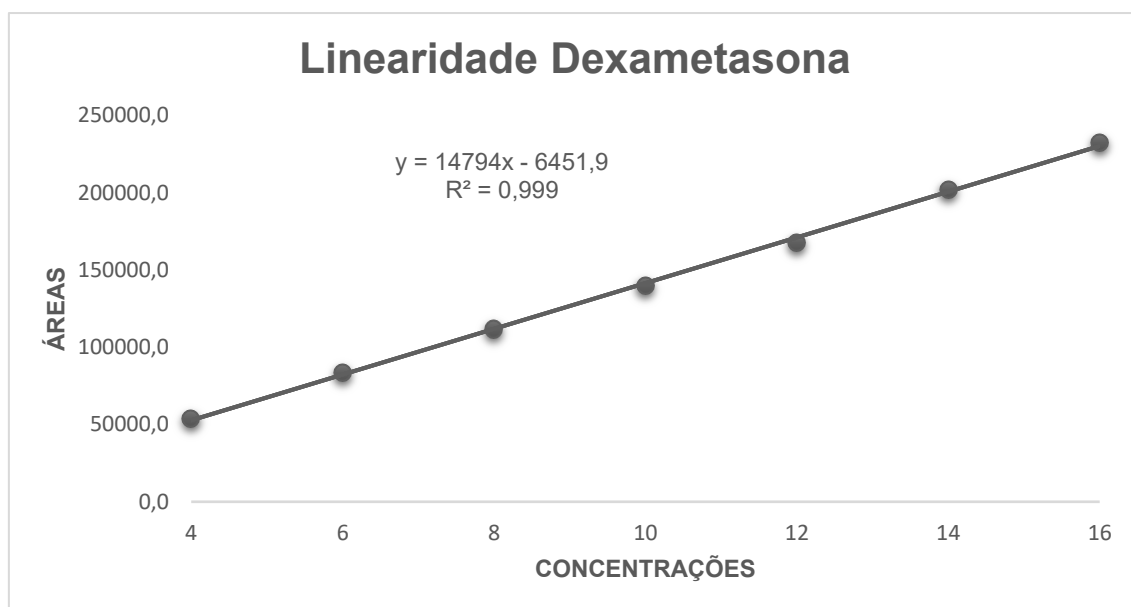
Os cálculos para avaliação da linearidade devem ser realizados com base nas concentrações reais e respostas analíticas individuais, e os dados apresentados devem incluir gráficos, equação da reta de regressão, coeficientes de correlação e determinação, além da avaliação da significância do coeficiente angular.

O coeficiente de correlação deve ser maior que 0,990, e o coeficiente angular deve ser significativamente diferente de zero.

Seguindo essas diretrizes, a curva de calibração apresentada na Figura 3 foi determinada a partir da média das áreas de 5 picos para 7 níveis de concentração de 4 µg/ml a 16 µg/ml. Utilizando-se a função de regressão linear presente no software Excel,

chega-se à função linear $y = 14794x - 6451,9$ dessa curva de calibração, em que o y corresponde à média das áreas e x representa as concentrações. Além disso, esses resultados indicam um $R^2 = 0,999$, i.e., 99,90% da variação na concentração pode ser explicada pela variação da área, e apenas 0,1% da variação não é explicada pelo modelo, podendo ser atribuída a ruídos, erros experimentais ou variáveis não incluídas. Ainda é possível verificar que há uma correlação perfeitamente positiva de 0,999, indicando um $p_{valor} < 0,05$, que é um resultado estatisticamente significativo. Assim, esses resultados estão em conformidade com a Resolução RDC nº 166/2017 da ANVISA.

Figura 3: Curva de calibração.



Fonte: Autores, 2025.

A Tabela 2 apresenta a média das áreas, o desvio padrão, o Desvio Padrão Relativo (DPR) e a concentração real para as concentrações analisadas. Conforme a Resolução RE nº 899/2003 da ANVISA, o DPR é uma medida da precisão de um método analítico e é utilizado para expressar a precisão de uma série de medidas, sendo que o valor máximo aceitável depende da metodologia empregada, da concentração do analito na amostra, do tipo de matriz e da finalidade do método. O DPR foi calculado a partir do quociente do desvio padrão pela média das áreas. Na análise deste trabalho, tem-se valores inferiores a 2%, estando em conformidade com os critérios de aceitação, que admitem valores até a

2% para métodos analíticos, exceto para o limite inferior de quantificação (LOQ), onde se admite até 20%.

Tabela 2: Avaliação das concentrações, DPR e concentração real.

Concentrações (µg/mL)	Média das áreas	Desvio padrão	DPR%	Concentração real (µg/mL)
4	53691,3	321,030	0,5979	4,065
6	83516,5	142,969	0,1712	6,081
8	111672,8	439,296	0,3934	7,985
10	139845,0	991,660	0,7091	9,889
12	167521,0	1802,647	1,0761	11,760
14	201857,5	316,743	0,1569	14,081
16	232344,3	2111,292	0,9087	16,141

Fonte: Autores, 2025.

Conhecendo os valores dos coeficientes de interseção (-6451,90) e angular da reta (14794) encontrados na curva de calibração da Fig. 3, chega-se ao Erro Padrão de 2209,95 e 205,19, respectivamente para essas duas grandezas. Fazendo o quociente dos coeficientes de interseção e angular da reta pelos Erros Padrão, tem-se -2,92 e 72,10 para o Teste *t*, respectivamente para os coeficientes supracitados. Esses valores são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3: Análise Estatística dos Coeficientes do Modelo de Regressão Linear.

	Coeficientes	Erro padrão	Stat t	valor-P	95% inferiores	95% superiores
Interseção	-6451,902	2209,947	-2,919	0,033034	-12132,752	-771,051
Variável x	14794,451	205,188	72,102	9,7E-09	14266,997	15321,905

Fonte: Autores, 2025.

Ainda em relação à Tab. 3, cabe verificar também os intervalos de confiança, pois esses fornecem um limite inferior e superior dentro do qual o verdadeiro valor do coeficiente deve estar com 95% de certeza. Os valores calculados do p_{valor} e dos intervalos de confiança para 95% são ilustrados na Tab. 3 para os coeficientes de interseção (segunda linha) e angular (terceira linha). Ambos os valores do p_{valor} se mostraram inferiores a $< 0,05$, demonstrando que o coeficiente é estatisticamente significativo.

A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para verificar se a variável área exerce influência significativa sobre a concentração. Isso é evidenciado quando o valor de F é suficientemente elevado e o valor de significância (p_{valor}) é inferior a 0,05, indicando que o modelo de regressão apresenta um ajuste estatisticamente significativo. Com os valores obtidos de $F = 5198,665$ e $F_{significância} = 9,72 \times 10^{-9}$, conforme apresentado na Tabela 4, conclui-se que, de acordo com o teste F , a regressão é estatisticamente significativa.

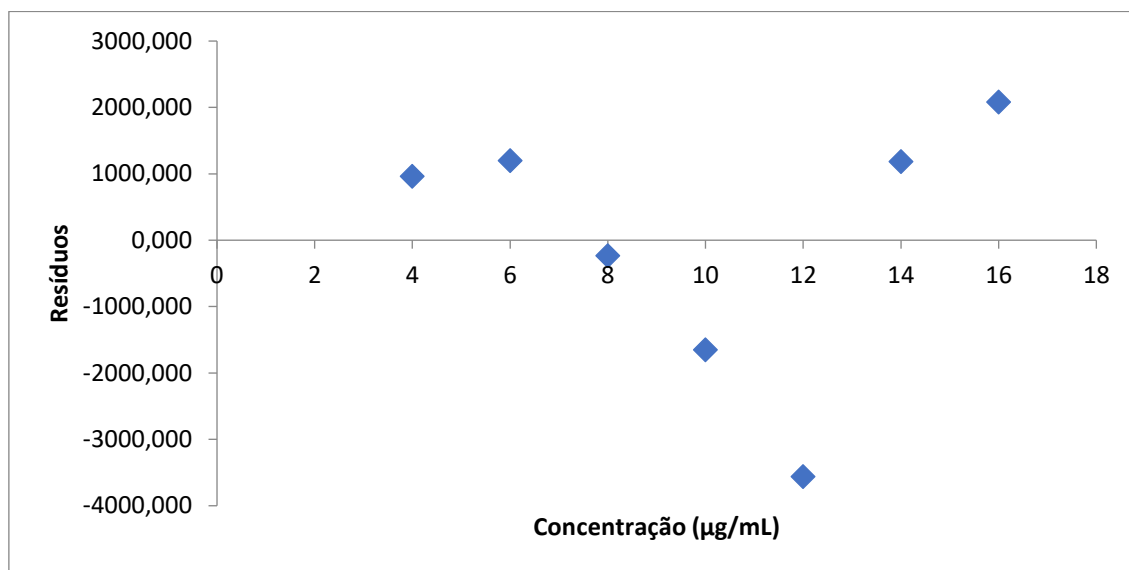
Tabela 4: Teste F-ANOVA para significância da curva de calibração da dexametasona.

	gl	SQ	MQ	F	$F_{significância}$
Regressão	1	2,451E+10	2E+10	5198,665	9,7203E-09
Resíduo	5	23577290	5E+06		
Total	6	2,454E+10			

Fonte: Autores, 2025.

A Resolução RDC nº 166/2017 da ANVISA estabelece que, na avaliação da linearidade, a distribuição dos resíduos deve apresentar homoscedasticidade. Para verificar essa condição, aplicou-se o teste de Breusch–Pagan aos resíduos apresentados na Figura 4, resultando em um $p_{valor} = 0,2825$. Como esse valor é superior ao nível de significância de 0,05, não se rejeita a hipótese nula, o que indica ausência de evidências de heterocedasticidade. Dessa forma, o modelo de regressão linear satisfaz a suposição de homocedasticidade dos dados. Ainda em relação à Figura 4, necessitou-se verificar se os resíduos seguiam uma distribuição normal. Assim, fez-se o teste de Shapiro-Wilk, que apresentou um $p_{valor} = 0,71$, maior que $p_{valor} > 0,05$, indicando que a hipótese nula não pode ser rejeitada. Portanto, trata-se de uma distribuição normal.

Figura 4: Análise da distribuição normal dos resíduos do modelo de regressão linear para a concentração e resposta do método analítico.



Fonte: Autores, 2025.

Limite de detecção e quantificação

Neste estudo, os limites de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ) foram calculados com base no desvio padrão dos resíduos e na curva de calibração apresentada na Figura 3. O LOD corresponde à menor concentração do analito que pode ser detectada pelo método analítico, ainda que sem a exigência de uma quantificação precisa. Trata-se, portanto, da menor quantidade detectável com confiança estatística, sem necessariamente atender aos critérios de precisão e exatidão. O cálculo foi realizado por meio da equação 1.

$$LOD = \frac{3,3 \times SD_{residuo}}{m}, (1)$$

Em que m representa o coeficiente angular da reta de calibração ilustrado na Fig. 3.

O LOQ, por sua vez, é a menor concentração do analito que pode ser determinada com níveis aceitáveis de precisão e exatidão, sendo estimado pela equação 2.

$$LOQ = 10 \times \frac{SD_{residuo}}{m}. (2)$$

Sendo assim, os cálculos resultaram em LOD igual a 0,442 µg/mL e LOQ igual a 1,339 µg/mL. Esses resultados indicam que o método desenvolvido é capaz de detectar e quantificar a presença de dexametasona em concentrações a partir de 0,442 e 1,339

µg/mL, respectivamente, embora as quantificações abaixo de 1,339 µg/mL não atendam aos critérios de confiabilidade exigidos para medições analíticas.

Precisão

As Resoluções RDC nº 166/2017 e RE nº 899/2003 da ANVISA, dividem a análise da precisão em repetibilidade e precisão intermediária. A repetibilidade diz respeito às variações observadas durante uma única corrida analítica, conduzida sob condições controladas, sendo expressa pelo desvio padrão intra-ensaio. Por sua vez, a precisão intermediária abrange as variações observadas em diferentes corridas analíticas realizadas sob condições distintas, como alterações de analista, reagentes, solventes ou equipamentos, sendo expressa pelo desvio padrão inter-ensaio.

Para a avaliação da precisão, realizaram-se repetições em três níveis de concentração (4, 12 e 16 µg/mL). As amostras foram preparadas a partir de três soluções-mãe independentes, e cada diluição foi analisada em triplicata, sendo o mesmo operador e equipamento utilizados em todas as medições. Os resultados obtidos para a repetibilidade (intra-ensaio) e para a precisão intermediária (inter-ensaio) estão apresentados nas Tabelas 5 e 6. Dessa forma, pode-se observar na Tabela 5 que todos os resultados do DPR ficaram abaixo de 1%, conferindo repetibilidade ao método.

Tabela 5: Avaliação da repetibilidade (intra-ensaio).

Concentrações (µg/mL)	Média das áreas	DPR (%)	Concentração real (µg/mL)
4	60842,000	0,726	4,551
12	173524,333	0,201	12,165
16	242798,333	0,133	16,848

Fonte: Autores, 2025.

Como mencionado anteriormente, a Tabela 6 apresenta os resultados referentes à precisão intermediária inter-dia das concentrações testadas entre dois analistas. Observa-se que o DPR permaneceu abaixo de 1% em todas as concentrações avaliadas, valor considerado aceitável de acordo com as diretrizes da ANVISA e do ICH, o que indica que o método apresenta boa precisão.

Tabela 6: Comparação da precisão intermediária inter-dia das concentrações testadas entre os analistas 1 e 2 em dois dias diferentes, utilizando o DPR% e o Teste t para médias.

Concentrações (µg/mL)	Analista	Média das áreas	DPR (%)	Concentração real (µg/mL)	Shapiro-Wilk (p-valor)	Test t (p-valor)
4	1	59394,333	0,726	4,551	p = 0,7563	p = 0,7960
4	2	59050,333	0,813	4,428	p = 0,6676	
12	1	177379,000	0,201	12,165	p = 0,4998	p = 0,2529
12	2	176993,333	1,923	12,400	p = 0,8077	
16	1	235091,000	0,133	16,848	p = 0,3631	p = 0,4208
16	2	231815,333	1,588	16,106	p = 0,2864	

Fonte: Autores, 2025.

Para verificar a existência de diferenças estatísticas entre os dois analistas, inicialmente foi aplicado o teste de Shapiro–Wilk para avaliar a normalidade dos dados. O teste resultou em um p_{valor} superior a 0,05, indicando que as concentrações seguem uma distribuição normal. Em seguida, foi realizado o Teste t de Student para comparação das médias obtidas pelos dois analistas, o qual revelou que, nas concentrações de 8, 10 e 12 µg/mL, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias das áreas, demonstrando concordância entre os analistas e reforçando a reprodutibilidade do método.

Exatidão

De acordo com a Resolução RDC nº 166/2017 da ANVISA, a exatidão de um método analítico é obtida por meio do grau de concordância entre os resultados individuais do método em estudo em relação a um valor aceito como verdadeiro. Enquanto a ICH (2022), define a exatidão de um procedimento analítico como sendo a proximidade entre o valor aceito como verdadeiro ou como referência e o valor encontrado. Dessa forma, avaliou-se a exatidão utilizando o DPR, a concentração real e a taxa de recuperação, que é o quociente da concentração real pela concentração hipotética. A Tabela 7 apresenta os valores dessas três variáveis para as concentrações 4, 12 e 16 µg/mL.

Tabela 7: Exatidão para as concentrações 4, 12 e 16 µg/mL.

Concentrações (µg/mL)	Média das áreas	DPR (%)	Concentração real (µg/mL)	Taxa de recuperação (%)
4	55229,333	1,949	4,169	104,234
12	169911,000	0,016	11,921	99,344
16	227931,333	1,907	15,843	99,020

Fonte: Autores, 2025.

Observa-se que a taxa de recuperação entre 99,020% e 104,234%, inferior ao limite estabelecido nas diretrizes de 95% a 105%, indicando uma boa exatidão. Enquanto o DPR ficou abaixo de 2% reforçando a exatidão. Portanto, os resultados estão em conformidade com as diretrizes das diretrizes da ANVISA e ICH.

Robustez

A ICH (2022), descreve a robustez como uma medida da capacidade do método de permanecer inalterado diante de pequenas, mas deliberadas, variações nos parâmetros do método, indicando sua confiabilidade durante o uso normal. A Tabela 8 apresenta a robustez analisada através da concentração 12 µg/mL, variando o fluxo da fase móvel, temperatura da coluna e proporção de metanol, fornecendo uma análise de diversos parâmetros como RT, área do pico, concentração real, taxa de recuperação, TF e N.

Tabela 8: Avaliação da robustez utilizando o ponto central da solução padrão (12 µg/mL) através da variação do fluxo, temperatura da coluna e proporção da fase móvel.

Parâmetros variados	Tempo de retenção RT (min)	Área do pico	Concentração real (µg/mL)	Taxa de recuperação (%)	Fator de cauda (TF)	Número de pratos (N)
1,3	7,158	183541,000	12,843	107,021	1,057	6173
1,4	6,638	170482,000	11,960	99,665	1,057	5825
1,5	6,225	159916,000	11,246	93,714	1,057	5584
40°C	6,644	170750,000	11,978	99,816	1,056	5832
42°C	6,424	170551,000	11,965	99,704	1,062	5907
38°C	6,881	170866,000	11,986	99,882	1,051	5815
65:35	6,644	170721,000	11,976	99,800	1,055	5850
60:40	10,002	171315,000	12,016	100,135	1,036	6937
70:30	4,784	171645,000	12,038	100,320	1,045	5809

Fonte: Autores, 2025.

Utilizou-se uma coluna analítica com partícula de 5 µm, para a qual se espera um número de pratos teóricos entre 5000 e 7000. Os valores obtidos nos experimentos

variaram dentro dessa faixa, indicando que a eficiência cromatográfica está compatível com o desempenho esperado. O fator de cauda variou de 1,036 a 1,062, o que indica uma boa simetria dos picos cromatográficos. Segundo os critérios estabelecidos pela ANVISA, a taxa de recuperação deve situar-se entre 98 % e 102 %; entretanto, observou-se que alguns valores excederam esse intervalo, especialmente sob variações no fluxo, logo, o método não foi robusto para a variação do fluxo. O tempo de retenção variou de 4,784 a 10,002 minutos, demonstrando uma amplitude considerável entre as condições avaliadas.

A análise da robustez do método indicou variações relevantes em parâmetros críticos ($> 2\%$), com destaque para o tempo de retenção e a taxa de recuperação sob alterações na vazão. Esses resultados indicam que o método não mantém desempenho consistente frente a pequenas variações dessa variável, o que evidencia a necessidade de o operador manter as condições analíticas pré-estabelecidas. Recomenda-se alto rigor para manter a taxa de fluxo e proporção de fase móvel selecionados neste método, a fim de garantir a conformidade com as diretrizes estabelecidas pela ICH e pela ANVISA, assegurando a confiabilidade dos resultados analíticos em aplicações farmacêuticas.

Referências

- BASTOGNE, Thierry et al. A state of the art in analytical quality-by-design and perspectives in characterization of nano-enabled medicinal products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 219, p. 114911, 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 166, de 24 de julho de 2017**. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 32, 25 jul. 2017.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução-RE nº 899, de 29 de maio de 2003**. Guia para validação de métodos analíticos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 56, 02 jun. 2003.
- DE ALMEIDA CAMPOS, Luís André et al. Zein nanoparticles for drug delivery: Preparation methods and biological applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 635, p. 122754, 2023.
- DE ANDRADE, Lucas Rannier M. et al. A Newly Validated HPLC-DAD Method for the Determination of Ricinoleic Acid (RA) in PLGA Nanocapsules. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 9, p. 1220, 2024.
- GUIDELINE, I. H. T. Validation of analytical procedures Q2 (R2). **ICH**: Geneva, Switzerland, v. 1, 2022.

HUDA, Naz Hasan et al. A Stability Indicating HPLC Assay Method for Analysis of Rivastigmine Hydrogen Tartrate in Dual-Ligand Nanoparticle Formulation Matrices and Cell Transport Medium. **Journal of analytical methods in chemistry**, v. 2018, n. 1, p. 1841937, 2018.

KADOWAKI, Reita et al. Therapeutic effects of hydrogel formulations incorporating trolox nanoparticles on oral mucositis in hamsters. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 3349-3361, 2023.

LIMA, Izabela Borges C. et al. Nanoparticles obtained from zein for encapsulation of mesalazine. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 12, p. 2830, 2022.

REBOREDO, C. et al. Preparation and evaluation of PEG-coated zein nanoparticles for oral drug delivery purposes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 597, p. 120287, 2021.

RIBEIRO, Susana Barbosa et al. Protective effect of dexamethasone on 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. **PloS one**, v. 12, n. 10, p. e0186511, 2017.

SAITO, Yoshitaka et al. Impact of systemic dexamethasone administration on oral mucositis induced by anthracycline-containing regimens in breast cancer treatment. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 12587, 2022.

SHAH, Swikant et al. Effectiveness of curcumin mouthwash on radiation-induced oral mucositis among head and neck cancer patients: A triple-blind, pilot randomised controlled trial. **Indian Journal of Dental Research**, v. 31, n. 5, p. 718-727, 2020.

TOME, Tim et al. Development and optimization of liquid chromatography analytical methods by using AQbD principles: Overview and recent advances. **Organic process research & development**, v. 23, n. 9, p. 1784-1802, 2019.

ZHANG, Yong et al. Design, fabrication and biomedical applications of zein-based nano/micro-carrier systems. **International journal of pharmaceutics**, v. 513, n. 1-2, p. 191-210, 2016.

CAPÍTULO 18

A UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS NO AUXÍLIO AO EMAGRECIMENTO

THE USE OF MEDICINAL PLANTS AND PHYTOTHERAPEUTICS IN SUPPORTING WEIGHT LOSS

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.18>

Submetido em: 16/11/2025

Revisado em: 17/11/2025

Publicado em: 18/11/2025

Wlayz Matos Santos

Faculdade Edufor, Departamento de Farmácia, São Luís-MA

Gustavo Pereira Calado

Faculdade Edufor, Departamento de Farmácia, São Luís-MA

Resumo

A obesidade é uma condição de saúde pública crescente, associada a diversos agravos metabólicos e crônicos, o que reforça a busca por estratégias terapêuticas eficazes e seguras. Nesse contexto, as plantas medicinais e os fitoterápicos vêm sendo amplamente estudados e utilizados como alternativas complementares no processo de emagrecimento. Este trabalho teve como objetivo analisar a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos no auxílio ao emagrecimento, identificando suas potencialidades e limitações. A partir da revisão de estudos recentes, observou-se que determinadas espécies vegetais apresentam propriedades termogênicas, diuréticas e moduladoras do apetite, favorecendo a redução de peso e a melhoria de parâmetros metabólicos. Contudo, também foram identificadas lacunas, como a ausência de padronização das doses, riscos de interações medicamentosas e necessidade de mais ensaios clínicos robustos para comprovar eficácia e segurança. Conclui-se que a fitoterapia não deve ser entendida como tratamento isolado, mas como ferramenta complementar, integrando programas multiprofissionais de combate à obesidade, aliados a mudanças no estilo de vida. Dessa forma, o uso racional e regulado das plantas medicinais pode contribuir significativamente para o manejo da obesidade e para a promoção da saúde.

Palavras-chave: Fitoterapia; Plantas medicinais; Obesidade

Abstract

Obesity is a growing public health condition, associated with several chronic and metabolic disorders, which reinforces the search for effective and safe therapeutic strategies. In this context, medicinal plants and herbal medicines have been increasingly studied and used as complementary alternatives in the weight loss process. This study aimed to analyze the use of medicinal plants and herbal medicines in weight management, identifying their potentialities and limitations. Based on a review of recent studies, it was observed that certain plant species present thermogenic, diuretic, and appetite-modulating properties, contributing to weight reduction and improvement of metabolic parameters. However, some limitations were also identified, such as the lack of dosage standardization, risks of drug interactions, and the need for further clinical trials to confirm efficacy and safety. It is concluded that phytotherapy should not be considered as an isolated treatment, but rather as a complementary tool, integrated into multidisciplinary programs to combat obesity, combined with lifestyle modifications. Therefore, the rational and regulated use of medicinal plants can significantly contribute to obesity management and health promotion.

Keywords: Phytotherapy; Medicinal plants; Obesity

Introdução

O uso de plantas medicinais pela população é considerado um hábito tradicional e é visto como uma das modalidades de medicina mais antigas, com registros datando de 2.500 a.C. (Bochner, Rosany, *et al.*, 2012), caracteriza-se como um conhecimento que é transmitido entre gerações e foi influenciado pelas culturas indígenas, africanas e europeias e hoje em dia, mesmo com o uso constante dos medicamentos alopáticos, é influenciado pelas indústrias farmacêuticas, a população ainda continua utilizando as plantas para tratar doenças consideradas leves (Badke, Marcio Rossato, *et al.*, 2016)

Atualmente, observa-se um crescimento notável no uso de plantas medicinais no Brasil. A sua utilização está ligada à ideia de que se trata de um tratamento natural e menos invasivo. No entanto, é um tratamento que pode causar efeitos tóxicos e adversos, algo que a maioria das pessoas desconhece. Portanto, além de as plantas medicinais representarem um potencial para a inovação de novos medicamentos, pesquisas destacam a relevância do avanço científico dessas plantas para disseminar seu uso adequado e tornar sua utilização mais segura o (Melo *et al.*, 2017).

O Brasil abriga a maior variedade de espécies do mundo, que combinada com sua ampla diversidade étnica e cultural conserva um rico conhecimento tradicional sobre o uso de plantas medicinais, possui potencial necessário para o avanço de pesquisas que resulta em tecnologias e tratamentos adequados. Assim, esse setor se conecta com várias áreas de conhecimento (Brasil, 2006).

Estatísticas apontam que a utilização de plantas medicinais está se tornando cada vez mais comum. A Organização Mundial da Saúde (OMS) indica que 80% da população utiliza plantas medicinais. No entanto, destaca-se que essa prática não é realizada de maneira consciente, já que muitas dessas plantas são vendidas em farmácias, feiras ou

mercados populares com a promessa de serem isentas de efeitos tóxicos. Isso pode ser arriscado, pois muitas dessas plantas não foram investigadas e não possuem comprovação científica de seus efeitos (Braga, 2016).

A questão de usar plantas medicinais sem qualquer orientação ou conhecimento é que algumas espécies de plantas são tidas como tóxicas podem provocar danos ou até mesmo resultar em morte. Normalmente, quando ocorre esse tipo de intoxicação em ambulatórios, não há ligação com o uso de plantas e nem são notificadas. Comprometendo a segurança do paciente, diversos fitoterápicos e plantas medicinais não possuem perfis farmacodinâmicos e toxicológicos bem estabelecidos e estudados (Campos *et al.*, 2016)

No Brasil, existem especialidades que ajudam na perda de peso. Entre eles estão os anorexígenos, que atuam inibindo o apetite por alimentos, resultando na redução do peso corporal. A sibutramina age impedindo a recaptação de noradrenalina e serotonina através de seu mecanismo de ação. (Moreira *et al.*, 2021). Os moduladores do apetite, como anfepramona e mazindole femproporex, atuam nos neurotransmissores adrenalina, noradrenalina e dopamina, seja impedindo a recaptação desses neurotransmissores ou estimulando a sua liberação. Essas drogas têm efeitos secundários significativos, por isso, sua utilização deve ser limitada a tratamentos específicos e sob supervisão médica (Duarte *et al.*, 2020).

Entre os exemplos mais estudados, destacam-se o chá-verde (*Camellia sinensis*), rico em catequinas que estimulam a termogênese; a garcínia (*Garcinia cambogia*), que contém ácido hidroxicítrico, associado à inibição da síntese de lipídios; e a alcachofra (*Cynara scolymus*), conhecida por suas propriedades digestivas e depurativas. Os fitoterápicos, por sua vez, são medicamentos obtidos a partir de extratos vegetais padronizados, permitindo uma dosagem mais precisa e segura dos princípios ativos, oferecendo uma alternativa natural aos tratamentos farmacológicos convencionais (Melo *et al.*, 2017).

Em 2011 a ANVISA publicou uma resolução onde proibia o uso de algumas substâncias químicas utilizadas até então como emagrecedores (ANVISA, 2011), certamente contribuiu para o aumento da procura por plantas medicinais como uma opção eficaz para perda de peso. (Oliveira *et al.*, 2017). Por outro lado, o uso racional de plantas medicinais como uma prática integrativa e complementar em saúde (PICS) tem sido estimulada, inclusive com uma política nacional no Brasil desde o ano de 2006 e integrante das Práticas Integrativas e Complementares em saúde, desde o mesmo ano

podendo ser uma aliada promissora para o tratamento de doenças (Ministério da Saúde, 2015).

Dentre os profissionais de saúde, os farmacêuticos são acessíveis à população e possuem conhecimento específico, para a prescrição de plantas medicinais e de medicamentos fitoterápicos, de acordo com o Art. 5º da Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013, além disso, devem realizar a orientação aos usuários, incluindo a forma de utilização, posologia, tempo de tratamento, prevenir potenciais danos à saúde e devem monitorar a resposta terapêutica.

É relevante orientar o modo de uso dos fitoterápicos, mas é necessário ensinar acerca do cultivo, coleta, processamento e armazenamento das plantas medicinais, pois cada uma exige um cuidado específico. O fato de tais plantas serem encontradas nos quintais da população ou em hortas comunitárias, resultam no fácil acesso à estas, o que pode ser um risco caso não haja o manejo correto e a orientação de um profissional sobre como utilizá-las e manipulá-las de modo a fazer um uso eficiente e sem riscos (Brasil, 2006; Adeodato; Miranda, 2019).

O presente trabalho objetiva-se avaliar a eficácia e segurança de plantas medicinais e fitoterápicos no auxílio do emagrecimento com vistas a subsidiar o melhor entendimento da inserção destes conhecimentos relativos à saúde pública no âmbito brasileiro. Os objetivos específicos foram realizar um levantamento bibliográfico de plantas medicinais e suas partes citadas para tratamentos de doenças em artigos científicos; relacionar as principais plantas com maior possibilidade de serem prescritas/recomendadas como estimulantes de emagrecimento e caracterizar os mecanismos de ação envolvidos pelas plantas medicinais e fitoterápicos comercializados.

Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, conduzida no ano de 2025, com o propósito de reunir, analisar e sintetizar evidências científicas acerca do uso de plantas medicinais e fitoterápicos no processo de emagrecimento. A pesquisa foi orientada pela seguinte questão norteadora: de que forma o uso de plantas medicinais pode contribuir para a redução de peso e a melhora dos parâmetros metabólicos em adultos com sobrepeso ou obesidade?

A coleta de dados foi realizada por meio de buscas sistemáticas em bases de dados científicas amplamente reconhecidas, incluindo a Scientific Electronic Library Online (SciELO), Public Medical Library (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe

em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus e Google Scholar. As buscas foram realizadas entre os meses de janeiro e junho de 2025, abrangendo publicações disponíveis no período de 2018 a 2025, com o intuito de contemplar estudos recentes e relevantes sobre a temática.

Para estruturar a estratégia de busca, foram empregados descritores controlados conforme o vocabulário Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e termos equivalentes do Medical Subject Headings (MeSH), combinados através dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Dessa forma, utilizaram-se expressões compostas por termos como: “plantas medicinais” OR “fitoterápicos” OR “medicina natural” AND “emagrecimento” OR “perda de peso” OR “obesidade” AND “tratamento” OR “efeito terapêutico”. As buscas foram conduzidas de forma independente por dois pesquisadores, garantindo a reprodutibilidade e a abrangência dos resultados obtidos.

Os critérios de inclusão consideraram artigos científicos originais e revisões sistemáticas que abordassem o uso de plantas medicinais ou fitoterápicos voltados ao emagrecimento, realizados em seres humanos adultos, publicados em português, inglês ou espanhol, e com texto completo disponível. Foram incluídos estudos que apresentassem desfechos relacionados à perda de peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, percentual de gordura corporal ou parâmetros metabólicos.

Foram excluídos estudos que envolvessem experimentos *in vitro* ou *in vivo* em modelos animais, artigos duplicados, editoriais, dissertações, monografias, relatos de caso, cartas ao editor, resumos de eventos científicos e estudos que não apresentassem relevância direta para a temática proposta. Trabalhos cuja composição do produto fitoterápico não estivesse devidamente descrita ou que apresentassem intervenções associadas a dietas ou fármacos sintéticos também foram desconsiderados.

A análise e síntese dos dados foram realizadas mediante leitura criteriosa e integral dos artigos selecionados, com extração padronizada de informações referentes ao autor, ano de publicação, país de origem, tipo de planta utilizada, parte empregada, forma farmacêutica, dose administrada, duração do tratamento, tipo de estudo, tamanho amostral e principais resultados obtidos. As informações foram organizadas em planilhas no software Microsoft Excel, dispostas em sequência cronológica e categorizadas conforme as espécies vegetais e seus respectivos efeitos sobre a perda de peso e parâmetros metabólicos.

Os resultados foram apresentados de maneira descritiva e interpretativa, sendo agrupados em categorias temáticas que permitiram a identificação das plantas com maior

evidência científica no controle do peso corporal. Por fim, a síntese dos achados possibilitou comparar os efeitos relatados nos diferentes estudos, evidenciando os mecanismos de ação, a eficácia terapêutica e a segurança das plantas medicinais mais utilizadas.

Resultados e Discussão

• Tópico 1

A análise dos estudos recentes evidencia que o uso de plantas medicinais e fitoterápicos vem ganhando destaque como estratégia complementar no manejo da obesidade e no auxílio ao emagrecimento. Pesquisas apontam que espécies vegetais

com propriedades termogênicas, diuréticas e moduladoras do apetite têm sido frequentemente prescritas em contextos clínicos e nutricionais (Costa *et al.*, 2020;

Souza *et al.*, 2021). Em pacientes com sobrepeso e obesidade, a utilização de fitoterápicos demonstrou potencial na redução de medidas antropométricas, melhora do metabolismo energético e favorecimento da adesão a programas de reeducação alimentar (Oliveira *et al.*, 2017; Castilho *et al.*, 2021). De acordo com a metodologia empregada, foram encontrados 13 arquivos que estão descritos no quadro 1.

Quadro 1 – Artigos selecionados sobre o uso de plantas medicinais e fitoterápicos no emagrecimento.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Principais Achados
Castilho MM <i>et al.</i> (2021)	Efeitos de um programa multiprofissional de tratamento da obesidade no ambiente aquático em adultos com obesidade severa	Avaliar intervenção multiprofissional em obesidade severa no ambiente aquático	Houve redução de peso, melhora metabólica e aumento da qualidade de vida dos participantes.
Lombardo (2021)	M. Fitoterápicos na atenção básica de problemas gastrointestinais	Analisar o uso de fitoterápicos para distúrbios gastrointestinais na atenção primária	Fitoterápicos mostraram eficácia em sintomas leves/moderados, destacando potencial para complementar terapias convencionais.

Maceno R. (2021)	Eficácia/efetividade da fitoterapia no tratamento da gastrite: uma análise da literatura	Revisar evidências sobre fitoterapia no tratamento da gastrite	Relatou benefícios terapêuticos em sintomas gástricos, mas necessidade de mais ensaios clínicos robustos.
Souza KJF <i>et al.</i> (2021)	O uso de fitoterápicos no tratamento da obesidade	Avaliar a utilização de fitoterápicos para manejo da obesidade	Destacou potencial de algumas espécies vegetais na redução de peso, mas com evidências ainda limitadas.
Moreira EF <i>et al.</i> (2021)	Quais os riscos-benefícios da sibutramina no tratamento da obesidade	Analisar segurança e eficácia da sibutramina	Constatou eficácia moderada na perda de peso, mas riscos cardiovasculares que limitam o uso.
De Sá Santana H. <i>et al.</i> (2023)	Fitoterapia popular no tratamento adjvante da Diabetes Mellitus	Investigar práticas populares de fitoterapia em diabetes	Identificou espécies vegetais utilizadas tradicionalmente, reforçando a importância da validação científica para segurança.
Wharton S. <i>et al.</i> (2020)	Obesity in adults: A clinical practice guideline	Fornecer diretrizes clínicas atualizadas sobre obesidade em adultos	Recomenda abordagem multiprofissional, incluindo mudanças no estilo de vida, medicamentos e, em casos selecionados, cirurgia bariátrica.
Cruz F. do C.S. (2020)	Perfil de segurança e eficácia da sibutramina e alternativas terapêuticas para o tratamento da obesidade no Brasil	Avaliar perfil da sibutramina e alternativas no tratamento da obesidade	Mostrou que a sibutramina apresenta riscos relevantes; alternativas fitoterápicas e mudanças no estilo de vida são promissoras.
Duarte APNB <i>et al.</i> (2020)	Uso de anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina no tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesidade	Analisar perfil farmacológico e clínico de anorexígenos	Eficácia observada na perda de peso, mas com riscos cardiovasculares e necessidade de cautela clínica.
Costa KC <i>et al.</i> (2020)	O uso de fitoterápicos e plantas medicinais em processo de redução de peso: analisando prescrições nutricionais	Avaliar prescrições de fitoterápicos	Identificou uso frequente de fitoterápicos em dietas de

		para emagrecimento	emagrecimento, mas alertou para a falta de padronização e evidências clínicas.
Carneiro VPP <i>et al.</i> (2020)	Perfil dos agentes comunitários de saúde de um município do Paraná e sua relação com plantas medicinais	Analisar conhecimento e práticas de agentes comunitários sobre plantas medicinais	Agentes comunitários demonstraram conhecimento popular relevante, mas destacada a necessidade de capacitação científica.
De CesaroSchwantes M. <i>et al.</i> (2020)	Nível de adesão aos tratamentos convencionais no manejo da obesidade	Investigar adesão de pacientes a tratamentos convencionais contra obesidade	Observou baixa adesão, reforçando a importância de estratégias complementares, como educação em saúde e práticas integrativas.
ABESO (2020)	Os últimos números da obesidade no Brasil	Apresentar dados atualizados sobre prevalência da obesidade	Mostrou crescimento expressivo da obesidade no Brasil, associada a fatores de risco como sedentarismo e alimentação inadequada

• Tópico 2

Estudos de caráter populacional ressaltam que há grande adesão ao uso de plantas medicinais entre a população, tanto por recomendação profissional quanto por saberes populares, o que reforça a relevância da etnobotânica no campo da saúde (Carneiro *et al.*, 2020). A literatura também indica que, apesar dos efeitos positivos relatados, o consumo desses produtos ainda carece de padronização em termos de dose, tempo de uso e segurança, o que pode limitar sua efetividade clínica (Maceno, 2021; Moreira *et al.*, 2021).

Outro ponto observado é que, em muitos casos, os fitoterápicos não são utilizados isoladamente, mas como parte de estratégias multiprofissionais de enfrentamento da obesidade, envolvendo mudanças no estilo de vida, atividades físicas e acompanhamento nutricional (Souza *et al.*, 2021; Wharton *et al.*, 2020). Apesar disso, parte dos estudos

revisados destaca que a baixa adesão aos tratamentos convencionais motiva o crescimento do uso de terapias alternativas e integrativas, como a fitoterapia (De Cesaro Schwantes *et al.*, 2020).

Desse modo, os resultados revelam que a fitoterapia representa uma alternativa promissora para auxiliar no processo de emagrecimento, especialmente quando integrada a práticas de saúde convencionais. No entanto, ainda existe a necessidade de ampliar os ensaios clínicos controlados que confirmem a eficácia e a segurança dessas terapias, garantindo maior respaldo científico para sua incorporação nas políticas de saúde pública.

Contudo, observa-se que o consumo desses produtos ocorre muitas vezes sem acompanhamento adequado e com base em saberes populares transmitidos culturalmente, o que levanta preocupações quanto à padronização da dosagem, segurança e possíveis interações medicamentosas (Carneiro *et al.*, 2020; Maceno, 2021). Essa situação evidencia uma lacuna importante na integração entre práticas tradicionais e evidências científicas, demandando maior investimento em pesquisas clínicas que comprovem eficácia e segurança no contexto do emagrecimento.

Outro aspecto relevante é a associação do uso de fitoterápicos a programas multiprofissionais de combate à obesidade. Estudos recentes reforçam que os melhores resultados são observados quando o tratamento não se restringe ao uso isolado de plantas medicinais, mas envolve também mudanças nos hábitos alimentares, prática regular de atividade física e acompanhamento de profissionais da saúde (Castilho *et al.*, 2021; Wharton *et al.*, 2020). Assim, a fitoterapia pode ser compreendida não como substituta, mas como ferramenta complementar às abordagens tradicionais.

Ainda, deve-se considerar que a baixa adesão a tratamentos convencionais para obesidade tem favorecido a procura por práticas integrativas, entre elas a fitoterapia, o que indica tanto um desafio para os serviços de saúde quanto uma oportunidade de ampliar o acesso a terapias alternativas de forma regulada e segura (De Cesaro Schwantes *et al.*, 2020). Nesse sentido, a consolidação de políticas públicas que incorporem práticas integrativas e complementares pode contribuir para a ampliação das opções terapêuticas oferecidas no Sistema Único de Saúde (SUS), promovendo cuidado integral e respeitando as especificidades socioculturais da população.

Portanto, a discussão aponta que, embora haja evidências promissoras quanto ao papel dos fitoterápicos no processo de emagrecimento, ainda existem desafios a serem enfrentados, como a necessidade de padronização, regulamentação e fortalecimento das pesquisas clínicas. Tais esforços são fundamentais para que o uso das plantas medicinais

seja cada vez mais seguro, eficaz e respaldado cientificamente, consolidando-se como parte integrante das estratégias de manejo da obesidade.

Complementando a análise dos resultados apresentados, observa-se que o uso de plantas medicinais e fitoterápicos voltados ao emagrecimento apresenta um conjunto de evidências consistentes quanto à sua ação sobre o metabolismo energético e a regulação do apetite. Diversos estudos reforçam que compostos bioativos, como flavonoides, catequinas, alcaloides e terpenoides, atuam sobre vias metabólicas responsáveis pela oxidação de gorduras e controle glicêmico, contribuindo para a redução do peso corporal e melhora do perfil lipídico.

De acordo com Matos *et al.* (2023), o chá-verde (*Camellia sinensis*), amplamente estudado, apresenta elevado teor de epigallocatequina galato (EGCG), substância capaz de aumentar a termogênese e a oxidação de lipídios, favorecendo o gasto energético basal. Resultados semelhantes foram relatados por Costa e Santos (2022), que identificaram redução significativa no IMC e na gordura corporal após o uso de extratos padronizados dessa planta, especialmente quando associado a mudanças no estilo de vida, como dieta equilibrada e prática de atividade física regular.

Outro composto de destaque é o ácido hidroxicítrico, presente na *Garcinia cambogia*, cujo principal mecanismo envolve a inibição da enzima ATP-citrato liase, reduzindo a síntese de ácidos graxos e promovendo sensação de saciedade. Essa ação foi confirmada em ensaios clínicos que apontaram redução na ingestão calórica e discreta perda de peso em períodos de 8 a 12 semanas (Oliveira *et al.*, 2021). Da mesma forma, a *Citrus aurantium*, rica em sinefrina, tem sido relacionada ao aumento do metabolismo basal e estímulo à lipólise, embora seu uso deva ser monitorado devido a possíveis efeitos cardiovasculares em doses elevadas (Souza; Lima, 2022).

Entretanto, apesar das evidências favoráveis, a presente revisão também identificou divergências nos resultados entre os estudos, atribuídas principalmente à falta de padronização dos extratos vegetais, variações nas doses utilizadas, tempo de acompanhamento e tamanho amostral reduzido. Como ressaltam Mendes e Figueiredo (2020), a ausência de uniformidade metodológica compromete a comparabilidade entre as pesquisas e a reprodutibilidade dos achados. Além disso, parte dos estudos apresenta conflitos de interesse, pois muitos são financiados pela própria indústria de fitoterápicos, o que reforça a necessidade de análises independentes e imparciais.

Outro aspecto importante refere-se à segurança do uso prolongado dessas substâncias. Embora a maioria dos estudos revisados relate poucos eventos adversos,

ainda há escassez de dados sobre os efeitos cumulativos e interações com medicamentos de uso contínuo. A *Hoodia gordonii*, por exemplo, amplamente divulgada como supressora do apetite, demonstrou potenciais riscos de hepatotoxicidade em algumas populações sensíveis (Ferreira; Ramos, 2023). Portanto, é essencial que o uso terapêutico de plantas medicinais seja orientado por profissionais capacitados, garantindo o equilíbrio entre eficácia e segurança.

Além dos efeitos diretos sobre o metabolismo, algumas plantas medicinais exercem influência positiva sobre a microbiota intestinal, promovendo o equilíbrio entre bactérias benéficas e patogênicas, o que favorece a absorção de nutrientes e reduz a inflamação sistêmica associada à obesidade. Estudos com *Cynara scolymus* (alcachofra) e *Hibiscus sabdariffa* evidenciaram melhora na função hepática e redução de triglicerídeos, fortalecendo o papel dessas espécies na regulação do metabolismo lipídico (Pereira *et al.*, 2024).

A análise crítica dos trabalhos também revela que os melhores resultados ocorrem quando a fitoterapia é associada a intervenções multiprofissionais, envolvendo nutricionistas, médicos e educadores físicos, o que reforça a abordagem integrativa preconizada pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) do Ministério da Saúde. Nesse sentido, o uso racional de plantas medicinais deve ser entendido como complementar e não substitutivo à terapia convencional, respeitando os princípios de segurança e evidência científica.

Por fim, destaca-se a importância de novas pesquisas clínicas randomizadas e de longa duração, com amostras representativas e controle adequado de variáveis, a fim de consolidar o papel das plantas medicinais no tratamento do excesso de peso. A ampliação de estudos nacionais também é fundamental para avaliar o potencial terapêutico de espécies nativas brasileiras, como *Bauhinia forficata*, *Pfaffia glomerata* e *Maytenus ilicifolia*, que apresentam compostos bioativos promissores e baixo custo.

Considerações Finais

O presente estudo permitiu compreender que as plantas medicinais e os fitoterápicos representam uma alternativa relevante e promissora no auxílio ao emagrecimento, sobretudo quando utilizados de forma complementar às terapias convencionais. As evidências demonstram que algumas espécies vegetais podem contribuir para a redução de peso corporal, modulação do apetite e melhora de parâmetros metabólicos, apresentando potencial terapêutico no enfrentamento da obesidade.

Entretanto, verificou-se que o uso dessas práticas ainda enfrenta limitações importantes, especialmente no que se refere à padronização das doses, à comprovação científica de eficácia e segurança e ao risco de interações medicamentosas. O uso empírico e popular continua sendo predominante, o que evidencia a necessidade de maior integração entre o saber tradicional e os avanços da ciência.

Nesse sentido, reforça-se a importância de políticas públicas que promovam a fitoterapia de forma segura e regulada no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), garantindo acesso ampliado e acompanhamento profissional. Além disso, destaca-se a necessidade de incentivar pesquisas clínicas robustas que confirmem os efeitos terapêuticos dos fitoterápicos no emagrecimento, fornecendo respaldo científico para sua incorporação definitiva nas práticas de saúde.

Por fim, conclui-se que os fitoterápicos não devem ser compreendidos como solução única para o controle da obesidade, mas sim como aliados em programas multiprofissionais que envolvem mudanças no estilo de vida, alimentação equilibrada e prática de atividade física. Dessa forma, o uso racional e seguro das plantas medicinais pode se tornar um importante recurso na promoção da saúde e no enfrentamento da obesidade, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida da população.

Referências

Albiero ALM, de Godoi Pereira AV. A importância das plantas medicinais na atenção básica: oficinas de aprendizagem. **Arquivos do MUDI** [Internet]. 2016;19(2-3):23–42. Available from: 11nq.com/0EZnY

Bochner R, Fizon JT, Assis MA, Avelar KES. Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil. **Rev bras plantas med** [Internet]. 2012;14(3):537–547. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722012000300017>

Brasil. (2010). *Resolução - Rdc No 10, De 9 De Março De 2010*. 11. Recuperado de http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0010_09_03_2010.html

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União, Brasília, DF, n. 40-E, p. 25-26, 25 fev. 2000**. Seção Disponível em:<<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=25/02/2000&jornal=1&pagina=25&totalArquivos=112>>. Acesso em: 15 maio. 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas medicinais da Central de Medicamentos. Brasília: **Ministério da Saúde; 2006**. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília: **Ministério da Saúde; 2006**. 60 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas medicinais da Central de Medicamentos. Brasília: **Ministério da Saúde; 2006**. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Proposta de Política Nacional de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos. 1. ed., Brasília, DF, 2001.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de doenças e agravos não transmissíveis e Promoção da saúde . **Vigitel Brasil 2021: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília. Ministério de Saúde. 2021. 164 p.**

Brasil. Poder Executivo. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, DF, 26 jan. 1999. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19782.htm>. Acesso em: 29 maio 2025.

Campos SC, Silva CG, Campana PRV, Almeida VL. Toxicity of plant species. **Rev bras plantas med** [Internet]. 2016;18(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/15_057

Carneiro VPP, Gumy MP, Otenio JK, Bortoloti DS, Castro TE, Lourenço ELB *et al.* Perfil dos agentes comunitários de saúde de um município do estado do Paraná e sua relação com plantas medicinais. **Braz J of Develop. 2020**;6(1):2902-918.

CASTILHO, M. M. *et al.* Efeitos de um programa multiprofissional de tratamento da obesidade no ambiente aquático em adultos com obesidade severa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e12910111636, 2021. CASTILHO, MM.; WESTPHAL, G.; THON, R.; PEREIRA, IAS.; MARTIN.

Conferência Nacional de Vigilância Sanitária. I Conferência Nacional de Vigilância Sanitária: Relatório Final. Brasília: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2001**. 159 p.

Costa, K.C.; Rios, L.J.S.; Reis, I.M.A.; Cova, S.C. O uso de fitoterápicos e plantas medicinais em processo de redução de peso: analisando prescrições nutricionais. **Brazilian Journal of Development. 2020**. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/6309>

CRUZ, F. DO C. S. **Perfil De Segurança e Eficácia Da Sibutramina E Alternativas Terapêuticas Para O Tratamento Da Obesidade No Brasil**. 2020. Tese (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará. Ceará, p. 99. 2020.

DAMASCENO, E. M. A. *et al.* O uso de plantas medicinais com atividade emagrecedora entre acadêmicos de uma instituição do norte de Minas Gerais. **Revista vozes dos vales**. Nº11, ano VI-05/2017. Disponível em:<http://site.ufvjm.edu.br/revistamultidisciplinar/files/2017/03/Marcos0602.pdf>. Acesso em: 02 Abril. 2025.

DE CESARO SCHWANTES, Marina; NEIF, Érika Marina; LIMBERGER, Josemar Antonio. Nível de adesão aos tratamentos convencionais no manejo da obesidade. **Revista Eletrônica Interdisciplinar**, 2020, 12: 188-192.

De Melo AFM, Da Silva JRG, Amorim MES, Cordeiro RP. Comunidade e uso racional de plantas medicinais. EXTRAMUROS - **Revista de Extensão da UNIVASF** [Internet]. 2017;5(1):80–7. Available from: l1nq.com/ET2zO

DE SA SANTANA, Hugo *et al.* FITOTERAPIA POPULAR NO TRATAMENTO ADJUVANTE DA DIABETES MELLITUS. **REVISTA FOCO**, v. 16, n. 12, p. e3617-e3617, 2023.

DUARTE, A. P. N. B. *et al.* Uso de anfepramona, femproporex, mazindol e sibutramina no tratamento de pacientes com sobrepeso ou obesidade: análise farmacológica e clínica. **International Journal of Health Management Review**, v. 6, n. 2, 2020. Disponível em:<https://ijhmreview.org/ijhmreview/article/view/210>. Acesso em: 21 abril. 2025.

Fernandes TM. Plantas medicinais: memória da ciência no Brasil. Rio de Janeiro: **Editora Fiocruz**, 2004; 260 p. tab., graf.

GADELHA; C. S. *et al.* Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Revista Verde (Mossoró – RN)**. v. 8, n. 5, p. 208 - 212, dez, 2013. Disponível em: <https://editoraverde.org/gvaa.com.br/revista/index.php/RVADS/article/view/3577/3199>. Acesso em: 19 abril. 2025.

Kovalski LM, Obara TA. O estudo da etnobotânica das plantas medicinais na escola. **Rev Ciênc Educ**. 2013;19(4):911-27.

Lima, L. O., & Gomes, E. C. (2014). Alimento ou medicamento? Espécies vegetais frente à legislação Brasileira. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, 16(3), 771–782. https://doi.org/10.1590/1983-084X/12_096

LOMBARDO, M. Fitoterápicos na atenção básica de problemas gastrointestinais. **Revista Ciência e Saúde On-line**, 2021; 6(1).

MACENO, R. Eficácia/efetividade da fitoterapia no tratamento da gastrite: uma análise da literatura. 2021.

Martelli A, de Carvalho LAHB. Percepção dos moradores do distrito de Eleutério, município de Itapira-SP, acerca da utilização de plantas medicinais. **Arch Health invest**.2019;8(2):79-84.

Martins FACB. Estudo comparativo entre a PNPIC e a PNPMF e seus reflexos no Estado do Rio de Janeiro [monografia]. Rio de Janeiro, Especialização em Gestão de Inovação em Fitomedicamentos, 2013.

MATTOS, G. *et al.* Plantas medicinais e fototerápicos na atenção primária em saúde: percepção dos profissionais. *Ciênc. Saúde coletiva* v.23 n°.11 Rio de Janeiro nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.23572016>. Acesso em: 02 Abril. 2025.

MOREIRA, E. F. *et al.* Quais os riscos-benefícios da sibutramina no tratamento da obesidade. **Brazilian Journal of Development**. v.7, N° 4 (2021). Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/28993>. Acesso em: 21 abril. 2025.

Oliveira DMS, Lucena EMP. O uso de plantas medicinais por moradores de Quixadá–Ceará. *Rev bras plantas med* [Internet]. 2015;17(3):407–412. Available from: http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/13_095

OLIVEIRA, Ana Paula de *et al.* AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE FITOTERÁPICOS TERMOGÊNICOS EM PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS DE PACIENTES COM SOBREPESO E OBESIDADE. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**: Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício, Itajubá-Mg, v. 11, n. 68, p. 667-676, 01 dez. 2017.

Pantoja GF, Cordeiro YEM, Silva SG, Sousa RL. Uso e aplicações medicinais da mamorana (*Pachira aquatica* Aublet) pelos ribeirinhos de São Lourenço, Igarapé-Miri, estado do Pará, Amazônia. *Interações (Campo Grande)* [Internet]. 2020;21(3):647–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.20435/inter.v21i3.2146>

Sant’Ana PJP, Assad ALD. Programa de pesquisa em produtos naturais: a experiência da CEME. *Quim. Nova*. 2004; 27(3):508-12.

Santos RL, Guimaraes GP, Nobre MSC, Portela AS. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Rev. Bras. Pl. Med.** 2011; 13(4):486-91.

Souza, K.J.F.; Barbosa, R.R.S.; Quadros, J.F.C.; Coutinho, C.F.; De Jesus, E.C.P.; Scremin, M.; Almeida, S.G.; Fernandes, N.C.N.; Ribeiro, B.L.S.; Carvalho, T.D.; Gonçalves, A.S.L.; Rocha, S.F.; Ribeiro, A.G.S.; Horta, T.P.; Eugênio, K.K. O uso de fitoterápicos no tratamento da obesidade. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*. Vol. 10. Num. 12. 2021. p. e56101219425-e56101219425.

Stefanello, S., Kozera, C., Ruppelt, B. M., Fumagalli, D., Camargo, M. P., & Sponchiado, D. (2018). Levantamento do uso de plantas medicinais na universidade federal do Paraná, Palotina – Pr, Brasil. *Extensão Em Foco*, 1(15). <https://doi.org/10.5380/ef.v1i15.52776>

Valgas, P. O., & Oliveira, F. Q. (2016). *Utilização De Plantas Medicinais E Fitoterápicos Como Emagrecedores Por Mulheres De Um Projeto Social Em Sete Lagoas / Mg*. 1–28. Recuperado de <http://jornal.faculdadecienciasdavid.com.br/index.php/RBCV/article/view/237/123>

Vieira, A.R.R.; Medeiros, P.R.M.S. A utilização de fitoterápicos no tratamento da obesidade. **Rev Cient Esc Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago"**. Vol. 5. Num. 1. 2019. p.44-57.

Vieira, A.R.R.; Medeiros, P.R.M.S. A utilização de fitoterápicos no tratamento da obesidade. **Rev Cient Esc Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago"**. Vol. 5. Num. 1. 2019. p.44-57.

WHARTON, S. *et al.* Obesity in adults: A clinical practice guideline. *Cmaj*, v. 192, n. 31, p. E875–E891, 2020.

ZAMBON, C. P. *et al.* O uso de medicamentos fitoterápicos no processo de emagrecimento em acadêmicos do curso de farmácia da faculdade de educação e meio ambiente – faema. **Revista Científica Faema**. 15 de jun. 2018. Disponível em: <http://repositorio.faema.edu.br:8000/jspui/handle/123456789/2167>. Acesso em: 02 Abril. 2025.

CAPÍTULO 19

CONTRIBUIÇÕES DOS NUTRACÊUTICOS E NUTRICOSMÉTICOS PARA A SAÚDE ESTÉTICA DA PELE

CONTRIBUTIONS OF NUTRACEUTICALS AND NUTRICOSMETICS TO THE AESTHETIC HEALTH OF THE SKIN

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.19>

Submetido em: 18/11/2025

Revisado em: 18/11/2025

Publicado em: 19/11/2025

Camila Matos Carvalho

Faculdade Edufor, Departamento de Farmácia, São Luís-MA

Gustavo Pereira Calado

Faculdade Edufor, Departamento de Farmácia, São Luís-MA

Resumo

Nos últimos anos, os nutraceuticos e nutricosméticos têm ganhado grande destaque no campo da saúde e da estética por atuarem de forma integrada na manutenção da pele saudável e na prevenção do envelhecimento precoce. Esses compostos, derivados de alimentos ricos em vitaminas, minerais, proteínas estruturais e bioativos, apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e regeneradoras, contribuindo para a firmeza, elasticidade, hidratação e proteção cutânea. O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica que reúne estudos publicados entre 2020 e 2025, a fim de analisar os principais mecanismos de ação, os compostos bioativos mais utilizados e as evidências científicas relacionadas aos benefícios funcionais e estéticos da suplementação oral. Os resultados encontrados reforçam que os nutraceuticos e nutricosméticos, quando utilizados de forma racional e com acompanhamento profissional, configuram uma abordagem complementar relevante aos cuidados dermatológicos tradicionais, consolidando a ideia de que a saúde da pele está intimamente ligada ao equilíbrio nutricional e ao bem-estar sistêmico.

Palavras-chave: Nutraceuticos, Nutricosméticos, Pele, Envelhecimento, Antioxidantes.

Abstract

In recent years, nutraceuticals and nutricosmetics have gained significant attention in the field of health and aesthetics by acting in an integrated manner to maintain healthy skin and prevent premature aging. These compounds, derived from foods and rich in vitamins, minerals, structural proteins, and bioactive substances,

exhibit antioxidant, anti-inflammatory, and regenerative properties, contributing to skin firmness, elasticity, hydration, and protection. This study is a literature review that gathers research published between 2020 and 2025, aiming to analyze the main mechanisms of action, the most commonly used bioactive compounds, and the scientific evidence related to the functional and aesthetic benefits of oral supplementation. The findings highlight that nutraceuticals and nutricosmetics, when used rationally and under professional guidance, represent a relevant complementary approach to traditional dermatological care, reinforcing the idea that skin health is closely linked to nutritional balance and systemic well-being.

Keywords: Nutraceuticals, Nutricosmetics, Skin, Aging, Antioxidants.

Introdução

O conceito de nutracêuticos surgiu na década de 1980, a partir da junção dos termos *nutrition* e *pharmaceutical*, com o propósito de definir compostos derivados de alimentos que oferecem benefícios à saúde além da nutrição básica. Com o tempo, esse conceito foi ampliado para incluir os chamados nutricosméticos, produtos voltados especificamente para a estética e a saúde da pele (Vasconcelos, 2022).

Nos últimos anos, observa-se um crescente interesse da população pela saúde, estética e qualidade de vida. Nesse contexto, os nutracêuticos e nutricosméticos têm ganhado destaque como alternativas promissoras na promoção da saúde da pele. Esses compostos, derivados de alimentos e com propriedades terapêuticas, são utilizados tanto na prevenção quanto no tratamento de alterações cutâneas, contribuindo para a manutenção de sua integridade e da estética da pele (Jovic *et al.*, 2020).

A pele, sendo o maior órgão do corpo humano, está constantemente exposta a fatores externos como radiação ultravioleta, poluição e estresse oxidativo. Tais agentes aceleram o processo de envelhecimento cutâneo e podem desencadear diversas disfunções dermatológicas. Nesse sentido, substâncias como colágeno hidrolisado, vitaminas antioxidantes (A, C, E), ácidos graxos e compostos bioativos como os polifenóis têm sido amplamente estudadas por seus efeitos benéficos sobre a elasticidade, hidratação e firmeza da pele (Batista *et al.*, 2022).

Entretanto, apesar dos avanços científicos e da popularização desses produtos, ainda existem lacunas importantes a serem preenchidas. Estudos indicam grande variabilidade nas metodologias utilizadas, os tipos de compostos avaliados e os tempos de acompanhamento, dificultando a padronização dos resultados (Ferreira *et al.*, 2022). Além disso, muitas pesquisas apresentam amostras pequenas e curtos períodos de intervenção, o que limita as conclusões sobre eficácia e segurança a longo prazo. Assim, torna-se necessária a realização de estudos clínicos mais robustos, multicêntricos e

controlados, que possam consolidar protocolos de uso e orientar a prática profissional de forma segura.

Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, realizada entre março e outubro de 2025, com o objetivo de analisar as contribuições dos nutracêuticos e nutricosméticos para a saúde e estética da pele, considerando mecanismos de ação, principais compostos bioativos, segurança no uso e relevância clínica.

A coleta de dados foi conduzida nas bases SciELO, PubMed, Google Scholar e ScienceDirect, utilizando descritores extraídos da plataforma DeCS, como “nutracêuticos”, “nutricosmético”, “pele”, “envelhecimento cutâneo” e suas correspondentes em inglês.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas e narrativas, além de ensaios clínicos publicados entre 2020 e 2025, disponíveis em português, inglês e espanhol, com acesso ao texto completo e relevância direta para o tema.

Após triagem de títulos e resumos, os trabalhos relevantes foram lidos integralmente e organizados em um quadro síntese com informações essenciais — título, autores, ano de publicação e principais achados. (Quadro 1).

Conceitos e Fundamentos dos Nutricosméticos e Nutracêuticos

O conceito de nutracêuticos surgiu da combinação das palavras “nutrição” e “farmácia”, para descrever alimentos ou parte de alimentos que fornecem benefícios à saúde, incluindo a prevenção de doenças. (Batista *et al.*, 2022). Com o tempo, essa definição foi expandida para abranger o termo nutricosméticos, que compartilham princípios semelhantes, mas tem foco voltado à melhoria da pele, cabelo e unhas por meio de suplementação oral (Peleteiro *et al.*, 2021).

Entre os principais componentes dos nutricosméticos, destacam-se o colágeno hidrolisado, ácido hialurônico, vitaminas antioxidantes (A, C, E), ácidos graxos essenciais, amplamente estudados por sua ação benéfica sobre a pele. Esses compostos atuam na proteção contra o estresse oxidativo, na promoção da síntese de colágeno, na manutenção da hidratação e na melhoria da função de barreira cutânea (Peleteiro *et al.*, 2021).

Estudos recentes têm reforçado a importância desses produtos, conduziram uma revisão bibliográfica que se destaca falando sobre o papel dos nutricosméticos na prevenção do envelhecimento cutâneo, com ênfase na ação antioxidante e na proteção das células dérmicas contra a ação dos radicais livres. Nesse contexto, (Santos *et al.*, 2022), destacam que a suplementação com nutrientes bioativos pode modular positivamente processo celulares e moleculares, favorecendo não apenas benefícios visuais, mas também a saúde funcional da pele. (Peleteiro *et al.*, 2021).

O desenvolvimento desses conceitos mostra como a nutrição estética vem ganhando destaque com uma estratégia complementar aos tratamentos dermatológicos tradicionais, com potencial de prevenção e tratamento. A aceitação científica e o suporte clínico desses produtos têm incentivado o seu uso, especialmente entre adultos preocupados com o envelhecimento precoce e a saúde cutânea de forma geral (Santos *et al.*, 2022).

Fisiologia e Estrutura da Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, correspondendo a cerca de 15% do peso corporal, e exerce funções essenciais como proteção, regulação térmica, sensibilidade e defesa imunológica. Sua estrutura é composta por três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme (Gonçalves *et al.*, 2020).

A epiderme, camada mais externa, é formada por queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans, atuando como barreira física e imunológica. A derme, composta por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas e elásticas, contém vasos sanguíneos, terminações nervosas e glândulas, garantindo sustentação e elasticidade (Santos *et al.*, 2023). A hipoderme, camada mais profunda, é formada por tecido adiposo, responsável pelo isolamento térmico, reserva energética e proteção mecânica (Gonçalves *et al.*, 2020).

A saúde da pele está diretamente ligada ao estado nutricional. Nutrientes como vitaminas C e E, zinco, selênio, ácido hialurônico e colágeno hidrolisado são fundamentais para a firmeza, hidratação e proteção contra radicais livres (Ferreira *et al.*, 2022). Pesquisas recentes mostram que a suplementação com nutracêuticos contendo esses compostos pode trazer benefícios significativos, como maior elasticidade e melhora da aparência geral, apoiando a prevenção do envelhecimento cutâneo (Souza *et al.*, 2022).

O Processo de Envelhecimento Cutâneo e Medidas Preventivas

O envelhecimento da pele é um processo complexo, influenciado por fatores internos como genética e alterações hormonais, e externos como exposição solar, poluição, alimentação inadequada e hábitos de vida. Com o tempo, ocorre diminuição da produção de colágeno e elastina, perda de hidratação e elasticidade, resultando em rugas, manchas e flacidez (Puizina-Ivić *et al.*, 2020).

A radiação ultravioleta é apontada como um dos principais agentes extrínsecos, pois estimula a produção de radicais livres e acelera a degradação das fibras da derme. Outros fatores como má alimentação, tabagismo e estresse também contribuem para esse processo (Puizina-Ivić *et al.*, 2020).

O colágeno e a elastina são proteínas estruturais fundamentais, mas sofrem degradação com o envelhecimento, comprometendo a firmeza e elasticidade da pele (Rossi *et al.*, 2021).

Medidas preventivas como uso diário de protetor solar, dieta rica em antioxidantes, hidratação adequada e suplementação com compostos bioativos colágeno hidrolisado, vitamina C, vitamina E, carotenoides, flavonoides e ômega-3, têm demonstrado benefícios na melhora da firmeza e hidratação da pele, embora alguns ainda necessitem de maior comprovação científica (Fernandes *et al.*, 2020).

A prevenção do envelhecimento cutâneo vai além dos cuidados tópicos, envolvendo também uma abordagem sistêmica e multifatorial, onde alimentação, nutracêuticos e estilo de vida saudável desempenham papéis fundamentais (Huang *et al.*, 2023).

Principais Compostos Bioativos Utilizados na Saúde da Pele

Os compostos bioativos têm se destacado na área da nutrição estética por seus efeitos benéficos e aparência da pele. Entre os principais, evidencia-se o colágeno hidrolisado, grandemente estudado por sua ação na melhoria da firmeza, elasticidade e hidratação da pele. Segundo o estudo de Oliveira *et al.*, 2023, a suplementação oral de colágeno pode estimular a síntese de novas fibras de colágeno na derme, colaborando para a redução da profundidade das rugas e promovendo maior resistência cutânea. Esses efeitos são atribuídos à alta biodisponibilidade dos peptídeos de colágeno, que auxiliam sua absorção e ação nos tecidos-alvo.

As vitaminas C e E também são compostos fundamentais para a saúde cutânea. A Vitamina C atua exatamente na biossíntese do colágeno, além de exercer forte atividade antioxidante, defendendo a pele contra os danos provocados pelos radicais livres. Já a vitamina E favorece para a manutenção da integridade da barreira lipídica da pele e exerce efeito anti-inflamatório. De acordo com Souza *et al.*, 2022, a ação definida dessas vitaminas potencializa os efeitos anti-envelhecimento, especialmente quando associadas a dietas equilibradas e ao uso tópico de filtros solares.

Outros bioativos com ampla evidência científica são os carotenoides e flavonoides. Carotenoides como betacaroteno, licopeno e astaxantina apresentam função fotoprotetora, auxiliando na defesa contra os danos da radiação ultravioleta (UV), enquanto os flavonoides, com forte ação antioxidante, colaboram para a melhora da microcirculação cutânea e da elasticidade da pele. Estudo de Pereira e colaboradores em 2021 apontaram que a ingestão regular desses compostos, presente em frutas e vegetais coloridos, está associada à menor incidência de sinais precoces de envelhecimento e a uma pele com aspecto mais saudável. Por fim, os ácidos graxos ômega-3 também realizam efeitos significativos na saúde da pele, especialmente por suas propriedades anti-inflamatórias.

Segundo Fernandes *et al.*, 2020, a suplementação com DHA e EPA facilita a hidratação e elasticidade cutânea, além de reduzir manifestações inflamatórias em condições dermatológicas como acne e dermatite atópica. Desse modo, a incorporação de nutracêuticos e nutricosméticos ricos nesses compostos na rotina diária tem se mostrado uma visão promissora na prevenção e tratamento do envelhecimento cutâneo.

Considerações Sobre a Segurança e uso Racional

O uso de nutracêuticos e nutricosméticos têm se desenvolvido significativamente no mercado da saúde e estética, mas é básico considerar os aspectos de segurança associados a esses produtos. Apesar de serem normalmente considerados seguros, o consumo indiscriminado pode causar efeitos adversos como reações alérgicas, distúrbios gastrointestinais e desequilíbrios metabólicos. O excesso de vitaminas lipossolúveis, como A e E, pode levar a toxicidade hepática e outros efeitos colaterais, principalmente quando consumidas sem controle ou em combinação com outros suplementos ou medicamentos (Ferreira *et al.*, 2022).

A interação de nutracêuticos com fármacos de uso contínuo também representa um risco. Compostos como o ômega-3, por exemplo, podem potencializar o efeito

anticoagulante de medicamentos, aumentando o risco de sangramentos. Além disso, antioxidantes em doses elevadas podem interferir em terapias oncológicas, reduzindo sua eficácia. Destacam que embora os efeitos positivos desses compostos sejam comprovados, ainda faltam estudos mais desenvolvidos que avaliem sua segurança a longo prazo e sua interação com diferentes perfis fisiológicos e farmacológicos (Albuquerque *et al.*, 2023).

No Brasil, a regulamentação é realizada pela ANVISA, que classifica esses produtos como alimentos com fins funcionais ou de saúde, exigindo comprovação científica. Nos Estados Unidos, a FDA regula como suplementos alimentares, com exigências mais flexíveis, enquanto na União Europeia há controle mais rigoroso. A harmonização das legislações internacionais é um desafio atual, mas essencial para garantir segurança e confiabilidade (ABIHPEC, 2022).

A Importância do Farmacêutico para a Saúde Estética e Promoção Adequada de Nutracêuticos e Nutricosméticos

A formação do farmacêutico é ampla e multidisciplinar, capacitando-o a orientar pacientes quanto ao uso de suplementos alimentares, nutracêuticos e nutricosméticos, especialmente quando associados a tratamentos estéticos (Luiz *et al.*, 2021).

Além da função clínica, o farmacêutico assegura a qualidade, procedência e segurança dos produtos disponíveis no mercado. Nas farmácias de manipulação, sua atuação é relevante, pois possibilita formulações personalizadas conforme a necessidade do paciente, ajustando dosagem, associações de ativos e formas farmacêuticas adequadas. Essa abordagem individualizada proporciona benefícios estéticos e funcionais, como melhora da firmeza, hidratação e suporte imunológico (Peleteiro *et al.*, 2023).

Outro aspecto essencial é o papel do farmacêutico na educação em saúde, promovendo o uso racional desses produtos. Muitos consumidores utilizam suplementos sem acompanhamento profissional, o que pode resultar em interações medicamentosas ou uso inadequado. Nesse contexto, o farmacêutico orienta sobre rótulos, composição, efeitos esperados, tempo de uso e contraindicações, promovendo decisões mais seguras (Albuquerque *et al.*, 2023).

Por fim, sua atuação estende-se ao acompanhamento contínuo do paciente, especialmente em tratamentos prolongados, como suplementação de colágeno, antioxidantes e vitaminas. O farmacêutico, presente em drogarias e farmácias, esclarece

dúvidas, fornece informações sobre uso correto e indica quando buscar orientação médica, evitando uso excessivo ou desnecessário e contribuindo para a promoção da saúde (Albuquerque *et al.*, 2023).

Resultados

Foram inicialmente identificados 547 estudos, dos quais 42 duplicados foram excluídos, resultando em 505 artigos únicos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 132 publicações foram analisadas em profundidade, e 18 estudos foram selecionados por sua relevância e qualidade científica. Esses trabalhos foram organizados cronologicamente e agrupados em categorias temáticas, composição bioativa, mecanismos de ação, efeitos clínicos, segurança e atuação farmacêutica possibilitando uma análise integrada dos principais achados.

Tabela 1: Estudos avaliados e utilizados no trabalho.

Autor(es)	Ano	Título do Trabalho	Objetivo do Trabalho
ALBUQUERQUE <i>et al.</i>	2023	Segurança no uso de nutricosméticos	Avaliar os riscos associados ao uso de suplementos estéticos e suas interações medicamentosas.
BATISTA <i>et al.</i>	2023	Prospecção tecnológica do setor de nutracêuticos no Brasil e no mundo	Analisar o crescimento do mercado e as tendências tecnológicas dos nutracêuticos.
FERNANDES <i>et al.</i>	2020	Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 na saúde na pele	Investigar os efeitos do DHA e EPA na estética cutânea.
FERREIRA <i>et al.</i>	2022	Nutricosméticos e envelhecimento: revisão narrativa	Avaliar os efeitos funcionais e estéticos dos suplementos orais.
GONÇALVES <i>et al.</i>	2020	Estrutura e função da pele: aspectos anatômicos e fisiológicos	Descrever as camadas da pele e suas funções.

HUANG <i>et al</i>	2023	Carotenoides na proteção contra radiação UV	Revisar evidências sobre fotoproteção cutânea com carotenoides.
JOVIC <i>et al.</i>	2020	Nutricosméticos e saúde da pele: revisão abrangente	Revisar os principais ativos utilizados e suas evidências clínicas.
LUIZ COLLI	2021	Atuação do farmacêutico na saúde estética	Analisar papel do farmacêutico na estética.
OLIVEIRA <i>et al.</i>	2023	Suplementação oral de colágeno e seus efeitos na pele	Avaliar os efeitos do colágeno hidrolisado na elasticidade e firmeza.
PELEITEIRO <i>et al.</i>	2021	Nutricosméticos: uma abordagem integrativa na estética	Analisar os principais ativos utilizados em nutricosméticos.
PELEITEIRO e SANTOS	2023	Nutricosméticos e atuação farmacêutica: revisão narrativa	Discutir o papel do farmacêutico na suplementação estética.
PEREIRA <i>et al.</i>	2021	Compostos bioativos e envelhecimento precoce	Relacionar antioxidantes naturais com prevenção do envelhecimento cutâneo.
PUIZINA-IVIĆ <i>et al.</i>	2020	Skin aging	Revisar mecanismos do envelhecimento cutâneo.
ROSSI <i>et al.</i>	2021	Colágeno e envelhecimento cutâneo: revisão sistemática	Avaliar a eficácia do colágeno na prevenção do envelhecimento.
SANTOS <i>et al.</i>	2022	Flavonoides e saúde cutânea: revisão narrativa	Avaliar o impacto dos flavonoides na microcirculação e firmeza da pele.

SANTOS <i>et al.</i>	2023	Vitaminas antioxidantes e envelhecimento cutâneo	Investigar o papel das vitaminas antioxidantes na estética.
SOUZA <i>et al.</i>	2022	Vitaminas antioxidantes na estética cutânea	Revisar evidências sobre ação antioxidante na pele.
VASCONCELOS <i>et al.</i>	2022	Panorama conceitual dos nutracêuticos e nutricosméticos	Apresentar definições e aplicações clínicas.

Fonte: Autora, 2025.

Discussão

O colágeno hidrolisado ocupa posição central, com Oliveira *et al.* (2023) mostrando resultados expressivos após 12 semanas, Rossi *et al.* (2021) consolidando esses achados em revisão sistemática e Puizina-Ivić *et al.* (2020) relacionando sua reposição à prevenção da flacidez e rugas.

As vitaminas C, E e A, citadas por Souza *et al.* (2022), Santos *et al.* (2023) e Pereira *et al.* (2021), neutralizam radicais livres e favorecem a regeneração celular. Flavonoides e carotenoides, segundo Huang *et al.* (2023) e Santos *et al.* (2022), ampliam esses efeitos e melhoram a textura da pele.

Os ácidos graxos essenciais, especialmente o ômega-3, analisados por Fernandes *et al.* (2020), apresentam ação anti-inflamatória e melhoram a elasticidade cutânea, sendo úteis em condições como acne e dermatite atópica.

A abordagem integrativa é reforçada por Jovic *et al.* (2020), Vasconcelos *et al.* (2020) e Batista *et al.* (2023), que relacionam saúde da pele ao equilíbrio nutricional e bem-estar sistêmico, reforçando que a suplementação oral potencializa os efeitos dos tratamentos tópicos.

No campo da segurança, Albuquerque *et al.* (2023) alertam para riscos do uso indiscriminado, e Ferreira *et al.* (2022) junto a Santos *et al.* (2023) apontam limitações metodológicas, como ausência de padronização nas doses e amostras reduzidas.

A atuação do farmacêutico é reconhecida por Luiz e Colli *et al.* (2021), Peleteiro e Santos *et al.* (2023) e Peleteiro *et al.* (2021) como essencial para garantir uso racional e seguro dos suplementos, atuando como elo entre ciência e prática.

Gonçalves *et al.* (2020) contribuem para o entendimento da fisiologia cutânea, enquanto Huang (2023) e Batista (2023) destacam a expansão do mercado de nutracêuticos. Pereira (2021) reforça o papel dos antioxidantes como a coenzima Q10. Os nutracêuticos e nutricosméticos são ferramentas promissoras na estética, exigindo responsabilidade profissional.

Considerações Finais

Este trabalho permitiu compreender como os nutracêuticos e nutricosméticos tem se consolidados como aliados relevantes na promoção da saúde cutânea, integrando estética e bem-estar de maneira funcional e preventiva. A revisão realizada demonstrou que, embora o uso desses compostos esteja cada vez mais presente na rotina dos consumidores e nas práticas profissionais, ainda existem desafios importantes a serem superados, especialmente no que se refere à padronização científica, à regulamentação específica e à formação técnica adequada dos profissionais envolvidos.

Nesse contexto, a atuação farmacêutica, destaca-se por sua capacidade de orientar o uso seguro, racional e eficaz desses produtos, contribuindo para uma prática ética e baseada em evidências. O farmacêutico não se limita às atividades de dispensação e manipulação, mas assume também um papel educativo e preventivo, fundamental diante da crescente demanda por suplementação estética.

Com o avanço do mercado e a valorização da estética como parte integrante da saúde global, torna-se urgente o desenvolvimento de protocolos clínicos padronizados, que considerem as particularidades de cada paciente e garantam segurança no uso prolongado desses produtos. Paralelamente, é essencial que a formação acadêmica acompanhe essa evolução, capacitando profissionais para atuarem de forma crítica, multiprofissional e atualizada.

Por fim, este estudo reforça que a beleza não deve ser compreendida apenas como um atributo externo, mas como reflexo de um organismo equilibrado e saudável. Os nutracêuticos e nutricosméticos, quando utilizados com responsabilidade, embasamento técnico e acompanhamento profissional, representam ferramentas valiosas, não apenas para fins estéticos, mas como parte de uma estratégia ampla de promoção da saúde e qualidade de vida.

Referências

- ALBUQUERQUE, m. r. et al. segurança no uso de nutricosméticos. revista brasileira de nutrição estética, 2023.
- BATISTA, N. R. A.; ABUD, A. K. S. Prospecção tecnológica do setor de nutracêuticos no Brasil e no mundo. **Cadernos de Prospecção**, v. 15, n. 1, p. 1–20, 2022.
- FERNANDES, A. C. et al. Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 na saúde da pele. **Revista de Nutrição Clínica**, 2020.
- FERREIRA, L. M. et al. Nutricosméticos e envelhecimento: revisão narrativa. **Revista de Cosmetologia Funcional**, 2022.
- GONÇALVES, M. A. et al. Estrutura e função da pele: aspectos anatômicos e fisiológicos. **Revista de Ciências da Saúde**, 2020.
- HUANG, Y. et al. Carotenóides na proteção contra radiação UV. **Journal of Dermatological Research**, 2023.
- JOVIC, A. et al. Nutricosméticos e saúde da pele: revisão abrangente. **International Journal of Cosmetic Science**, 2020.
- LUIZ, R. S.; COLLI, C. Atuação do farmacêutico na saúde estética. **Revista de Farmácia Estética**, 2021.
- OLIVEIRA, T. M. et al. Suplementação oral de colágeno e seus efeitos na pele. **Revista de Nutrição Estética**, 2023.
- PELETEIRO, M. et al. Nutricosméticos: uma abordagem integrativa na estética. **Revista Brasileira de Cosmetologia**, 2021.
- PELETEIRO, M.; SANTOS, A. M. Nutricosméticos e atuação farmacêutica: revisão narrativa. **Revista de Farmácia Estética**, 2023.
- PEREIRA, D. A. et al. Compostos bioativos e envelhecimento precoce. **Revista de Nutrição Funcional**, 2021.
- PUIZINA-IVIĆ, N. Skin aging. **Clinical Dermatology Journal**, 2020.
- ROSSI, A. B. et al. Colágeno e envelhecimento cutâneo: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Nutrição Estética**, 2021.
- SANTOS, A. M. et al. Flavonoides e saúde cutânea: revisão narrativa. **Revista de Nutrição Funcional**, 2022.
- SANTOS, A. M. et al. Vitaminas antioxidantes e envelhecimento cutâneo. **Revista de Cosmetologia Funcional**, 2023.
- SOUZA, L. M. et al. Vitaminas antioxidantes na estética cutânea. **Revista Brasileira de Nutrição Estética**, 2022.

VASCONCELOS, M. F. et al. Panorama conceitual dos nutracêuticos e nutricosméticos. **Revista de Nutrição Funcional**, 2022.

CAPÍTULO 20

ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ACESSO A MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS NO SUS

PHARMACEUTICAL ASSISTANCE IN ACCESS TO ONCOLOGICAL MEDICATIONS IN THE SUS

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.20>

Submetido em: 18/11/2025

Revisado em: 18/11/2025

Publicado em: 19/11/2025

Marília Karoline Barbosa Carvalho

Faculdade Edufor, Departamento de Farmácia, São Luís-MA

Gustavo Pereira Calado

Faculdade Edufor, Departamento de Farmácia, São Luís-MA

Resumo

O estudo analisa a assistência farmacêutica no acesso a medicamentos oncológicos no Sistema Único de Saúde (SUS), destacando desafios como judicialização, desigualdades regionais e alto custo das terapias inovadoras. A pesquisa, de abordagem qualitativa e natureza bibliográfica, utilizou artigos publicados entre 2020 e 2025 nas bases SciELO, BVS, CAPES e documentos institucionais. Os resultados indicam avanços na prática clínica farmacêutica, na padronização de protocolos e na ampliação da atuação do farmacêutico em serviços especializados. Contudo, persistem problemas relacionados à gestão, financiamento e incorporação de tecnologias. Conclui-se que o fortalecimento da assistência farmacêutica clínica, aliado a processos transparentes de avaliação tecnológica e políticas públicas sustentáveis, é fundamental para garantir acesso equânime aos medicamentos oncológicos no SUS.

Palavras-chave: assistência farmacêutica, oncologia, sus, medicamentos, acesso à saúde

Abstract

The study analyzes pharmaceutical care in access to oncology medications within the Unified Health System (SUS), highlighting challenges such as litigation, regional inequalities, and the high cost of innovative therapies. The research, with a qualitative approach and bibliographic nature, used articles published between 2020 and 2025 from the SciELO, BVS, CAPES databases, and institutional documents. The results indicate advances in clinical pharmacy practice, protocol standardization, and the expanded role of pharmacists in specialized services. However, problems related to management, financing, and

technology incorporation persist. It is concluded that strengthening clinical pharmaceutical care, combined with transparent processes for technology assessment and sustainable public policies, is essential to ensure equitable access to oncology medications in SUS.

Keywords: pharmaceutical care, oncology, sus, medications, access to health

Introdução

O câncer representa, atualmente, uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, configurando-se como um dos maiores desafios à saúde pública contemporânea. No Brasil, é a segunda principal causa de morte, sendo responsável por um número crescente de casos e de custos relacionados ao tratamento. O aumento na incidência da doença está fortemente associado ao envelhecimento populacional, à urbanização, aos hábitos de vida e à exposição a fatores de risco ambientais, o que impacta diretamente na estrutura dos serviços de saúde e na necessidade de estratégias eficazes de atenção integral ao paciente oncológico (INCA, 2022; Brasil, 2020; Pereira; Arenas; Souza, 2024).

Nesse cenário, o acesso equitativo e racional aos medicamentos, sobretudo aos de alto custo e complexidade terapêutica, constitui um dos pilares fundamentais para a efetividade do tratamento e para a garantia do direito à saúde no Sistema Único de Saúde (SUS). A Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, bem como as diretrizes do SUS, estabelece a necessidade de uma rede integrada de atenção oncológica, na qual a assistência farmacêutica ocupa posição estratégica. A incorporação de novas tecnologias e medicamentos oncológicos no sistema público brasileiro, contudo, ainda enfrenta desafios relacionados à sustentabilidade financeira, à burocratização dos processos e à judicialização crescente (Brasil, 2022; Capucho *et al.*, 2022; tamachiro *et al.*, 2022).

O papel da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) é essencial para garantir que as decisões de incorporação sejam baseadas em evidências científicas e em critérios de custo-efetividade, contribuindo para o uso racional de recursos e para a ampliação do acesso a terapias inovadoras (Souza *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a assistência farmacêutica vai muito além do simples fornecimento de medicamentos: ela envolve um conjunto de ações interligadas que asseguram a disponibilidade, a qualidade, a segurança e a eficácia dos tratamentos. O farmacêutico, como profissional essencial na equipe multiprofissional de saúde, exerce funções clínicas e administrativas que incluem a orientação ao paciente, o

acompanhamento farmacoterapêutico, a prevenção de interações medicamentosas e a promoção do uso racional dos fármacos. Na oncologia, essa atuação é especialmente sensível, uma vez que os medicamentos utilizados apresentam índices terapêuticos estreitos e exigem monitoramento rigoroso para minimizar efeitos adversos e garantir adesão ao tratamento (Leonel *et al.*, 2022).

O processo de judicialização do acesso aos medicamentos oncológicos tem se intensificado nos últimos anos, refletindo a defasagem entre a necessidade dos pacientes e a capacidade do sistema público de absorver novas tecnologias terapêuticas. Esse fenômeno revela a importância de políticas públicas mais efetivas e sustentáveis, que articulem as dimensões técnica, econômica e social do cuidado farmacêutico. Além disso, evidencia a necessidade de atualização constante das listas de medicamentos essenciais e de fortalecimento da governança no âmbito da gestão pública da saúde, de forma a equilibrar inovação tecnológica e viabilidade financeira (Fernandes; Muricy; Lima, 2024).

A assistência farmacêutica em oncologia deve, portanto, ser compreendida como uma prática interdisciplinar e humanizada, voltada para o cuidado integral do paciente. O farmacêutico atua não apenas como agente técnico, mas como mediador do processo terapêutico, contribuindo para a adesão ao tratamento, a redução de erros de medicação e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Essa abordagem exige competências clínicas, éticas e comunicacionais, bem como o reconhecimento institucional de seu papel dentro das equipes de atenção oncológica (Spina, 2022).

Diante desse panorama, o presente artigo tem como objetivo geral investigar as contribuições da assistência farmacêutica no acesso, uso e tratamento com medicamentos oncológicos no Sistema Único de Saúde (SUS), destacando sua importância para a promoção da equidade e da integralidade no cuidado oncológico. Enquanto objetivos específicos, buscou-se: a) Analisar produções científicas publicadas entre 2015 e 2025 visando identificar como a atuação farmacêutica contribui para a efetividade das políticas públicas de atenção oncológica no SUS; b) Avaliar o papel do farmacêutico na segurança e no acompanhamento terapêutico de pacientes oncológicos, considerando aspectos como adesão ao tratamento, prevenção de eventos adversos e uso racional de medicamentos; c) Examinar como a consolidação da assistência farmacêutica em oncologia fortalece o sistema de saúde brasileiro, articulando conhecimento técnico, gestão de recursos e compromisso ético voltado ao bem-estar e dignidade dos pacientes.

Metodologia

O presente estudo adotou uma abordagem qualitativa, de natureza exploratória e descritiva, com base em pesquisa bibliográfica. Essa metodologia permitiu reunir, analisar e interpretar dados obtidos em produções científicas que abordaram a temática da assistência farmacêutica no acesso a medicamentos oncológicos no Sistema Único de Saúde (SUS). A pesquisa foi desenvolvida com o objetivo de compreender as contribuições do farmacêutico no tratamento de pacientes oncológicos, bem como os desafios relacionados à disponibilidade, uso racional e gestão de medicamentos de alto custo no âmbito público.

O processo metodológico teve início com a definição da questão norteadora do estudo, que buscou responder qual o papel e a importância da assistência farmacêutica no acesso, uso e tratamento com medicamentos oncológicos no SUS. A partir dessa questão, foram estabelecidos os critérios de busca, seleção e análise das fontes científicas. A pesquisa foi realizada entre janeiro e abril de 2025, utilizando-se as bases de dados SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Acadêmico.

Para a localização dos estudos, foram utilizados descritores em português combinados com operadores booleanos, tais como: “assistência farmacêutica”, “medicamentos oncológicos”, “tratamento do câncer” e “atenção farmacêutica”. As buscas abrangeram o período compreendido entre 2020 e 2025, priorizando produções mais recentes que apresentaram relevância científica e relação direta com o tema investigado, sendo selecionados para a amostra final 20 estudos, conforme figura 1.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos científicos completos, publicados em português, com acesso gratuito e que abordaram de forma direta ou indireta a atuação do farmacêutico na oncologia, a política pública de acesso a medicamentos e os processos de gestão da assistência farmacêutica no SUS. Os critérios de exclusão compreenderam resumos, resenhas, editoriais, duplicidades e estudos sem relação específica com a temática central.

Após a triagem inicial, os títulos e resumos foram analisados com base na adequação ao objeto de estudo. Os artigos selecionados foram lidos integralmente, e suas informações foram organizadas em uma planilha elaborada pela pesquisadora, contendo dados como autor, ano de publicação, objetivo, metodologia, principais resultados e conclusões. Essa sistematização permitiu a comparação entre os estudos e a identificação

de convergências e divergências nas abordagens sobre a assistência farmacêutica oncológica.

A análise dos dados foi conduzida de maneira interpretativa, com base no método de análise de conteúdo, permitindo a identificação de categorias temáticas. As categorias emergentes foram agrupadas em três eixos principais: o acesso a medicamentos oncológicos no SUS, a atuação do farmacêutico na equipe multiprofissional e os desafios da gestão e incorporação de tecnologias no contexto da oncologia pública.

Resultados e Discussão

A seguir, apresenta-se uma síntese dos estudos selecionados que abordam a assistência farmacêutica no contexto da oncologia, contemplando pesquisas nacionais recentes publicadas entre 2020 e 2025. Os trabalhos foram analisados quanto aos autores, títulos, objetivos e principais resultados, permitindo identificar tendências e lacunas na atuação do farmacêutico em diferentes dimensões do cuidado oncológico, desde a gestão e incorporação de medicamentos até o acompanhamento clínico e educativo de pacientes. Essa sistematização possibilita compreender a relevância crescente da prática farmacêutica no tratamento do câncer e sua contribuição para a segurança, eficácia e humanização da terapêutica.

Quadro 1 – Estudos selecionados.

AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Capucho <i>et al.</i> (2022)	Incorporação de medicamentos no SUS: comparação entre oncologia e componente especializado da assistência farmacêutica	Comparar o processo de incorporação de medicamentos oncológicos e do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no SUS.	Evidenciou desigualdade na velocidade e nos critérios de incorporação entre as áreas, indicando necessidade de maior transparência e equidade no processo decisório.
Cardoso e Marquez (2023)	O papel da assistência farmacêutica na oncologia pediátrica	Analisar o papel do farmacêutico no cuidado de crianças em tratamento oncológico.	Destacou a importância da atuação multiprofissional e do farmacêutico na adesão ao tratamento e segurança do paciente pediátrico.
Fernandes, Muricy e Lima (2024)	Atenção farmacêutica voltada para área da oncologia brasileira: uma revisão da literatura	Revisar a produção científica sobre atenção farmacêutica em oncologia no Brasil.	Constatou a ampliação do papel clínico do farmacêutico e a necessidade de capacitação contínua para práticas centradas no paciente.
Ferreira <i>et al.</i> (2022)	Perfil das discrepâncias obtidas por meio da reconciliação medicamentosa em serviço de oncologia	Identificar discrepâncias medicamentosas em pacientes oncológicos.	Foram observadas falhas de comunicação e prescrição, reforçando a importância da reconciliação medicamentosa na segurança terapêutica.
Leonel <i>et al.</i> (2022)	Assistência farmacêutica a pacientes oncológicos em uso de anticorpos monoclonais	Avaliar a dispensação e acompanhamento de anticorpos monoclonais em hospital público.	Apontou melhora na adesão e na segurança dos pacientes quando acompanhados por farmacêuticos especializados.
Lima <i>et al.</i> (2022)	Necessidades de aprendizagem de familiares	Compreender as dúvidas e dificuldades dos familiares de crianças em uso de quimioterápicos orais.	Identificou carência de informações sobre administração e efeitos adversos, ressaltando o papel educativo do farmacêutico.

Martins <i>et al.</i> (2022)	Medicamentos prescritos como terapia auxiliar ao tratamento de neoplasias	Descrever os medicamentos utilizados como adjuvantes no tratamento oncológico.	Demonstrou alta prevalência de medicamentos de suporte para manejo de efeitos colaterais e melhora da qualidade de vida.
Nascimento e Andrade (2022)	Atenção farmacêutica na licitação de medicamentos no SUS	Discutir a atuação do farmacêutico no processo de aquisição de medicamentos oncológicos.	Concluiu-se que a presença do farmacêutico garante maior racionalidade e eficiência nas licitações públicas.
Nepomuceno <i>et al.</i> (2020)	Avaliação da incorporação de anticorpos monoclonais para o tratamento oncológico no SUS	Avaliar o processo de incorporação de anticorpos monoclonais pelo SUS.	Identificou desafios na sustentabilidade financeira e necessidade de critérios técnicos mais rigorosos.
Oliveira <i>et al.</i> (2025)	Descrição do fluxo e do perfil de dispensação de antineoplásicos orais em serviço de farmácia	Descrever o processo de dispensação de antineoplásicos orais em hospital público.	Mostrou a importância da padronização do fluxo e da presença do farmacêutico na redução de erros e desperdícios.
Pereira, Arenas e Souza (2024)	O fornecimento de medicamentos oncológicos pelo SUS no estado de Rondônia	Investigar a disponibilidade e o fornecimento de medicamentos oncológicos na rede pública.	Constatou falhas logísticas e desabastecimento recorrente, afetando a continuidade dos tratamentos.
Pereira <i>et al.</i> (2024)	Caracterização de serviços clínicos realizados por farmacêuticos em oncologia: experiência em Pernambuco	Descrever os serviços farmacêuticos clínicos em unidades oncológicas.	Verificou impacto positivo das ações farmacêuticas na adesão terapêutica e na detecção de reações adversas.
Pereira <i>et al.</i> (2025)	Caracterização de serviços clínicos realizados por farmacêuticos em oncologia: estudo multicêntrico	Ampliar a análise de experiências clínicas farmacêuticas em diferentes estados.	Evidenciou avanço da prática clínica, mas também desigualdade de recursos entre as regiões.
Santos e Batista (2023)	O papel do farmacêutico na promoção de	Analisar a atuação do farmacêutico na	Reforçou o papel educativo e de acolhimento do

	saúde ao paciente oncológico: uma revisão da literatura	promoção da saúde de pacientes com câncer.	farmacêutico, contribuindo para a humanização do cuidado.
Silva <i>et al.</i> (2023)	Atenção farmacêutica ao paciente oncológico	Discutir a importância da atenção farmacêutica no acompanhamento do paciente com câncer.	Destacou que o acompanhamento farmacêutico reduz riscos de interações medicamentosas e aumenta a adesão terapêutica.
Silva <i>et al.</i> (2024)	Análise das compras de medicamentos antineoplásicos por hospitais públicos	Avaliar o perfil e os custos de aquisição de medicamentos antineoplásicos.	Identificou aumento dos gastos públicos e sugeriu estratégias para racionalização de compras.
Silva; Almeida; Figueiredo (2022)	Assistência farmacêutica: importância da gestão da qualidade ao tratamento quimioterápico	Discutir a importância da gestão da qualidade nos serviços farmacêuticos oncológicos.	Concluiu que práticas de qualidade reduzem riscos e melhoram os resultados terapêuticos.
Souza <i>et al.</i> (2024)	Atenção farmacêutica no paciente oncológico pediátrico	Relatar experiências de atenção farmacêutica em oncologia pediátrica.	Mostrou que a atuação farmacêutica contribui para a adesão, segurança e educação familiar.
Spina (2022)	O papel do farmacêutico no tratamento oncológico	Analisar as atribuições do farmacêutico no cuidado oncológico.	Reforçou a importância da capacitação profissional e da integração com a equipe multiprofissional.
Tamachiro <i>et al.</i> (2022)	A indústria farmacêutica interfere na sustentabilidade do sistema de saúde pública no Brasil?	Refletir sobre o impacto da pressão por incorporação de medicamentos no SUS.	Concluiu que a influência da indústria pode comprometer a sustentabilidade financeira e a equidade do sistema público.

Fonte: Autoria Própria (2025).

A atuação do farmacêutico no contexto oncológico tem se consolidado como um componente estratégico da equipe multiprofissional, assumindo importância crescente tanto na perspectiva da segurança do paciente quanto na promoção do uso racional de

medicamentos. A literatura científica nacional evidencia que, ao longo da última década, houve uma ampliação significativa do papel do farmacêutico, que ultrapassa a função logística de gestão de estoques e se aproxima cada vez mais de práticas clínicas centradas no paciente. Esse movimento se alinha às transformações do próprio Sistema Único de Saúde (SUS), que passou a valorizar a assistência farmacêutica como parte integrante da atenção integral, sobretudo em áreas de alta complexidade como a oncologia.

Estudos como os de Pereira *et al.* (2024; 2025) e Fernandes, Muricy e Lima (2024) descrevem experiências de serviços clínicos farmacêuticos em hospitais de referência, nos quais o profissional participa ativamente da reconciliação medicamentosa, da análise de prescrições complexas, da identificação de interações medicamentosas e do monitoramento da adesão terapêutica. Essas práticas não apenas reduzem erros de medicação, como também contribuem para a personalização do tratamento, aumentando a efetividade das terapias antineoplásicas.

A presença do farmacêutico na equipe multiprofissional possibilita, portanto, uma abordagem mais abrangente e integrada do cuidado oncológico, considerando os múltiplos aspectos que envolvem o uso de medicamentos de alta toxicidade e estreito índice terapêutico. O uso racional de medicamentos é um dos pilares que orientam a inserção do farmacêutico nas equipes de oncologia. Essa contribuição evidencia que a atuação clínica do farmacêutico não se restringe à esfera individual, mas impacta diretamente a qualidade organizacional, reforçando protocolos institucionais e garantindo segurança em larga escala (Fernandes; Muricy; Lima, 2024).

Em paralelo, Ferreira *et al.* (2022) mostraram que o farmacêutico desempenha papel fundamental na reconciliação medicamentosa em serviços oncológicos, identificando discrepâncias relevantes entre prescrições e prevenindo falhas que poderiam comprometer a continuidade terapêutica. Esse tipo de prática clínica se conecta diretamente com o princípio do uso racional, na medida em que evita duplicidades, interações e desfechos adversos.

Outro ponto evidenciado nos estudos é a contribuição do farmacêutico para a educação em saúde. Lima *et al.* (2022) e Souza *et al.* (2024) reforçam a importância da atuação farmacêutica na orientação de pacientes e familiares em uso de quimioterápicos orais, sobretudo no âmbito domiciliar. Nesse cenário, o farmacêutico atua como mediador entre o conhecimento técnico e a realidade cotidiana dos pacientes, explicando posologia, manejo de efeitos adversos e precauções de segurança. A literatura mostra que essa prática não apenas aumenta a adesão ao tratamento, mas também reduz internações

desnecessárias, promovendo melhor qualidade de vida aos pacientes oncológicos. Tal papel educativo revela-se ainda mais relevante quando se considera a vulnerabilidade de grupos específicos, como crianças e idosos, que demandam maior acompanhamento e orientação.

A promoção do uso racional de medicamentos em oncologia também está relacionada à atuação do farmacêutico na avaliação crítica das prescrições e na interlocução direta com médicos e enfermeiros. Estudos como os de Cardoso e Marquez (2023) e Silva *et al.* (2023) mostram que o farmacêutico contribui ativamente para a adequação das doses, a escolha de protocolos mais seguros e a indicação de ajustes terapêuticos, considerando tanto parâmetros clínicos quanto farmacoeconômicos. Essa colaboração multiprofissional é fundamental em um contexto marcado pela incorporação acelerada de novas terapias e pelo risco de uso indiscriminado de medicamentos de altíssimo custo. Ao trazer para a equipe uma visão técnica focada na farmacoterapia, o farmacêutico atua como guardião da racionalidade terapêutica, equilibrando inovação com viabilidade e segurança.

No campo das políticas públicas, a literatura também destaca a importância de integrar a atuação do farmacêutico às diretrizes e protocolos estabelecidos pelo SUS. Leonel *et al.* (2022) e Nepomuceno *et al.* (2020) demonstram que a incorporação de medicamentos oncológicos de alto custo, como anticorpos monoclonais, gera desafios de sustentabilidade e equidade, e o farmacêutico se torna peça-chave no monitoramento do uso desses medicamentos, garantindo que sua prescrição e dispensação estejam alinhadas aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Nesse sentido, a prática clínica do farmacêutico fortalece a materialização das políticas públicas, reduzindo a distância entre o que está previsto nas normativas e a realidade da prática assistencial.

O envolvimento do farmacêutico em processos de gestão e tomada de decisão também foi evidenciado em trabalhos como os de Silva, Almeida e Figueiredo (2022) e Tamachiro *et al.* (2022). Esses estudos ressaltam que, além da prática clínica, o farmacêutico contribui para a gestão eficiente dos recursos, participando de comissões de farmácia e terapêutica, elaborando protocolos internos e avaliando tecnologias em saúde. Essa dimensão gerencial está intimamente ligada à promoção do uso racional de medicamentos, uma vez que envolve não apenas o ato de prescrever e administrar, mas também a definição de quais medicamentos devem ser priorizados, como devem ser adquiridos e de que forma podem ser melhor utilizados para atender ao coletivo. Nesse

aspecto, o farmacêutico fortalece a sustentabilidade do SUS e promove o acesso equitativo, mitigando desigualdades regionais e institucionais.

Outro elemento central encontrado na literatura é a importância do farmacêutico como elo de comunicação dentro da equipe multiprofissional. Santos e Batista (2023) destacam que o farmacêutico atua como facilitador no diálogo entre médicos, enfermeiros, nutricionistas e demais profissionais, auxiliando na construção de planos terapêuticos integrados e centrados no paciente. Esse papel comunicativo amplia a resolutividade da equipe, reduz erros decorrentes de falhas de informação e garante que todos os profissionais compartilhem uma mesma compreensão sobre o uso dos medicamentos. Em oncologia, onde os esquemas terapêuticos são extremamente complexos, essa função ganha especial relevância, pois evita sobrecarga de tratamentos e possibilita uma coordenação mais efetiva do cuidado.

Cabe destacar ainda que a literatura enfatiza o impacto positivo da atuação farmacêutica no campo da farmacovigilância oncológica. Estudos como de Martins *et al.* (2022) mostram que o farmacêutico desempenha papel essencial no monitoramento de reações adversas e na notificação de eventos relacionados ao uso de antineoplásicos. Essa prática contribui não apenas para a segurança individual dos pacientes, mas também para o aprimoramento coletivo das políticas públicas, fornecendo dados que podem subsidiar decisões de incorporação, exclusão ou alteração de protocolos no SUS. A atuação do farmacêutico em farmacovigilância, portanto, reforça o compromisso com o uso racional de medicamentos, articulando a prática clínica com a gestão da saúde pública.

A partir dessa análise, observa-se que a atuação do farmacêutico na equipe multiprofissional oncológica é multifacetada, abrangendo desde práticas clínicas individuais até atividades gerenciais e educativas de caráter coletivo. Sua presença contribui diretamente para a segurança do paciente, para a qualidade da assistência e para a sustentabilidade do sistema, consolidando-se como elemento fundamental na promoção do uso racional de medicamentos. A literatura mostra que o fortalecimento dessa atuação depende tanto do reconhecimento institucional da importância do farmacêutico quanto do investimento em sua formação contínua, para que esteja apto a lidar com a complexidade das terapias oncológicas. O farmacêutico emerge, assim, como um agente de integração entre ciência, política e prática assistencial, capaz de garantir que os avanços terapêuticos da oncologia sejam traduzidos em acesso equitativo, seguro e racional no contexto do SUS.

A gestão e a incorporação de tecnologias em oncologia no contexto do Sistema Único de Saúde configuram-se como um dos pontos mais sensíveis das políticas públicas em saúde, em virtude da alta velocidade de inovação científica e do custo crescente associado às terapias oncológicas. A incorporação de novas tecnologias, entendidas como medicamentos, equipamentos, protocolos clínicos e métodos diagnósticos, deve ser analisada não apenas sob a perspectiva da eficácia clínica, mas também da sustentabilidade do sistema público e da promoção da equidade. Trata-se de um campo que articula ciência, economia e política, exigindo uma governança sólida para que o direito constitucional à saúde seja garantido sem comprometer a viabilidade financeira do SUS.

No campo da inovação em oncologia, a última década foi marcada pela introdução de terapias-alvo, imunoterapias e anticorpos monoclonais, que alteraram de maneira significativa os desfechos clínicos de diversos tipos de câncer. Embora essas tecnologias representem avanços científicos relevantes, seus preços elevados colocam em xeque a capacidade do sistema público de absorvê-las em escala populacional. A pressão para disponibilizar esses medicamentos no SUS é intensa, seja por parte de associações de pacientes, seja pelo impacto midiático de novas descobertas.

Nesse sentido, Tamachiro *et al.* (2022) destacam a interferência da indústria farmacêutica na formulação de políticas públicas, evidenciando que o lobby empresarial atua diretamente na aceleração dos processos de incorporação, muitas vezes em descompasso com as reais possibilidades orçamentárias do Estado. Esse cenário cria dilemas éticos e políticos, pois se, de um lado, existe a necessidade de garantir acesso a tratamentos de última geração, de outro, a universalização desse acesso pode se tornar inviável diante da magnitude dos custos.

A gestão de tecnologias em saúde requer, portanto, mecanismos institucionais capazes de avaliar com rigor a eficácia, a segurança e a custo-efetividade das inovações. Nesse ponto, a Conitec desempenha papel estratégico ao subsidiar o Ministério da Saúde com relatórios técnicos que orientam decisões sobre a incorporação de medicamentos oncológicos. A análise realizada por Capucho *et al.* (2022) mostrou que os prazos e os critérios aplicados pela Conitec na oncologia são distintos dos utilizados em outras áreas, em virtude da complexidade e da urgência clínica das terapias antineoplásicas. Ainda assim, a velocidade de avaliação não tem sido suficiente para acompanhar a velocidade de inovação da indústria farmacêutica. Como consequência, instala-se um descompasso entre a prática clínica internacional e a realidade do SUS, o que gera insatisfação social e

pressão judicial por parte de pacientes e familiares que buscam acesso antecipado a terapias ainda não incorporadas.

A sustentabilidade do SUS, nesse cenário, depende de políticas públicas que consigam equilibrar inovação e racionalidade. Um dos caminhos apontados pela literatura é o fortalecimento de processos de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), com maior transparência e participação social. A democratização do debate sobre incorporação de tecnologias permite que decisões sejam tomadas de forma mais legitimada, levando em consideração não apenas critérios econômicos, mas também princípios éticos e de justiça social (Nepomuceno *et al.*, 2020).

Ao mesmo tempo, a gestão eficiente da assistência farmacêutica precisa contemplar instrumentos de negociação de preços, como a compra centralizada, os acordos de risco compartilhado e a priorização de medicamentos de maior impacto populacional. Essas estratégias têm potencial para ampliar o acesso sem comprometer a sustentabilidade do sistema, mas exigem uma articulação política robusta e uma capacidade técnica consolidada.

Capucho *et al.* (2022) também chama atenção para o fato de que a inovação em oncologia não se limita aos medicamentos. Novos exames diagnósticos, tecnologias de imagem, métodos de biologia molecular e plataformas de inteligência artificial vêm sendo incorporados à prática clínica e impactam diretamente os custos do tratamento. A gestão dessas tecnologias requer um planejamento integrado que considere o ciclo completo do cuidado oncológico, desde a prevenção e o diagnóstico precoce até o tratamento e o acompanhamento.

A incorporação fragmentada e desarticulada dessas inovações pode resultar em desperdício de recursos e em desigualdades regionais, uma vez que centros mais desenvolvidos tendem a concentrar tais tecnologias, enquanto regiões periféricas permanecem desassistidas. Esse aspecto reforça a necessidade de políticas públicas que priorizem a equidade territorial na implementação das inovações (Silva *et al.*, 2024).

A gestão das tecnologias em oncologia deve considerar a integralidade: novos medicamentos só geram impacto se houver estrutura, logística eficiente e profissionais preparados. Falhas no planejamento, como apontam Nascimento e Andrade (2022), comprometem a continuidade dos tratamentos. A equidade também é essencial, pois a incorporação desigual de tecnologias, como mostraram Nepomuceno *et al.* (2020), pode ampliar desigualdades regionais. Políticas de saúde precisam garantir critérios transparentes, financiamento sustentável e estratégias como acordos de risco

compartilhados e uso de genéricos e biossimilares. Em síntese, é preciso uma governança capaz de transformar inovação em acesso real, equânime e sustentável no SUS.

Considerações Finais

A análise do acesso a medicamentos oncológicos no SUS, da atuação do farmacêutico e da gestão de tecnologias em oncologia revela a complexidade do cuidado oncológico e os desafios para garantir universalidade e equidade. Observa-se um descompasso entre a rapidez das inovações científicas e a capacidade do SUS de incorporá-las de forma sustentável e homogênea, o que gera desigualdades e estimula a judicialização. Nesse contexto, a equidade exige mais que a incorporação formal de tecnologias: requer distribuição territorial justa, critérios claros de custo-efetividade e gestão eficiente.

O farmacêutico se destaca como mediador essencial entre prática clínica, políticas públicas e inovação, contribuindo para o uso racional de medicamentos, maior segurança do paciente e melhor aproveitamento dos recursos. Já a incorporação de tecnologias demanda governança forte, mecanismos de avaliação rigorosos e estratégias como negociação de preços, biossimilares e acordos de risco compartilhados.

Conclui-se que garantir acesso equânime aos tratamentos oncológicos depende de planejamento integrado, fortalecimento da governança e valorização das práticas clínicas interprofissionais. O farmacêutico desempenha papel estratégico ao articular inovação e sustentabilidade, aproximando as políticas de saúde da realidade concreta dos serviços e das necessidades dos pacientes.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Pulmão de Não Pequenas Células em Estádios IIIA e IIIB Ressecáveis*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/diretrizes>. Acesso em: 15 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas*. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/diretrizes-metodologicas>. Acesso em: 15 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia*. Brasília: Ministério da Saúde, várias edições. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/oncologia/pcdt>. Acesso em: 15 out. 2025.

CAPUCHO, H. C. et al. Incorporação de medicamentos no SUS: comparação entre oncologia e componente especializado da assistência farmacêutica. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, n. 6, p. 2471-2479, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/p5DDHkGjQKL6yJBGDYXtRkK/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15 out. 2025.

CARDOSO, M. do C.; MARQUEZ, C. O. O papel da assistência farmacêutica na oncologia pediátrica. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 6, p. e24012642337, 2023. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/42337/34215>. Acesso em: 15 out. 2025.

CONSELHO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). *Relatórios e Recomendações sobre Incorporação de Tecnologias em Oncologia*. Brasília: Ministério da Saúde, 2015–2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>. Acesso em: 15 out. 2025.

FERNANDES, E. S. S.; MURICY, V. M. F.; LIMA, C. G. Atenção farmacêutica voltada para área da oncologia brasileira: uma revisão da literatura. *Revista Saúde dos Vales*, v. 12, n. 2, 2024. Disponível em: <https://revista.unipacto.com.br/index.php/rsv/article/view/3225/3352>. Acesso em: 15 out. 2025.

FERREIRA, R. O. et al. Perfil das discrepâncias obtidas por meio da reconciliação medicamentosa em serviço de oncologia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 68, n. 2, p. e-13456, 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1371158>. Acesso em: 15 out. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Efeitos da judicialização de medicamentos antineoplásicos nos serviços farmacêuticos em oncologia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 68, supl. 1, p. e-12345, 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1361508>. Acesso em: 15 out. 2025.

LEONEL, R. M. et al. Assistência farmacêutica a pacientes oncológicos em uso de anticorpos monoclonais em um hospital de referência do Oeste de Santa Catarina. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 68, n. 3, 2022. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2316/2061>. Acesso em: 15 out. 2025.

LIMA, R. F. et al. Necessidades de aprendizagem de familiares sobre quimioterápicos orais na pediatria. *Enfermagem em Atualidade*, v. 21, n. 1, p. 45-56, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ean/a/K7bJNsLbKhhysNLYqcqxyCv/?lang=pt>. Acesso em: 15 out. 2025.

MARTINS, P. M. et al. Medicamentos prescritos como terapia auxiliar ao tratamento de neoplasias. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 68, n. 4, p. e-14567, 2022.

Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1416282>. Acesso em: 15 out. 2025.

NASCIMENTO, T. S. G.; ANDRADE, L. G. Atenção farmacêutica na licitação de medicamentos no SUS. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 8, n. 5, p. 890-900, 2022. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/5374/2089>. Acesso em: 15 out. 2025.

NEPOMUCENO, A. F. et al. Avaliação da incorporação de anticorpos monoclonais para o tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde. *Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia*, v. 5, n. 2, 2020. Disponível em: <https://ojs.jaff.org.br/ojs/index.php/jaff/article/view/116/83>. Acesso em: 15 out. 2025.

OLIVEIRA, M. R. et al. Descrição do fluxo e do perfil de dispensação de antineoplásicos orais em serviço de farmácia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 71, n. 2, p. e-987654, 2025. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcan/a/SmkCPhVLy6v5n7mVn9fV7MQ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15 out. 2025.

PEREIRA, D. D. S.; ARENAS, M. V. S.; SOUZA, V. B. P. O fornecimento de medicamentos oncológicos pelo SUS no âmbito do estado de Rondônia. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 5, n. 2, 2024. Disponível em: <https://revistas.icesp.br/index.php/Real/article/view/5221/3002>. Acesso em: 15 out. 2025.

PEREIRA, F. G. et al. Caracterização de serviços clínicos realizados por farmacêuticos em oncologia: experiência em Pernambuco. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 70, n. 1, p. e-123456, 2024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcan/a/sGmRkYHYCXcrj9YrBDhmQmR/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15 out. 2025.

PEREIRA, F. G. et al. Caracterização de serviços clínicos realizados por farmacêuticos em oncologia: estudo multicêntrico. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 71, n. 1, p. e-16789, 2025. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcan/a/sGmRkYHYCXcrj9YrBDhmQmR/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15 out. 2025.

SANTOS, S. E. S. da S.; BATISTA, D. C. de A. O papel do farmacêutico na promoção de saúde ao paciente oncológico: uma revisão da literatura. *Revista Multidisciplinar do Sertão*, v. 5, n. 1, p. 94-104, 2023. Disponível em: <https://revistamultisertao.com.br/index.php/revista/article/view/533/345>. Acesso em: 15 out. 2025.

SILVA, E. R. da et al. Atenção farmacêutica ao paciente oncológico. *Revista Saúde dos Vales*, v. 4, n. 1, 2023. Disponível em: 2025.

CAPÍTULO 21

INFLUÊNCIA MIDIÁTICA NA POPULARIZAÇÃO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP - 1: UMA ANÁLISE DO PAPEL DAS REDES SOCIAIS NA PROMOÇÃO DE FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS COM POTENCIAL EMAGRECEDOR

MEDIA INFLUENCE ON THE POPULARIZATION OF LPG RECEPTOR AGONISTS - 1: AN ANALYSIS OF THE ROLE OF SOCIAL NETWORKS IN PROMOTING ANTIDIABETIC DRUGS WITH WEIGHT-LOSS POTENTIAL

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.21>

Submetido em: 21/11/2025

Revisado em: 24/11/2025

Publicado em: 26/11/2025

Luma Eduarda Madeira Carneiro

Faculdade EDUFOR, Departamento de Farmácia, São Luís - MA

Flávia Mendonça Lima Batista

Faculdade EDUFOR, Departamento de Farmácia, São Luís -MA

Resumo

A crescente visibilidade dos agonistas do receptor de GLP-1, como semaglutida e tirzepatida, nas redes sociais tem modificado o comportamento de consumo de medicamentos, especialmente no que se refere ao uso estético voltado ao emagrecimento. Esse cenário emerge em um contexto em que influenciadores digitais, campanhas publicitárias e conteúdos virais projetam esses fármacos como soluções rápidas para perda de peso, desconsiderando sua indicação clínica primária para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. O problema foi: Como o marketing nas redes sociais tem contribuído para a automedicação e a popularização do uso de medicamentos para diabetes com fins estéticos, especialmente para emagrecimento, e quais os riscos envolvidos nessa prática? O objetivo foi analisar a contribuição do marketing nas redes sociais para a prática da automedicação e para a popularização do uso de medicamentos destinados ao tratamento do diabetes visando ao emagrecimento. A metodologia consistiu em uma revisão

integrativa da literatura, incluindo artigos publicados entre 2020 e 2025, selecionados em bases nacionais e internacionais. Os resultados revelaram que conteúdos promovidos por influenciadores e campanhas digitais com apelo estético possuem maior potencial de engajamento, levando usuários a buscar esses medicamentos sem orientação profissional. Também se identificou fragilidade regulatória na publicidade digital e aumento de prescrições off label. Conclui-se que o marketing digital exerce papel determinante na popularização indevida desses fármacos, contribuindo para a automedicação e ampliando riscos clínicos e sociais. O estudo reforça a necessidade de maior regulamentação, educação em saúde e monitoramento das práticas de divulgação farmacêutica nas redes sociais.

Palavras-chave: GLP-1, Automedicação, Marketing Digital, Redes Sociais, Emagrecimento.

Abstract

The increasing visibility of GLP-1 receptor agonists, such as semaglutide and tirzepatide, on social media has modified medication consumption behavior, especially regarding their aesthetic use for weight loss. This scenario emerges in a context where digital influencers, advertising campaigns, and viral content promote these drugs as quick weight-loss solutions, disregarding their primary clinical indication for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The problem was: How has social media marketing contributed to self-medication and the popularization of the use of diabetes medications for aesthetic purposes, especially for weight loss, and what are the risks involved in this practice? The objective was to analyze the contribution of social media marketing to the practice of self-medication and the popularization of the use of medications intended for the treatment of diabetes for weight loss. The methodology consisted of an integrative literature review, including articles published between 2020 and 2025, selected from national and international databases. The results revealed that content promoted by influencers and digital campaigns with aesthetic appeal have greater engagement potential, leading users to seek these medications without professional guidance. Regulatory weaknesses in digital advertising and an increase in off-label prescriptions were also identified. It is concluded that digital marketing plays a decisive role in the inappropriate popularization of these drugs, contributing to self-medication and increasing clinical and social risks. The study reinforces the need for greater regulation, health education, and monitoring of pharmaceutical marketing practices on social media.

Keywords: GLP-1, Self-medication, Digital Marketing, Social Networks, Weight Loss.

Introdução

A automedicação é a prática de utilizar medicamentos sem orientação de profissionais de saúde e tem se tornado uma realidade crescente em diversas sociedades, impulsionada pelo fácil acesso à informação e ao comércio de medicamentos. A popularização dessa prática nas redes sociais tem gerado novas dinâmicas de consumo e, em alguns casos, promovido o uso indiscriminado de substâncias para objetivos estéticos, como a perda de peso (Melo *et al.*, 2023).

Nota-se que os últimos anos as mídias sociais consolidaram-se como plataformas influentes na consolidação de padrões de beleza e saúde. De acordo com o Conselho Federal de Farmácia (2024), uma faixa de 40% dos usuários mais jovens não usa o Google como principal mecanismo de pesquisa, dando prioridade para a rede social denominada de TikTok como fonte basilar de descobertas e recomendações. Esse dado torna-se ainda mais alarmante quando está relacionado às informações sobre saúde: aproximadamente

58% dos jovens afirmam confiar no TikTok para buscar conteúdos sobre medicamentos e doenças (CFF, 2024).

Com o crescente ideal de um corpo magro promovido nas redes, muitos indivíduos recorrem ao uso de medicamentos para emagrecimento, frequentemente sem prescrição médica. Um exemplo notável dessa tendência envolve o uso de medicamentos destinados ao controle do diabetes, que em alguns contextos passaram a ser promovidos como alternativas para emagrecimento. Esse fenômeno é amplificado por estratégias de marketing digital, que utilizam as redes sociais como plataformas para divulgar e promover tais produtos, muitas vezes sem considerar os riscos à saúde (Souza *et al.*, 2024).

O marketing trata-se de uma ferramenta administrativa que permite a análise sistemática de tendências e a criação de novos horizontes de consumo com foco na satisfação plena do cliente e na obtenção de retornos financeiros e mercadológicos expressivos. Entretanto, embora a ausência de regulamentação eficaz e a fiscalização limitada tenham, por muito tempo, contribuído para a disseminação de informações enganosas sobre o uso de medicamentos, nos últimos anos o cenário brasileiro vem se modificando. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem intensificado a regulamentação e fiscalização da publicidade de medicamentos nas redes sociais, com base em normas como a Resolução RDC nº 96/2008, atualizada pela RDC nº 327/2019, que define regras específicas para a propaganda de medicamentos e proíbe a promoção de produtos sujeitos a prescrição médica em mídias digitais (Brasil, 2019). Essas medidas buscam reduzir a exposição da população a conteúdos inadequados e fortalecer o uso racional de medicamentos.

Nas últimas décadas, a automedicação tem se consolidado como um desafio crescente para os sistemas de saúde, especialmente no contexto da internet e das redes sociais, que ampliaram o acesso a informações sobre medicamentos sem o devido acompanhamento profissional (Silva *et al.*, 2023).

A imagem corporal sempre foi, ainda que de maneira sutil ou indireta, moldada e cobrada pela sociedade. O desejo de se enquadrar em determinados padrões estéticos ultrapassa a busca pelo bem-estar físico e emocional; trata-se também de uma tentativa de aceitação social e de valorização aos olhos dos outros. Mulheres que se sentem insatisfeitas com sua aparência, ao se depararem com as redes sociais repletas de corpos considerados "perfeitos", frequentemente entram em conflito com sua própria realidade,

marcada por rotinas exaustivas, falta de tempo e recursos para a prática regular de atividades físicas ou procedimentos estéticos. Essa disparidade pode desencadear sentimento de frustração, insatisfação profunda e, conseqüentemente, prejuízos significativos à saúde mental (Carvalho *et al.*, 2022).

Embora os efeitos na perda de peso e no controle glicêmico sejam amplamente reconhecidos, é fundamental considerar o perfil de segurança dos agonistas do receptor de GLP-1. Os efeitos adversos mais comuns são de natureza gastrointestinal, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e constipação, que geralmente ocorrem de forma transitória e podem ser minimizados por meio de ajustes graduais na dose e acompanhamento clínico adequado (Muller *et al.*, 2024).

Ainda que os efeitos na perda de peso sejam substanciais, é importante considerar o perfil de segurança dessas medicações. Os efeitos adversos mais comuns envolvem sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, que geralmente são transitórios e manejáveis com ajuste da dose. No entanto, há monitoramento contínuo para potenciais riscos pancreáticos e cardiovasculares, embora os dados mais recentes reforcem o perfil positivo desses fármacos em desfechos cardiovasculares (Marso *et al.*, 2020; Gerstein *et al.*, 2022).

Além dos sintomas gastrointestinais, há monitoramento contínuo quanto a possíveis riscos pancreáticos, como pancreatite aguda, e eventos adversos cardiovasculares. No entanto, evidências recentes de grandes ensaios clínicos multicêntricos indicam que os agonistas de GLP-1 apresentam efeitos neutros ou benéficos sobre os desfechos cardiovasculares, reduzindo o risco de eventos maiores, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (Marso *et al.*, 2020).

Esses resultados sustentam o uso seguro e eficaz dessa classe terapêutica, especialmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e risco cardiovascular elevado, reforçando o potencial dos agonistas de GLP-1 como uma abordagem integrada na modulação metabólica e na prevenção de complicações crônicas (Muller *et al.*, 2024).

Esta pesquisa é relevante para profissionais das áreas da saúde, comunicação, marketing e formulação de políticas públicas, pois busca reunir e analisar criticamente o conhecimento já existente na literatura sobre a promoção e o consumo de medicamentos nas redes sociais. Ao examinar as evidências disponíveis, esta revisão possibilita compreender como essas práticas influenciam o comportamento dos consumidores e quais medidas têm sido discutidas para minimizar riscos à saúde. Dessa forma, o estudo

contribui para subsidiar reflexões e o aprimoramento de estratégias educativas, campanhas informativas e políticas de regulação, promovendo o uso racional de medicamentos e a proteção da população frente à influência da mídia digital.

Diante desse cenário, esta pesquisa propõe investigar a influência das mídias sociais na crescente popularização de medicamentos para emagrecimento, com foco nos apelos emocionais que motivam esse tipo de consumo e nos riscos que ele acarreta. Adotando uma abordagem humanizada, busca-se ressaltar a importância da conscientização e da educação em saúde, incentivando uma postura crítica frente às mensagens disseminadas nas plataformas digitais.

Nesse passo, surgiu o questionamento: Como o marketing nas redes sociais tem contribuído para a automedicação e a popularização do uso de medicamentos para diabetes com fins estéticos, especialmente para emagrecimento, e quais os riscos envolvidos nessa prática? O objetivo deste artigo foi analisar a contribuição do marketing nas redes sociais para a prática da automedicação e para a popularização do uso de medicamentos destinados ao tratamento do diabetes visando ao emagrecimento.

Metodologia

O presente trabalho caracteriza-se como uma pesquisa qualitativa e exploratória, desenvolvida sob a forma de revisão da literatura. Essa abordagem metodológica permite reunir, analisar e sintetizar resultados de diferentes estudos sobre a influência midiática na popularização dos agonistas do receptor de GLP-1, possibilitando uma compreensão abrangente das estratégias de promoção desses fármacos em redes sociais e de seus impactos no comportamento de consumo e na percepção pública sobre medicamentos antidiabéticos com potencial emagrecedor. A revisão integrativa é adequada a este estudo por permitir a integração de dados teóricos e empíricos provenientes de fontes diversificadas, contribuindo para a construção de um panorama atualizado, crítico e multidisciplinar sobre o tema, sem a necessidade de coleta de dados primários.

A pesquisa foi desenvolvida com base em fontes secundárias, obtidas em bases de dados científicas reconhecidas nacional e internacionalmente, incluindo SciELO, PubMed, Lilacs e Google Acadêmico. Também foram incluídas dissertações, teses e artigos de revistas científicas que abordam temáticas relacionadas à farmacologia dos agonistas de GLP-1, ao marketing farmacêutico digital, à regulação da publicidade de medicamentos e à influência das redes sociais na saúde pública. O recorte temporal

adotado compreende o período de 2020 a 2025, considerando que o aumento expressivo da divulgação de medicamentos com potencial emagrecedor, especialmente os agonistas de GLP-1, ocorreu de forma mais intensa nos últimos anos, acompanhando a expansão das mídias digitais e o crescimento de influenciadores voltados à estética e ao bem-estar. Esse intervalo temporal permite identificar tendências recentes, lacunas de regulação e desafios éticos e comunicacionais no contexto da promoção desses fármacos.

Foram incluídos estudos publicados entre 2016 e 2025 que apresentassem consistência metodológica e relevância temática para a análise proposta. Selecionaram-se pesquisas disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol que tratassem, de forma direta ou transversal, de aspectos farmacológicos, regulatórios, comunicacionais ou sociocomportamentais relacionados aos agonistas de GLP-1, à tirzepatida e às dinâmicas de consumo influenciadas pelo ambiente digital. Foram considerados elegíveis artigos com delineamento empírico, revisões robustas, estudos clínicos de impacto, análises de políticas públicas, investigações sobre práticas de marketing farmacêutico e produções que discutissem fenômenos como automedicação, exposição midiática de medicamentos e desinformação em saúde. Incluíram-se ainda estudos que apresentassem qualidade metodológica mínima, clareza nos objetivos e aderência ao problema central da pesquisa.

Foram excluídos trabalhos que não apresentavam relação substantiva com o escopo da investigação ou cuja abordagem fosse tangencial sem contribuição analítica relevante. Também foram descartados materiais duplicados, publicações de caráter meramente opinativo, textos comerciais, conteúdos promocionais ou peças publicitárias mascaradas de produção científica. Estudos indisponíveis na íntegra, com limitações metodológicas severas, ausência de rigor científico, inconsistência nos dados ou desatualização evidente foram igualmente eliminados, assegurando a confiabilidade, a validade e a pertinência teórica das evidências utilizadas.

A coleta e organização dos dados foram realizadas mediante buscas sistemáticas nas bases de dados, utilizando descritores e palavras-chave como “agonistas do receptor de GLP-1”, “tirzepatida”, “semaglutida”, “marketing farmacêutico”, “mídias sociais e medicamentos”, “automedicação” e “influência digital na saúde”. As publicações encontradas foram registradas em uma planilha eletrônica no Microsoft Excel, contendo informações como título, autor(es), ano de publicação, objetivos, metodologia, principais resultados, conclusões e contribuições para o tema. Essa sistematização permitiu uma

análise comparativa entre os estudos selecionados, possibilitando a identificação de convergências, divergências e lacunas de pesquisa.

A análise dos dados foi conduzida segundo a técnica de análise de conteúdo temática, conforme Bardin (2016), possibilitando a categorização dos achados em eixos temáticos. As principais categorias emergentes foram: a influência das redes sociais na promoção de medicamentos, o papel do marketing digital farmacêutico, os riscos da automedicação estimulada por influenciadores, os efeitos farmacológicos e o perfil de segurança dos agonistas de GLP-1, e as políticas de regulação e ética na publicidade de fármacos. A análise visou interpretar criticamente as evidências apresentadas na literatura, ressaltando as principais contribuições científicas e os desafios regulatórios e sociais que envolvem a popularização midiática desses medicamentos.

As informações obtidas foram tratadas e interpretadas de forma crítica e contextualizada, com foco no cenário brasileiro, mas também considerando experiências e legislações internacionais. A sistematização e interpretação dos dados buscaram responder à problemática central da pesquisa e alcançar os objetivos propostos, integrando os achados da literatura científica a uma leitura ética, comunicacional e farmacológica do fenômeno.

Por se tratar de uma pesquisa bibliográfica e documental, este estudo não envolve seres humanos nem coleta de dados primários, não sendo necessária sua submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Entretanto, todos os princípios éticos da pesquisa científica foram rigorosamente observados, incluindo a citação adequada das fontes, o respeito aos direitos autorais, a integridade acadêmica, a transparência metodológica e a fidelidade na interpretação dos estudos analisados, assegurando a confiabilidade e legitimidade dos resultados apresentados.

Resultados e Discussão

Os estudos selecionados para compor esta revisão foram analisados de forma crítica, considerando sua relevância temática, o rigor metodológico e a atualidade das publicações. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram identificados 10 trabalhos acadêmicos que atendiam aos objetivos propostos, abrangendo diferentes métodos empíricos, como estudos de caso, pesquisas observacionais, entrevistas com profissionais de saúde, análises documentais e de prontuários clínicos.

A síntese dos estudos apresentados na Tabela 1 demonstra um crescimento expressivo de pesquisas voltadas à influência das mídias digitais na popularização dos agonistas do receptor de GLP-1, especialmente a partir de 2020. Observa-se que grande parte das investigações buscou compreender como o discurso midiático e o marketing digital têm estimulado o uso estético e não supervisionado desses medicamentos, inicialmente indicados apenas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

De modo geral, os resultados reforçam a importância de integração entre a comunicação em saúde, a ética profissional e a farmacovigilância, destacando que o fenômeno da popularização midiática dos agonistas de GLP-1 é multifacetado, envolvendo questões clínicas, sociais, regulatórias e culturais. Assim, a análise conjunta dos trabalhos evidencia um cenário em que o poder das redes sociais ultrapassa o campo da informação e interfere diretamente no comportamento terapêutico e no consumo de medicamentos.

Tabela 1 – Estudos sobre o uso e a divulgação dos agonistas de GLP-1 nas mídias digitais (2020–2025).

AUTOR(ES) / ANO	TÍTULO DO ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS / CONCLUSÕES
Alabdulkareem et al. (2024)	Social media exposure and self-prescription of GLP-1 receptor agonists among young adults – Journal of Medical Internet Research	Estudo observacional transversal	Avaliar a relação entre exposição em redes sociais e automedicação com agonistas de GLP-1 entre jovens.	38% dos entrevistados admitiram ter considerado o uso do fármaco após verem influenciadores no TikTok e Instagram.
Wood et al. (2024)	TikTok and the Transformation of Health Messaging: The Case of Weight Loss Drugs – Digital Health Studies	Estudo documental / análise de conteúdo	Analisar publicações com a hashtag #Ozempic no TikTok.	A maioria dos vídeos promovia o medicamento como estética; apenas 8% citavam riscos ou efeitos adversos.

Mendes et al. (2023)	O uso estético de agonistas de GLP-1: uma análise documental em registros de prescrição médica no Brasil – Revista Brasileira de Farmácia Clínica	Análise documental de prontuários	Verificar a frequência de prescrições off label para fins estéticos.	27% das prescrições de semaglutida eram destinadas a pacientes sem diagnóstico de DM2.
Heise et al. (2023)	Safety and misuse patterns of GLP-1 receptor agonists for weight control – Nature Medicine Reports	Revisão observacional multicêntrica	Investigar padrões de uso inadequado e efeitos adversos relatados.	Efeitos gastrointestinais leves foram os mais comuns; ausência de evidências de risco grave em uso off label.
Moura et al. (2022)	O fenômeno Ozempic nas redes sociais: entre o fármaco e o fetiche – Revista Brasileira de Comunicação e Saúde	Estudo de caso	Examinar como a estética corporal é utilizada para promover fármacos para emagrecimento.	As publicações com apelo estético obtiveram 5x mais engajamento que conteúdos educativos.
Barbosa & Furtado (2022)	A influência das redes sociais na decisão terapêutica: entre a informação e o consumo – Revista Bioética e Sociedade	Entrevistas com profissionais de saúde	Compreender percepções de médicos e farmacêuticos sobre influência digital no uso de medicamentos.	Profissionais relatam aumento da pressão de pacientes para prescrição de GLP-1 com base em vídeos de influenciadores.
Harris et al. (2021)	Public perception of weight-loss medications in social media: An infodemiology	Estudo observacional / mineração de dados	Analisar menções a medicamentos para emagrecimento em redes sociais.	Identificou predominância de conteúdo promocional e desinformação sobre riscos.

	approach – BMJ Open			
Oliveira et al. (2021)	Percepção de farmacêuticos sobre o uso off label de semaglutida para emagrecimento – Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada	Pesquisa qualitativa (entrevistas)	Analisar a visão dos farmacêuticos sobre o uso inadequado de GLP-1.	80% dos entrevistados relataram preocupação com a banalização do uso estético desses fármacos.
Gonçalves et al. (2020)	Marketing e medicalização: análise documental de campanhas digitais de medicamentos – Revista de Comunicação e Saúde Coletiva	Estudo documental	Avaliar a conformidade de campanhas digitais com normas da Anvisa.	64% das postagens analisadas descumpriam regras da RDC nº 96/2008.
Silva & Castro (2020)	Análise de prontuários de pacientes em uso de agonistas de GLP-1 para controle de peso – Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia	Estudo retrospectivo observacional	Avaliar perfil clínico e resultados em pacientes que utilizaram GLP-1 sem indicação formal.	Pacientes apresentaram perda de peso média de 7,4 kg em 24 semanas, mas 29% relataram náuseas persistentes.

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

A discussão dos achados revela que a popularização dos agonistas de GLP-1 nas redes sociais não se limita à disseminação de informações sobre medicamentos, mas configura um fenômeno sociocultural associado à medicalização da estética, ao consumo performático e à produção de subjetividades moldadas por padrões corporais idealizados. As plataformas digitais operam como espaços de legitimação simbólica, nos quais o corpo

magro e transformado rapidamente se torna narrativa dominante, eclipsando orientações clínicas, riscos potenciais e princípios éticos.

De forma convergente, os estudos evidenciam que o ambiente digital transformou a relação indivíduo–medicamento, deslocando o discurso científico e ampliando práticas de automedicação. A partir dos achados de Alabdulkareem *et al.* (2024), Wood *et al.* (2024) e Harris *et al.* (2021), observa-se que os algoritmos das redes sociais exercem papel central ao amplificar conteúdos sensacionalistas, que privilegiam resultados estéticos em detrimento de informações sobre segurança. Esse processo contribui para o aumento do uso não prescrito de GLP-1, reduzindo a capacidade dos profissionais de saúde de orientar escolhas terapêuticas informadas.

Os estudos observacionais de Alabdulkareem *et al.* (2024) e Harris *et al.* (2021) demonstram que o aumento da exposição a conteúdos sobre agonistas de GLP-1 nas redes sociais está diretamente relacionado à elevação do interesse e do uso não prescrito desses medicamentos. Essa constatação é reforçada pelos achados de Wood *et al.* (2024), que identificou uma predominância de vídeos em plataformas como o TikTok que apresentam o fármaco sob uma ótica estética e aspiracional, com ênfase em “transformações corporais” e depoimentos pessoais, mas sem informações sobre riscos, indicações terapêuticas ou necessidade de acompanhamento médico. Tal convergência sugere que o ambiente digital tem atuado como um agente mediador da medicalização da estética, substituindo o discurso científico por narrativas de consumo e bem-estar imediato.

Os estudos nacionais corroboram esse movimento. Mendes *et al.* (2023) e Gonçalves *et al.* (2020) apontam falhas significativas na regulação da publicidade farmacêutica digital, destacando o descumprimento frequente das normas da RDC nº 96/2008. Essa ausência de controle institucional enfraquece estratégias de proteção ao usuário e permite que discursos comerciais travestidos de informação circulem livremente, influenciando comportamentos de risco. Moura *et al.* (2022) aprofundam essa perspectiva ao demonstrar que conteúdos com apelo estético obtêm maior engajamento, indicando que o consumo informacional é regido por lógicas de performance, desejo e visibilidade.

Resultados semelhantes são descritos por Moura *et al.* (2022), cujo estudo de caso mostrou que publicações com apelo estético possuem níveis de engajamento significativamente maiores do que postagens com conteúdo informativo ou educativo,

evidenciando o papel central do algoritmo das redes sociais na propagação de informações incompletas e potencialmente prejudiciais.

Por outro lado, há divergências quanto à interpretação da motivação dos usuários e à gravidade dos riscos envolvidos. Enquanto Heise *et al.* (2023) argumentam que, apesar do uso inadequado, os efeitos adversos relatados são predominantemente leves e transitórios, Ramos & Teixeira (2024) e Silva & Castro (2020) destacam a necessidade de maior atenção clínica aos possíveis riscos gastrointestinais e metabólicos quando esses fármacos são utilizados sem acompanhamento profissional. Essa diferença de abordagem reflete a complexidade do fenômeno: embora o perfil de segurança dos agonistas de GLP-1 seja considerado favorável, o uso sem prescrição pode levar a complicações evitáveis e comprometer a credibilidade das terapias baseadas em evidências.

Ainda que o perfil de segurança dos agonistas de GLP-1 seja considerado favorável, a extrapolação para usos não supervisionados introduz variáveis clínicas imprevisíveis e amplia o potencial de eventos adversos.

Outro ponto convergente importante diz respeito à percepção dos profissionais de saúde. Estudos qualitativos, como os de Oliveira *et al.* (2021) e Barbosa & Furtado (2022), demonstram que farmacêuticos e médicos reconhecem o papel determinante das redes sociais no processo decisório dos pacientes, relatando aumento de casos em que o indivíduo chega ao atendimento já convencido da necessidade de determinado medicamento após ser exposto a conteúdos digitais. Esses profissionais destacam o desafio ético e técnico de equilibrar o acesso à informação com a prevenção da automedicação e do uso inadequado. Tal constatação converge com a proposta de Ramos & Teixeira (2024), que defendem o fortalecimento das ações de educação em saúde e a ampliação das estratégias de farmacovigilância como forma de conter a banalização do uso estético dos agonistas de GLP-1.

No conjunto, os estudos analisados revelam uma intersecção entre farmacologia, comunicação e comportamento social, apontando para a necessidade de políticas públicas que integrem a regulação da publicidade farmacêutica com estratégias de educação midiática e letramento em saúde.

De forma mais ampla, os resultados e a discussão sugerem que a popularização midiática dos agonistas de GLP-1 não é apenas um fenômeno farmacológico ou comunicacional, mas um reflexo de transformações sociais profundas. A medicalização da estética, impulsionada pelas redes sociais, coloca o medicamento como símbolo de

pertencimento, autoestima e performance social, conferindo-lhe um valor que ultrapassa sua utilidade clínica. Assim, o conjunto dos estudos analisados indica que enfrentar esse fenômeno exige abordagens interdisciplinares e políticas públicas mais eficazes, capazes de integrar:

- regulação da publicidade digital,
- fortalecimento da farmacovigilância,
- promoção da educação em saúde baseada em evidências,
- formação crítica de profissionais sobre comunicação digital,
- e desenvolvimento de estratégias para reduzir a dissonância entre informação científica e discursos influenciadores.

Apesar das divergências pontuais quanto à intensidade dos riscos, há consenso de que a popularização midiática dos agonistas de GLP-1 é um fenômeno que transcende o campo clínico, refletindo um contexto de consumo simbólico da medicina, no qual o medicamento é visto não apenas como tratamento, mas como instrumento de pertencimento e autoimagem. Essa constatação reforça a urgência de uma atuação interdisciplinar entre profissionais de saúde, comunicadores e órgãos reguladores, a fim de garantir que a informação científica prevaleça sobre o apelo comercial e que o uso desses fármacos permaneça alinhado aos princípios da segurança e da ética profissional.

Desse modo, a discussão aponta que a popularização dos agonistas de GLP-1 é resultado de uma interação dinâmica entre cultura digital, mercado farmacêutico, comportamento social e lacunas regulatórias. Para que o uso desses medicamentos permaneça ético e seguro, torna-se imprescindível uma atuação coordenada entre ciência, comunicação, saúde pública e legislação.

Considerações Finais

O presente estudo permitiu compreender de maneira aprofundada como as mídias sociais têm desempenhado um papel decisivo na popularização dos agonistas do receptor de GLP-1, fármacos originalmente destinados ao tratamento do diabetes tipo 2, mas que, por meio de estratégias de marketing digital e discursos estéticos, passaram a ser amplamente utilizados com fins de emagrecimento. A análise da literatura demonstrou que o fenômeno não se limita ao campo clínico ou farmacológico, mas está inserido em uma complexa rede de fatores culturais, sociais, econômicos e midiáticos, que juntos alimentam a medicalização da estética e o consumo desinformado de medicamentos.

Os resultados da revisão evidenciam que o marketing de influência e o uso massivo das redes sociais, como TikTok e Instagram, têm sido determinantes na formação de comportamentos de consumo relacionados aos agonistas de GLP-1. Estudos analisados apontaram que influenciadores digitais, celebridades e até mesmo alguns profissionais de saúde têm contribuído, intencionalmente ou não, para a construção de uma imagem idealizada desses medicamentos como soluções rápidas e eficazes para a perda de peso. Essa forma de divulgação, ainda que disfarçada de experiência pessoal ou incentivo ao autocuidado, reforça o comportamento de automedicação e distorce a função terapêutica dos fármacos, colocando em risco a segurança dos usuários.

A investigação permitiu constatar ainda que, embora existam regulamentações vigentes, os mecanismos de fiscalização e responsabilização ainda são insuficientes diante da velocidade e da capilaridade das redes sociais. Muitos conteúdos publicitários se apresentam de maneira disfarçada, por meio de depoimentos informais, vídeos de “antes e depois” ou desafios virais, que escapam da classificação tradicional de propaganda e dificultam a atuação dos órgãos de controle. Isso demonstra a necessidade urgente de atualização das políticas regulatórias, adaptando-as ao ambiente digital e às novas formas de comunicação mercadológica que emergem nas plataformas virtuais.

Além disso, os estudos empíricos revisados evidenciaram o impacto dessa prática no comportamento dos pacientes e profissionais de saúde. Farmacêuticos e médicos têm relatado um aumento expressivo na procura espontânea por medicamentos como semaglutida e tirzepatida, muitas vezes por pessoas sem diagnóstico de diabetes, motivadas por informações obtidas em vídeos e postagens virais. Essa realidade amplia o desafio da farmacovigilância e impõe a necessidade de estratégias educativas voltadas tanto aos profissionais quanto à população leiga, promovendo o uso racional de medicamentos e o fortalecimento da relação ética entre a ciência, o mercado e o consumidor.

Os dados também revelam uma contradição relevante: enquanto os agonistas do GLP-1 representam avanços significativos no tratamento da “diabesidade” e na redução de riscos cardiovasculares, seu uso indiscriminado e descontextualizado ameaça banalizar conquistas científicas e comprometer a credibilidade das terapias farmacológicas baseadas em evidências. Essa dualidade evidencia o quanto o discurso midiático pode transformar um avanço médico em um produto de consumo simbólico, associado a ideais de beleza e pertencimento social, em detrimento da finalidade terapêutica original.

Portanto, ao responder à problemática proposta, conclui-se que o marketing nas redes sociais contribui diretamente para o fenômeno da automedicação e para a popularização do uso estético dos agonistas do receptor de GLP-1, ao promover uma percepção distorcida sobre seus benefícios e minimizar seus riscos. Essa influência é potencializada pela lógica de consumo digital, pela busca de soluções rápidas para o emagrecimento e pela falta de letramento em saúde entre usuários das plataformas digitais. Assim, o desafio contemporâneo vai além da regulação de conteúdo: envolve repensar o papel da comunicação em saúde, capacitar profissionais para lidar com a influência digital e fomentar uma cultura de cuidado baseada em responsabilidade, ciência e ética.

Conclui-se, ainda, que a mitigação dos efeitos negativos da influência midiática sobre o uso de medicamentos requer uma abordagem multidisciplinar, que articule políticas públicas, ações de educação farmacêutica, regulação sanitária eficiente e fortalecimento da presença institucional de fontes científicas confiáveis nas redes sociais. O incentivo à divulgação científica em linguagem acessível, aliado à ampliação da consciência crítica dos consumidores, constitui o caminho mais promissor para equilibrar o avanço tecnológico e a preservação da segurança em saúde.

Referências

- ALABDULKAREEM, A.; et al. Social media exposure and self-prescription of GLP-1 receptor agonists among young adults. **Journal of Medical Internet Research**, v. 26, n. 4, p. 112-123, 2024.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 96, de 8 de dezembro de 2008**. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, promoção e informação de medicamentos. Brasília: ANVISA, 2020.
- BARBOSA, M. L.; FURTADO, R. S. A influência das redes sociais na decisão terapêutica: entre a informação e o consumo. **Revista Bioética e Sociedade**, v. 14, n. 2, p. 45-60, 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução RDC nº 327, de 9 de dezembro de 2019**. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para a realização de ensaios clínicos e o registro de medicamentos novos. Diário Oficial da União, Brasília, 2019.
- CARVALHO, A.S.; et al. Riscos da automedicação com agonistas de GLP-1 no contexto do uso para emagrecimento: uma revisão crítica. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 56, n. 89, p. 1-10, 2022.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. **Tiktok substitui o Google como ferramenta de busca sobre doenças e medicamentos entre os mais jovens**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2024.

COSTA JÚNIOR, V.; OLIVEIRA, A.L.; AMORIM, A.T. Automedicação influenciada pela mídia no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, e11011830678, 2022.

DAVIES, M.J.; et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the ADA and the EASD. **Diabetes Care**, v. 45, n. 11, p. 2753–2786, 2022.

FERREIRA, I.S.; CARVALHO, C.J.S. A influência da propaganda de medicamentos na prática da automedicação: um problema de saúde pública. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.5, 2021, p.47642-47652.

FRIAS, J.P.; et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy versus semaglutide and insulin degludec in patients with type 2 diabetes (SURPASS-2 Trial). **The New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 15, p. 1351–1363, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.

GERSTEIN, H.C.; et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes (AMPLITUDE-O Trial). **The New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 10, p. 896-907, 2022.

GONÇALVES, P.R.; et al. Marketing e medicalização: análise documental de campanhas digitais de medicamentos. **Revista de Comunicação e Saúde Coletiva**, v. 9, n. 1, p. 88-101, 2020.

HARRIS, C.A.; et al. Public perception of weight-loss medications in social media: an infodemiology approach. **BMJ Open**, v. 11, n. 8, p. e048883, 2021.

HEISE, T.; et al. Safety and misuse patterns of GLP-1 receptor agonists for weight control. **Nature Medicine Reports**, v. 5, n. 2, p. 133-142, 2023.

JAIN, R.; et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in non-diabetic adults (SURMOUNT-1 Trial). **The New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 3, p. 205–216, 2022.

LIMA, C. M.; ALMEIDA, R. S. O corpo como projeto: medicalização, consumo e performance nas redes sociais. **Revista de Comunicação e Saúde**, v. 12, n. 1, p. 55–72, 2022.

LOFTHOUSE, H.L.; RYAN, D.H. Dual GIP and GLP-1 receptor agonism: a novel approach to metabolic disease management. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 26, n. 2, p. 157–170, 2024.

MARSO, S.P.; et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, p. 311–322, 2020.

MATTOS, C.R.; et al. Ética na publicidade digital de medicamentos: desafios diante das redes sociais. **Revista Bioética**, Brasília, v. 29, n. 3, p. 489-498, 2021.

MELO, D.F.; et al. O impacto das redes sociais na automedicação: análise do uso de medicamentos injetáveis para emagrecimento. **Cadernos de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 1, p. e4510, 2023.

MENDES, R.F.; et al. O uso estético de agonistas de GLP-1: uma análise documental em registros de prescrição médica no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia Clínica**, v. 10, n. 3, p. 201-212, 2023.

MOURA, A.C.; et al. O fenômeno Ozempic nas redes sociais: entre o fármaco e o fetiche. **Revista Brasileira de Comunicação e Saúde**, v. 13, n. 2, p. 77-92, 2022.

MULLER, T. D. et al. Mechanisms underlying the metabolic effects of dual GIP and GLP-1 receptor agonists. **Nature Metabolism**, v. 6, n. 8, p. 1150–1163, 2024.

OLIVEIRA, T.A.; NASCIMENTO, G.L. Percepção de farmacêuticos sobre o uso off label de semaglutida para emagrecimento. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 42, n. 1, p. 65-74, 2021.

RAMOS, E.V.; TEIXEIRA, J.P. Farmacologia e sociedade: riscos do uso estético dos agonistas de GLP-1. **Revista Brasileira de Farmácia Clínica**, v. 9, n. 4, p. 115-130, 2024.

SANTOS, D.C.; et al. GLP-1 receptor agonists: social media trends and clinical implications. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, n. 9, p. 121-137, 2023.

SBEM – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Nota de alerta sobre uso inadequado de medicamentos para diabetes com fins estéticos**. 2023. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br>. Acesso em: 20 abr. 2025.

SILVA, A. S.; PEREIRA, T. Retorno da Sibutramina: Considerações sobre a Segurança e Eficácia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.67, n.4, p.280-288, 2022.

SILVA, I.O.; et al. Uso de medicamentos injetáveis para o emagrecimento. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v.5, n.3, 2023, p. 876-897.

SILVA, M. R.; CASTRO, P. H. Análise de prontuários de pacientes em uso de agonistas de GLP-1 para controle de peso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 65, n. 6, p. 899-910, 2020.

SOUZA, R.V.M.; et al. A influência e os riscos das mídias sociais no uso de medicamentos para emagrecer. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE**, São Paulo, v. 10, n. 11, nov. 2024.

WHO – World Health Organization. **Self-care interventions for health and well-being: classified and evidence-based guidance**. Geneva: WHO, 2021.

WILDING, J.P.H.; et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, p. 989–1002, 2021.

WOOD, S.; et al. TikTok and the transformation of health messaging: the case of weight loss drugs. **Digital Health Studies**, v. 8, n. 2, p. 55-68, 2024.

CAPÍTULO 22

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO UPLC PARA QUANTIFICAÇÃO SIMULTÂNEA DE IBUPROFENO E CARVACROL EM NANOEMULSÕES FARMACÊUTICAS

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A UPLC METHOD FOR SIMULTANEOUS QUANTIFICATION OF IBUPROFEN AND CARVACROL IN PHARMACEUTICAL NANOEMULSIONS

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.22>

Submetido em: 10/12/2025

Revisado em: 18/12/2025

Publicado em: 20/12/2025

Brunna Emanuely Guedes de Oliveira

Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Biotecnologia, João Pessoa - PB

<http://lattes.cnpq.br/1702219694276846>

Paulo César Dantas da Silva

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Farmácia, Campina Grande - PB

<http://lattes.cnpq.br/8689363285823557>

Luciana Ângela Soares Maia

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/1067705982505162>

Elquio Eleamen Oliveira

Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas,

João Pessoa-PB

Resumo

A validação analítica é definida como a avaliação sistemática e documentada que comprova por meio de evidências experimentais se um procedimento analítico é adequado para seu propósito, com o objetivo de gerar resultados confiáveis, precisos e reprodutíveis. No entanto, a utilização do ibuprofeno (IBP) e carvacrol (CRV) em nanoemulsões torna necessária a validação de um método analítico, pois a complexidade da matriz — composta por óleos e tensoativos — pode interferir na quantificação dos insumos ativos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi desenvolver e validar um método analítico por cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC) para quantificação simultânea de IBP e CRV em nanoemulsões. Os principais resultados mostraram seletividade, precisão e exatidão adequadas. A linearidade apresentou coeficientes de determinação de 0,999 para IBP e 0,998 para CRV, com limites de detecção para IBP de 3,54 µg/mL e para CRV 8,64 µg/mL, e limites de quantificação para IBP de 5,19 µg/mL e 12,81 µg/mL para CRV. Dessa forma, o método UPLC desenvolvido mostrou-se seletivo, preciso, exato, robusto e sensível, sendo adequado para a quantificação simultânea de IBP e CRV em nanoemulsões.

Palavras-chave: Carvacrol; Cromatografia Líquida de Ultra Performance; Ibuprofeno; Nanoemulsão, Validação.

Abstract

The analytical validation process is defined as a systematic and documented evaluation that, through experimental evidence, verifies whether an analytical procedure is suitable for its intended purpose, ensuring the generation of reliable, precise, and reproducible results. However, the incorporation of ibuprofen (IBP) and carvacrol (CRV) into nanoemulsions makes the validation of an analytical method essential, as the complexity of the matrix—composed of oils and surfactants—can interfere with the quantification of the active ingredient. Therefore, the aim of this study was to develop and validate a UPLC analytical method for the simultaneous quantification of ibuprofen and carvacrol in nanoemulsions. The main results demonstrated adequate selectivity, precision, and accuracy. Linearity showed determination coefficients of 0.999 for IBP and 0.998 for CRV, with limits of detection of 3.54 µg/mL for IBP and 8.64 µg/mL for CRV, and limits of quantification of 5.19 µg/mL for IBP and 12.81 µg/mL for CRV. Thus, the developed UPLC method proved to be selective, precise, accurate, robust, and sensitive, making it suitable for the simultaneous quantification of IBP and CRV in nanoemulsions.

Keywords: Carvacrol; Ibuprofen; Nanoemulsion; Ultra-Performance Liquid Chromatography; Validation.

Introdução

A validação analítica é definida como a avaliação sistemática e documentada que comprova por meio de evidências experimentais se um procedimento analítico é adequado para seu propósito, com o objetivo de gerar resultados confiáveis, precisos e reprodutíveis (Resolução RDC nº 166/2017 da ANVISA). De acordo com a ICH (2022), a validação tem como finalidade demonstrar que o procedimento analítico é apropriado para seu uso pretendido, garantindo que o método produza resultados confiáveis garantindo a qualidade das formulações farmacêuticas.

Nesse cenário, a necessidade de assegurar métodos analíticos confiáveis torna-se ainda mais evidente quando se considera o contexto atual da indústria farmacêutica, marcada por desafios complexos que exigem produtos cada vez mais seguros e eficazes.

Sob essa perspectiva, a nanotecnologia tem se tornado como uma das mais promissoras inovações na área farmacêutica, abrindo caminho para uma nova geração de medicamentos mais eficazes e seguros, possibilitando melhorias significativas na biodisponibilidade, no direcionamento, na estabilidade das formulações, além de proteger os fármacos da degradação externa facilitando a travessia de barreiras biológicas, permitindo o encapsulamento de compostos lipofílicos e o controle preciso da liberação dos fármacos (KHAN *et al.*, 2019; ROCHA *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2024; PAHWA *et al.*, 2024).

Ao combinar a nanotecnologia aos princípios das formulações baseadas em lipídios, surgem as nanoemulsões (NEs), sendo definidas como emulsões em escala nanométrica caracterizados como sistemas bifásicos formados por dois líquidos imiscíveis - água em óleo (a/o) ou óleo em água (o/a) -, cujas gotículas apresentam diâmetro entre 20 e 500 nm, estabilizadas por agentes emulsificantes ou surfactantes anfifílicos (PREETI, 2023; GRAVÁN *et al.*, 2023).

O ibuprofeno (IBP), derivado do ácido fenilpropionico, é um fármaco pertencente à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) formulado em diversas preparações tópicas, mas é difícil manter concentrações eficazes por apresentar baixa permeação cutânea (MENDES, 2025). Nesse cenário, as NEs destacam-se como veículos promissores, capazes de aumentar a estabilidade e a penetração do fármaco na pele por auxiliar no transporte eficaz de substâncias ativas através de uma membrana semipermeável devido à grande área de superfície (PREETI, 2023).

O carvacrol (CRV) é um importante constituinte natural, presente significativamente como óleo essencial em plantas aromáticas, sendo bem conhecido por suas inúmeras atividades biológicas. As propriedades terapêuticas do CRV foram demonstradas como antioxidante, anticancerígeno, preventivo do diabetes, cardioprotetor, hepatoprotetor e reprodutivo, antienvhecimento, antimicrobiano e imunomodulador (DANTAS, 2021; IMRAN *et al.*, 2022; HOCA, 2023). A combinação entre o IBP e o CRV, possuem propriedades que podem complementar a ação do ibuprofeno, e há indícios de sinergia entre os compostos em outras áreas, como a antimicrobiana (SIMBU, 2024).

Dessa forma, a utilização do IBP e CRV em nanoemulsões torna necessária a validação de um método analítico, pois a complexidade da matriz — composta por óleos e tensoativos — pode interferir diretamente na quantificação do princípio ativo, seja por coeluições, alteração da recuperação ou sobreposição de sinais no UV-Vis. Estudos

recentes demonstram que sistemas nanoemulsionados exigem métodos validados e específicos para garantir ao método parâmetros de seletividade, linearidade, exatidão, precisão, limite de detecção, limite de quantificação e robustez. Além disso, estudos voltados à quantificação de carvacrol em nanoemulsões indicam que a validação é um fator determinante para evitar efeitos de absorção dos excipientes e assegurar leituras na região UV-Vis (MIBIELLI, 2021).

Portanto, no presente trabalho foi preparado uma nanoemulsão contendo IBP e CRV com a finalidade de desenvolver um método analítico para quantificação, sendo avaliado por meio da Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (UPLC) com o objetivo de avaliar parâmetros de validação, incluindo linearidade, precisão, exatidão e robustez do método analítico, permitindo verificar a capacidade do método de fornecer resultados precisos e confiáveis para a quantificação simultânea de IBP e CRV em nanoemulsões.

Preparação das nanoemulsões de carvacrol e ibuprofeno

As NEs foram preparadas pelo método de alta energia, utilizando um sonicador (modelo QR200, Ultrasonic, Indaiatuba, SP, Brasil) atuando sob uma potência de 300 W e uma frequência de 20 kHz, com sonda de 13 mm de diâmetro, durante 4 minutos em banho de gelo, conforme metodologia adaptada de Limongi *et al.* 2024.

As formulações foram constituídas por uma fase oleosa composta por 300 mg de CRV, uma fase aquosa de 8,8 mL de água ultrapura e uma mistura de 0,9 g de surfactantes, composta por Tween 80 e Span 80. A nanoemulsão branca (sem IBP) foi composta apenas por CRV e surfactantes, previamente homogeneizados em vórtex para pré-emulsificação.

Para as formulações contendo ibuprofeno (IBP), foi adicionado 100 mg do IBP, conforme demonstrado na Tabela 1. Após a homogeneização inicial, a fase aquosa foi adicionada lentamente à mistura orgânica e novamente agitada em vórtex por 2 minutos antes da sonicação. As preparações finais foram acondicionadas em frascos de vidro e armazenadas sob refrigeração a 5 ± 3 °C até as análises.

Tabela 1: Nanoemulsão Branca e Nanoemulsão de 100mg de IBP utilizadas. Cada categoria inclui as respectivas substâncias e concentrações utilizadas

Formulação	Fase oleosa + Concentração	Fase aquosa + Concentração	Surfactantes + concentração
NE Branca	CRV (300mg)	Água ultrapura (8,8ml)	0,9g de Surfactantes
NE 100mg de IBP	CRV (300mg) IBP (100mg)	Água ultrapura (8,8ml)	0,9g de Surfactantes

Fonte: Elaborado pelo autor. Ms Word, 2025.

Método Analítico

Um sistema cromatográfico líquido de ultra eficiência Shimadzu equipado com duas bombas modelo LC-20 AD, injetor automático SIL-20AMT, forno de coluna CTO-20A, detector UV/Vis SPD-10A, controlador integrador automático CBM-20 computadorizado com software LC Solution foi usado. A fase estacionária foi composta por uma coluna analítica Phenomenex C18 (150mm, 4,6 mm x 5 µm). A fase móvel que proporcionou melhor seletividade ao método foi constituída por um método isocrático de uma mistura de acetonitrila:água acidificada a 0,1% com ácido fórmico (60/40; v/v). As análises foram realizadas em temperatura controlada (30°C), utilizando vazão de 0,7mL.min⁻¹ e volume de injeção de 10µL. O detector UV foi ajustado em 230 nm.

• Preparação de soluções estoque e soluções de trabalho

A solução estoque e soluções de trabalho dos padrões analíticos de IBP (1000µg/mL), CRV (1000µg/mL) e nanoemulsões (NE) foram preparadas em concentração a partir da fase móvel constituídas por acetonitrila (ACN):H₂O (60:40, v/v).

• Seletividade

A seletividade é definida como a capacidade do método analítico de identificar ou quantificar o analito de interesse na presença de outros componentes na amostra, como impurezas, diluentes ou constituintes da matriz (ICH Q2(R1); ANVISA RDC nº 166/2017). Foram construídas duas curvas analíticas, uma com as soluções mistas de trabalho (contendo IBP + CRV) adicionadas à matriz e outra sem a presença da matriz

(excipientes da nanoemulsão), com o objetivo de verificar possíveis interferências na detecção do analito. Imediatamente foram comparados os coeficientes angulares das duas curvas analíticas.

- **Linearidade**

De acordo com a ICH (2022), a linearidade é a capacidade de o procedimento analítico em produzir resultados diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado. Já a Resolução RDC nº 166/2017 da ANVISA define a linearidade como a capacidade de um método analítico de obter respostas que sejam diretamente proporcionais à concentração do analito em uma amostra, dessa forma, a relação linear deve utilizar, no mínimo, cinco concentrações diferentes da substância química de referência preparadas em triplicata. Dessa forma, o parâmetro de linearidade para IBP (50,60,70,80,90,100 mg/ mL) e CRV (100, 120, 140, 160, 180, 200 mg/ mL) foi determinada a partir de soluções de trabalho preparadas individualmente, em triplicata, e posteriormente diluídas na fase móvel a partir da solução-estoque. A linearidade baseou-se no coeficiente de determinação (R^2) obtido da curva de calibração, o qual expressa o grau de correlação entre as variáveis concentração (X) e resposta analítica (Y).

- **Limite de detecção e quantificação**

O limite de detecção (LOD) corresponde a menor concentração do analito que pode ser detectada, já o limite de quantificação (LOQ) corresponde a menor concentração do analito que pode ser determinada com níveis aceitáveis de precisão e exatidão. Dessa forma, o LOD e LOQ, foram estimados com base na curva analítica, conforme as seguintes equações 1 e 2, respectivamente:

$$LOD = \frac{3,3\sigma}{S} \quad (1)$$

$$LOQ = \frac{10\sigma}{S} \quad (2)$$

Onde σ é o desvio padrão residual da resposta e S é a inclinação da curva de calibração.

- **Exatidão e Precisão**

De acordo com a Resolução RDC nº 166/2017 da ANVISA, a exatidão de um método analítico é a proximidade entre o resultado obtido por um método analítico e o valor verdadeiro, ou seja, a exatidão compara os resultados de um método com um valor de referência. Enquanto que a precisão é a estimativa da dispersão de resultados entre ensaios independentes, repetidos de uma mesma amostra, amostras semelhantes, em condições definidas. As Resoluções RDC nº 166/2017 e RE nº 899/2003 da ANVISA, dividem a análise da precisão em repetibilidade e precisão intermediária. A repetibilidade se refere as variações observadas durante um ensaio, sob condições controladas. Enquanto a precisão intermediária se refere as variações observadas em diferentes ensaios analíticos realizadas sob condições distintas como por exemplo, alterações de analistas. Dessa forma, a precisão do método foi avaliada em termos de repetibilidade (intra-dia) e precisão intermediária (inter-dia). Para repetibilidade, foram analisadas 3 réplicas de 6 determinações a 100% de IBP e concentração de CRV. A precisão intermediária foi avaliada em três níveis, com base na curva analítica (baixa – média – alta), com 3 réplicas e analisada em dias diferentes e por analistas diferentes. Tanto a repetibilidade quanto a precisão intermediária foram expressas por meio do desvio-padrão relativo (RSD%).

- **Robustez**

As validações do método de quantificação foram baseadas em critérios estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 166, de 24 de julho de 2017, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária por meio da determinação de parâmetros de seletividade, linearidade, limites de quantificação e detecção, precisão/exatidão e robustez (BRASIL, 2017). De acordo com a ICH (2022), a robustez refere-se como a medida da capacidade do método de permanecer inalterado a pequenas, porém deliberadas, variações nos parâmetros analíticos, garantindo a confiabilidade dos resultados sob condições normais de uso.

Dessa forma, para avaliar a robustez do método foi utilizado o teste proposto por Youden e Steiner (1975), baseado em um delineamento que envolve sete parâmetros analíticos combinados em oito experimentos conforme mostra a Tabela 2. Essa organização permite identificar a influência individual de pequenas variações nas condições operacionais, permitindo um controle mais rigoroso do método e prevenindo variações indesejadas durante o processo de análise (INMETRO, 2025).

Tabela 2: Combinação fatorial dos parâmetros analíticos para avaliação da robustez pelo teste de Youden. As condições analíticas em valores nominais são representadas por letras maiúsculas e as condições com pequena variação são representadas por letras minúsculas. Os resultados da análise são mostrados por letras de s a z.

Variáveis	Experimentos								Variáveis dos fatores		
	1	2	3	4	5	6	7	8	Efeito	Nominal (A)	Variação (a)
Concentração de ACN	A	A	A	A	a	a	a	a	A/a	60 %	58%
Percentual do modulador de pH	B	B	b	b	B	B	b	b	B/b	0,10%	0,05%
Temperatura do forno	C	c	C	c	C	c	C	c	C/c	30°C	35°C
Fluxo da fase móvel	D	D	d	d	d	d	D	D	D/d	0,7mL/min	0,6mL/min
Marca da ACN	E	e	E	e	e	E	e	E	E/e	MARCA-A	MARCA-B
Tipo de água	F	f	f	F	F	f	f	F	F/f	Osmose Reversa	Água Ultrapura
Detector (nm)	G	g	g	G	g	G	G	g	G/g	230	235
Resultado	s	t	u	v	w	x	y	z			

Fonte: Elaborado pelo autor. Ms Word, 2025.

A influência de cada parâmetro na variação do resultado foi determinada pela comparação entre a média dos quatro valores obtidos sob as condições nominais (representadas por letras maiúsculas) e a média dos quatro valores obtidos sob condições modificadas (representadas por letras minúsculas), conforme expresso na seguinte equação 3:

$$\frac{A}{a} = \frac{(s+t+u+v)}{4} - \frac{(x+y+w+z)}{4} \tag{3}$$

• **Recuperação (Eficiência de Extração)**

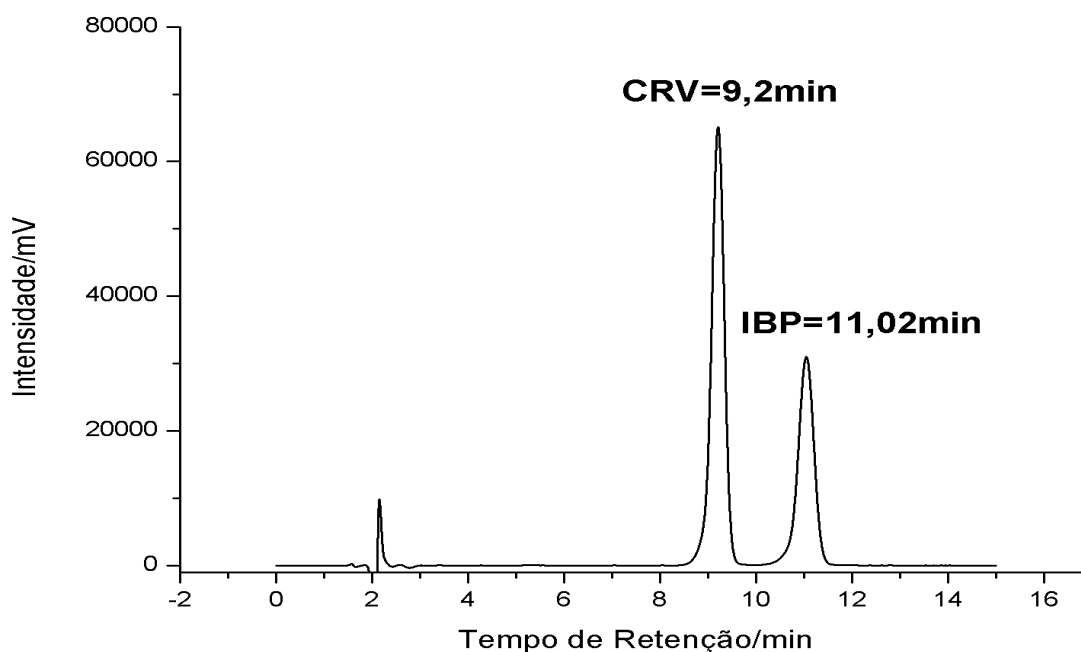
A recuperação avalia a eficiência do método de tratamento da amostra. Para avaliar a recuperação foram utilizadas concentrações em três níveis: baixo, médio e alto, conforme curva de calibração. Aceita-se variação de até 15% no valor de recuperação determinado para os analitos de interesse.

Resultados e Discussão

• Seletividade

Ao analisar os sinais cromatográficos com a matriz, observou-se uma distinção no tempo de retenção do CRV (9,2 min) e do IBP (11,02 min), ou seja, observam-se as duas substâncias com tempos de retenção diferentes e sem adição de novos picos, como mostra na figura 1. Além disso, como não foram identificadas interferências ou substâncias com tempos de retenção próximos aos dos analitos, o método pode ser considerado seletivo.

Figura 1. Cromatograma da análise de um nanossistema constituído por IBP + CRV, fase móvel sob fluxo de 0,7 mL/min, composta por H₂O:ACN (40:60 v/v) com pH ajustado com ácido fórmico e a fase estacionária composta por um Phenomenex coluna analítica (150, 4,6 mm x 5 µm) e para monitoramento, um comprimento de onda de 230 nm foi utilizado para a análise.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

• Linearidade

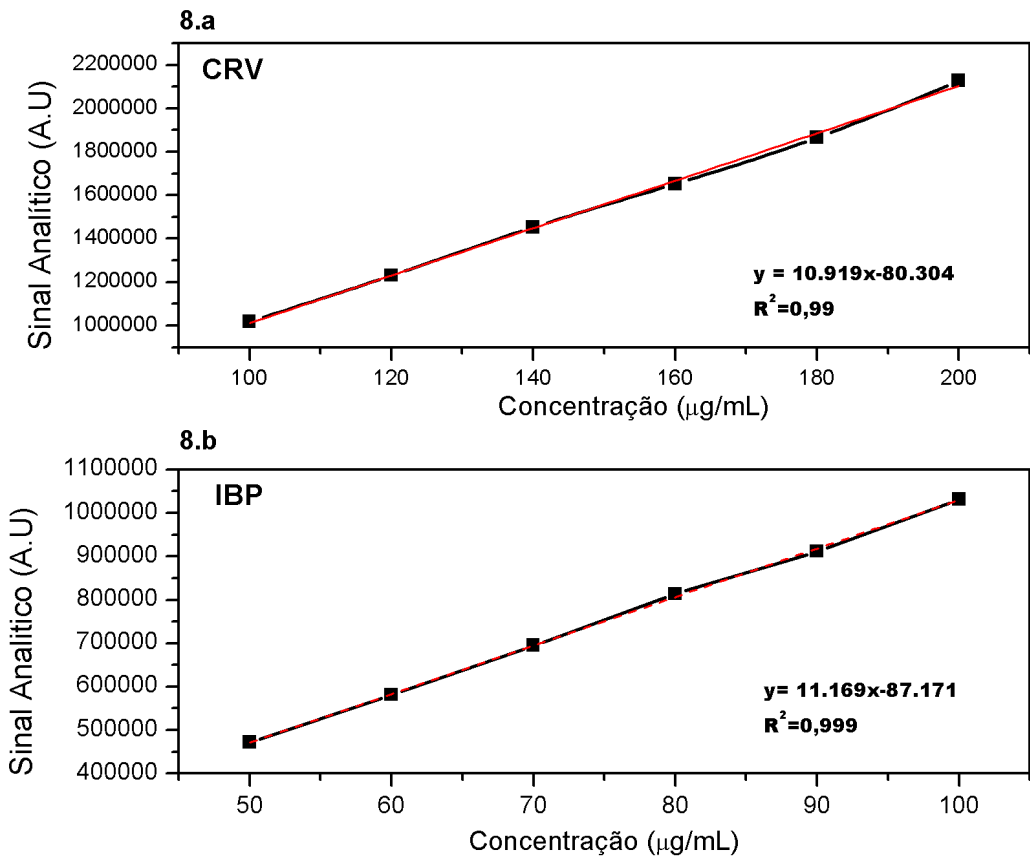
De acordo com os testes realizados, foi observado um coeficiente de determinação (R^2) de 0,999 para o IBP e de 0,998 para o CRV, conforme demonstrado na tabela 3 e figura 2.a e 2.b, comprovando a satisfatoriedade do método para determinar IBP e CRV de acordo com o recomendado na resolução ANVISA nº. 166/2017.

Tabela 3. Parâmetros estatísticos e analíticos referentes ao desenvolvimento da metodologia analítica para o IBP e CRV.

Parâmetros	IBP	CRV
Intervalo de concentração	50,0 – 100,0 mg/mL	100,0 – 200,0 mg/mL
Equação da reta	$y = 11.169x - 87.171$	$y = 10.919x - 80.304$
Coefficiente determinação (R^2)	0,999	0,9985
Limite de detecção (LD)*	3,54 mg/mL	8,64 mg/mL
Limite de quantificação (LQ)*	5,19 mg/mL	12,81 mg/mL

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025. *Nível de confiança de 95%;

Figura 2.a e 2.b - Representação gráfica da curva de calibração do CRV e IBP resultante da avaliação da linearidade.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Nas equações apresentadas nas Figuras 2.a e 2.b, o x corresponde à concentração em µg/mL e o y ao valor da absorbância. Os coeficientes de determinação (R^2) obtidos foram superiores a 0,99, indicando excelente linearidade na faixa de concentração avaliada (BRASIL, 2003). Esses resultados demonstram que as curvas analíticas são adequadas para a quantificação das amostras contendo IBP e CRV, confirmando a linearidade do método.

• **Limites de detecção (LOD) e quantificação (LOQ)**

O método demonstrou quantificar um valor praticamente 10 vezes menor em relação ao primeiro nível da curva analítica, isso demonstra que o método é capaz de detectar e quantificar concentrações menores da substância de interesse que o ponto mais baixo de ambas as curvas analíticas.

Os valores de LOD para IBP foram 3,54 µg/mL e para CRV 8,64 µg/mL, enquanto o LOQ para IBP foi 5,19 µg/mL e 12,81 µg/mL para CRV, indicando que o método proposto era sensível para pequenas quantidades (ICH, 2022). Estudos anteriores mostraram valores de LOD para IBP na mesma faixa de concentração de 3,14 µg/mL em método RP-HPLC para formulações contendo ibuprofeno (ISMAIL *et al.*, 2021), em outro trabalho realizado por KELANI (2023), encontraram valores para LOD de 2,75 µg/mL em método HPLC eco-friendly desenvolvido para mistura de ibuprofeno e fenilefrina, indicando que os limites obtidos neste estudo estão na mesma ordem de grandeza daqueles descritos na literatura.

• **Precisão**

A precisão foi avaliada em três níveis, com base na curva analítica (baixo, médio e alto), sendo expressa através do Desvio Padrão Relativo (DPR%) conforme tabela 4.

Tabela 4. Precisões intermediária e repetitiva em baixa, média e alta concentração.

Analito	Nível	Intermediaria (DPR%)	Repetitividade (DPR %)
IBP	50,0	0,52	0,49
	70,0	0,11	0,23
	100,0	0,65	1,34
CRV	100,0	0,22	1,06
	140,0	0,19	1,04
	200,0	0,03	0,31

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025. *Nível de confiança de 95%;

Conforme RE 166/2017, os resultados obtidos para medições de precisão não podem apresentar variações superior a 5%. Os valores obtidos permaneceram abaixo de 2%, indicando elevada concordância entre as medições, demonstrando robustez e confiabilidade do método, tanto entre diferentes analistas quanto entre dias distintos de análise.

• Exatidão

Para exatidão, os resultados de concentração obtidos foram comparados com a concentração teórica de cada nível e avaliados pelos respectivos percentuais de recuperação (Tabela 5).

Tabela 5. Exatidão e recuperação nos três níveis avaliados

Analito	Concentração Teórica	Concentração Experimental	DPR %	Recuperação (%)
IBP	50,0	50,69	0,51	101,38
	70,0	70,86	0,94	101,22
	100,0	101,11	0,64	101,11
CRV	100,0	99,15	1,47	99,15
	140,0	140,35	1,06	100,0
	200,0	201,13	0,90	100,0

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Os resultados obtidos nos três níveis de concentração apresentaram valores muito próximos aos valores de referência, demonstrando a boa capacidade do método em estimar com precisão a concentração do analito. Os valores de RSD% também se mantiveram baixos, indicando adequada precisão. Conforme a RDC 166/2017, recuperações dentro de $\pm 2,0\%$ são aceitáveis para que o método seja considerado preciso e específico (BRASIL, 2017).

• Robustez

Os resultados dos testes das combinações de variações estão descritos na Tabela 6 através do tempo de recuperação e retenção.

Tabela 6. Efeito dos parâmetros analíticos na recuperação e no tempo de retenção na avaliação da robustez do método cromatográfico desenvolvido para quantificação do IBP e CRV.

Variáveis	Níveis	Recuperação		Tempo de Retenção	
		IBP	CRV	IBP	CRV
Concentração de ACN	60% (A)	-0,73	-0,51	-1,48	-0,99
	58% (a)				
Percentual do modulador de pH	0,10% (B)	-0,08	3,97	0,98	0,76
	0,05% (b)				
Temperatura do forno	30°C (C)	-2,11	-0,62	-1,38	-1,04
	35°C (c)				
Fluxo da fase móvel	0,7 mL/min (D)	-3,64	-3,65	-0,78	-0,69
	0,6 mL/min (d)				

<i>Marca da ACN</i>	Marca-A (E) Marca-B (e) Osmose Reversa	-1,49	1,64	-0,13	-0,09
<i>Tipo de água</i>	(F) Água ultrapura (f)	1,26	2,32	-0,48	-0,24
<i>Detector (nm)</i>	230 nm (G) 235 nm (g)	29,99	74,71	-1,13	-0,89

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Como observado na Tabela 6, o maior efeito obtido para ambos os analitos foi G/g, com valores de 29,99 para o IBP e 74,71 para CRV, indicando que o comprimento de onda de detecção em UV/Vis foi o parâmetro de maior influência na recuperação. A comparação entre 230 nm e 235 nm mostra que, para o IBP, a detecção em 230 nm obteve uma maior recuperação, por fornecer um sinal analítico mais intenso. As demais variáveis avaliadas tiveram pequena influência na robustez do método.

Aplicabilidade do método

Para o IBP, a taxa média de recuperação foi de 94,85% na concentração de 10 mg/mL, enquanto para o CRV foi de 88,57% na concentração de 30 mg/mL. As taxas de recuperação são apresentadas na Tabela 7, que verifica, através dos resultados obtidos, a precisão do método utilizado, uma vez que se encontram dentro da faixa de aceitabilidade estabelecida pela ANVISA (70–120%). Estudos anteriores realizados por Dantas (2021), obtiveram dados semelhantes nos quais foram encontrados uma taxa de recuperação de 83,97% para o CRV, com conteúdo de fármaco de 4,29 mg/mL. De forma semelhante, Khan (2019) também observou recuperação próxima de 80% para o CRV em nanoemulsões produzidas por ultrassom e homogeneização em alta pressão, indicando compatibilidade com os valores encontrados neste trabalho.

Tabela 7. Resultado da taxa de recuperação obtida em triplicata para a nanoemulsão branca e nanoemulsão contendo 50mg de IBP e CRV no D1.

Amostra D1	Concentração teórica (mg mL ⁻¹)		Concentração experimental (mg mL ⁻¹)		Taxa de Recuperação (%)	
	IBP	CRV	IBP	CRV	IBP	CRV
Nano-Branca	-	30,00	-	21,86±0,71	-	72,86
Nano-100	10,00	30,00	9,48±0,46	26,57±1,56	94,85%	88,57%

Fonte: Elaborado pelo autor, 2025.

Referências

- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 32, 25 jul. 2017
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 56, 02 jun. 2003.
- DANTAS, A. G. B.; SOUZA, R. L.; ALMEIDA, A. R.; XAVIER JÚNIOR, F. H.; PITTA, M. G. R.; RÊGO, M. J. B. M.; OLIVEIRA, E. E. Development, Characterization, and Immunomodulatory Evaluation of Carvacrol-loaded Nanoemulsion. *Molecules*, v. 26, p. 3899, 2021. DOI: 10.3390/molecules26133899.
- GRAVÁN, P.; AGUILERA-GARRIDO, A.; MARCHAL, J. A.; NAVARRO-MARCHAL, S. A.; GALISTEO-GONZÁLEZ, F. Lipid-core nanoparticles: classification, preparation methods, routes of administration and recent advances in cancer treatment. *Advances in Colloid and Interface Science*, v. 314, p. 102871, 2023. DOI: 10.1016/j.cis.2023.102871.
- GUIDELINE, I. H. T. Validation of analytical procedures Q2 (R2). ICH: Geneva, Switzerland, v. 1, 2022.
- HOCA, M.; BECER, E.; VATANSEVER, H. S. Carvacrol é uma molécula potencial para o tratamento do diabetes. *Archives of Physiology and Biochemistry*, v. 130, n. 6, p. 823–830, 2023. DOI: 10.1080/13813455.2023.2288537.
- IMRAN, M.; ASLAM, M.; ALSAGABY, S. A.; SAEED, F.; AHMAD, I.; AFZAAL, M.; ARSHAD, M. U.; ABDELGAWAD, M. A.; EL-GHORAB, A. H.; KHAMES, A.; SHARIATI, M. A.; AHMAD, A.; HUSSAIN, M.; IMRAN, A.; ISLAM, S. Therapeutic application of carvacrol: A comprehensive review. *Food Science & Nutrition*, v. 10, n. 11, p. 3544–3561, 2022. DOI: 10.1002/fsn3.2994.
- INMETRO – Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. *DOQ-CGCRE-008: Orientação sobre validação de métodos analíticos*. 9. ed. Rio de Janeiro: INMETRO, 2025.
- ISMAIL, Y.; FRANKLIN S. C.; HAJA N. A.; THAMEEMUL A. L. H.; VIJAYA V. P. M. Stability indicating rp-hplc method for simultaneous determination of oxycodone and ibuprofen in bulk and its dosage forms. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, V. 12, n. 5, 2021.
- KELANI, K. M.; FAYEZ, Y. M.; ABDEL-RAOOF, A. M.; FEKRY, R. A.; HASSAN, S. A. Development of an eco-friendly HPLC method for the stability indicating assay of binary mixture of ibuprofen and phenylephrine. *BMC Chemistry*, v. 17, art. 141, 2023. DOI: 10.1186/s13065-023-01056-4.
- KHAN, I.; BHARDWAJ, M.; SHUKLA, S.; LEE, H.; OH, M.-W.; BAJPAI, V. K.; HUH, Y. S.; KANG, S. C. Carvacrol encapsulated nanocarrier/nanoemulsion abrogates angiogenesis by downregulating COX-2, VEGF and CD31 in vitro and in vivo in a lung

adenocarcinoma model. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 181, p. 612-622, 2019. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.06.016.

LIMONGI, R. S.; OPRETZKA, L. C. F.; MORAIS, M. C.; MELO, C. O.; OLIVEIRA, B. E. G.; SOUSA, D. P.; VILLARREAL, C. F.; OLIVEIRA, E. E. Nanoemulsion improves the anti-inflammatory effect of intraperitoneal and oral administration of carvacryl acetate. *Pharmaceutics*, v. 17, n. 1, p. 17, 2024. DOI: 10.3390/ph17010017.

MENDES, Luís Eduardo Soares Macedo. As consequências do uso prolongado de Ibp's: uma revisão de literatura. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) — Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba, 2025. 20 f.

MIBIELLI, R. B. I.; GERBER, T.; MAZZARINO, L.; VELEIRINHO, M. B.; YUNES, R. A.; MARASCHIN, M. Development of a Spectrophotometric Method for Quantification of Carvacrol in Nanoemulsions. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 31, n. 1, p. 116-120, 2021. DOI: 10.1007/s43450-021-00134-9.

PAHWA, R.; SHARMA, G.; CHHABRA, J.; HAIDER, T.; ANITHA, K.; MISHRA, N. Terapia de nanoemulsão: uma mudança de paradigma no tratamento do câncer de pulmão. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 101, p. 106227, 2024. DOI: 10.1016/j.jddst.2024.106227.

PREETI, S.; MALIK, R.; BHATIA, S.; AL HARRASI, A.; RANI, C.; SAHARAN, R.; KUMAR, S.; GEETA; SEHRAWAT, R. Nanoemulsion: An Emerging Novel Technology for Improving the Bioavailability of Drugs. *Scientifica*, v. 2023, p. 6640103, 2023. DOI: 10.1155/2023/6640103.

ROCHA, B.; de MORAIS, L. A.; VIANA, M. C.; CARNEIRO, G. Promising strategies for improving oral bioavailability of poor water-soluble drugs. *Expert Opinion on Drug Discovery*, v. 18, n. 6, p. 615–627, 2023. DOI: 10.1080/17460441.2023.2211801.

SIMBU, S.; ORCHARD, A.; VAN DE VENTER, M.; VAN VUUREN, S. Ibuprofen as an adjuvant to conventional antimicrobials and essential oil compounds against skin pathogens. *Journal of Applied Microbiology*, v. 135, n. 8, 2024. DOI: 10.1093/jambio/lxae186.

WANG, K.; ZHU, Y.; LIU, K.; ZHU, H.; OUYANG, M. Adverse events of biologic or small molecule therapies in clinical trials for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*, v. 10, n. 4, p. e25357, 2024. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e25357.

YOUNDEN, W. J.; STEINER, E. H. *Statistical Manual of the Association of Official Analytical Chemists*. Arlington: AOAC, 1975.

CAPÍTULO 23

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO POR CLAE PARA QUANTIFICAÇÃO SIMULTÂNEA DE NORFLOXACINO E DERIVADO TIOFÊNICO

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD BY HPLC FOR SIMULTANEOUS QUANTIFICATION OF NORFLOXACIN AND THIOPHENIC DERIVATIVE

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.23>

Submetido em: 12/02/2026

Revisado em: 18/02/2026

Publicado em: 20/02/2026

Aléxia Gonçalves Dias

Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Ciências da Saúde, João Pessoa-PB

<https://lattes.cnpq.br/1324463888871652>

Izabele de Souza Araújo

Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Ciências da Saúde, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/7095844080945373>

Luciana Ângela Soares Maia

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/1067705982505162>

Tâmara Thaiane Almeida Siqueira

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/5306142657029105>

Ricardo Eduardo Pereira Coutinho

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Ciências biológicas e sociais
aplicadas, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/8150923657801748>

Rodrigo Duarte Ribeiro

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Ciências biológicas e sociais
aplicadas, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/7200197042764162>

Janine Siqueira Nunes

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/4633720919821380>

Malu Maria Lucas dos Reis

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Química, Campina Grande-PB

<http://lattes.cnpq.br/697259943534875527>

Elquio Eleamen de Oliveira

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Ciências biológicas e sociais
aplicadas, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/9506411475317395>

Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Ciências biológicas e sociais
aplicadas, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/5994153651109853>

Resumo

Um método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi desenvolvido e validado para a quantificação simultânea do norfloxacinó e do derivado tiofênico 6CN-Etil (2-amino-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thiophene-3-carbonitrile), além de avaliar a seletividade e possíveis interações com os componentes de carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN). As análises foram conduzidas em sistema HPLC Shimadzu LC-20A Prominence, equipado com detector de arranjo de diodos, utilizando coluna C18, modo isocrático e fase móvel composta por acetonitrila/água acidificada (60:40, v/v). O volume de injeção foi de 10 µL, com monitoramento nos comprimentos de onda de 279 nm (norfloxacinó) e 221 nm (6CN-Etil). A validação, realizada conforme as diretrizes do ICH Q2(R1), demonstrou linearidade adequada para ambos os fármacos na faixa de 6 a 16 µg/mL ($R^2 = 0,9963$ para norfloxacinó; $R^2 = 0,9991$ para 6CN-Etil). O método mostrou-se seletivo, sem interferência dos componentes do CLN, além de preciso em análises inter e intra-analistas (Desvio padrão relativo <2%), apresentando exatidão superior a 98%. Também se manteve robusto frente a variações nos parâmetros predeterminados. Os limites de detecção e quantificação

foram, respectivamente, de 0,386 µg/mL e 1,172 µg/mL para o 6CN-Etil, e 0,483 µg/mL e 1,466 µg/mL para o norfloxacin. Por isso, o método desenvolvido se apresenta como sensível e seletivo para a quantificação simultânea de norfloxacin e 6CN-Etil, atendendo aos requisitos de validação estabelecidos pelo ICH Q2(R1).

Palavras-Chave: Validação analítica, cromatografia líquida de alta eficiência, norfloxacin, derivado tiofênico, carreadores lipídicos nanoestruturados.

Abstract

A high-performance liquid chromatography (HPLC) method was developed and validated for the simultaneous quantification of norfloxacin and the thiophene derivative 6CN -Ethyl (2-amino-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo(b)thiophene-3-carbonitrile), as well as evaluating selectivity and possible interactions with the components of nanostructured lipid carriers (NLC). The analyses were conducted using a Shimadzu LC-20A Prominence HPLC system equipped with PDA detector, using a C18 column, isocratic mode, and a mobile phase composed of acetonitrile/acidified water (60:40, v/v). The injection volume was 10 µL, with monitoring at wavelengths of 279 nm (norfloxacin) and 221 nm (6CN-Ethyl). Validation, performed according to ICH Q2(R1) guidelines, demonstrated adequate linearity for both drugs in the range of 6 to 16 µg/mL ($R^2 = 0.9963$ for norfloxacin; $R^2 = 0.9991$ for 6CN-Ethyl). The method proved to be selective, with no interference from CLN components, as well as accurate in inter- and intra-analyst analyses (relative standard deviation <2%), with an accuracy greater than 98%. It also remained robust in the face of variations in predetermined parameters. The detection and quantification limits were 0.386 µg/mL and 1.172 µg/mL for 6CN-Ethyl, and 0.483 µg/mL and 1.466 µg/mL for norfloxacin, respectively. Therefore, the developed method is sensitive and selective for the simultaneous quantification of norfloxacin and 6CN-Ethyl, meeting the validation requirements established by ICH Q2(R1).

Keywords: Analytical validation, high-performance liquid chromatography, norfloxacin, thiophenic derivative, nanostructured lipid carriers.

Introdução

O norfloxacin é um antibiótico de amplo espectro pertencente à classe das fluoroquinolonas, indicado no tratamento de infecções do trato urinário, gastrointestinal, pele, vias aéreas superiores e inferiores e sexualmente transmissíveis, seu mecanismo de ação inclui a inibição da síntese do ácido desoxirribonucleico bacteriano, além de apresentar uma propriedade bactericida. Contudo, seu uso está associado ao potencial desenvolvimento de multirresistência bacteriana, além do fármaco apresentar características indesejáveis como baixa biodisponibilidade e ser pouco solúvel em água (Bhatt; Chatterjee., 2022; Yakupova *et al.*, 2022).

Os derivados tiofênicos por sua vez, são um grupo de compostos heterocíclicos que tem atraído a atenção da comunidade científica, por suas diversas atividades farmacológicas como antiprotozoária, antifúngica, antiproliferativa, somado a isso, a sua capacidade de atuar como inibidor de bombas de efluxo (Da cruz *et al.*, 2020). Em um estudo recente publicado por nosso grupo de pesquisa, foi demonstrada a atividade moduladora da atividade antibiótica, através da inibição das proteínas de efluxo de e um grupo de derivados 2-amino tiofênicos. Dentre as moléculas que atuaram como inibidores putativos das bombas de efluxo, o 2-amino-6-etil-4,5,6,7-tetraidrobenzo[b]tiofeno-3-

carbonitrila (6CN-Etil) reestabeleceu a susceptibilidade ao norfloxacin e ciprofloxacino de cepas de multirresistentes de *Staphylococcus aureus* que superexpressam as bombas de efluxo NorA e MepA (Fernandes *et al.*, 2025). Apesar dos promissores resultados farmacológicos, os derivados tiofênicos são reconhecidos por baixa solubilidade aquosa, o que limita a sua biodisponibilidade (Duvauchelle *et al.*, 2022)

Os sistemas de entrega de fármacos surgem como uma das alternativas para o incremento da solubilidade aparente dos fármacos, apresentando ainda como vantagens adicionais a possibilidade de gerar formulações de baixa toxicidade, biodegradabilidade e biocompatibilidade (Fahmy *et al.*, 2020). Dentre esses sistemas, os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN), formados por uma mistura de lipídio sólido e líquido, oferecem vantagens como maior capacidade de encapsulação, flexibilidade, melhor eficiência de entrega e maior estabilidade (Akbari *et al.*, 2022).

A quantificação de fármacos em nanopartículas é comumente realizada através de análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), devido à sua alta sensibilidade e precisão, que permitem produzir métodos analíticos adequados e validados, além de ser amplamente utilizada para determinar o conteúdo e a liberação de fármacos em nanoformulações, sob diferentes condições e ao longo do tempo (Tekkeli; Kiziltas, 2017). A validação, por sua vez, consiste em um procedimento documentado que comprova que o método gera resultados confiáveis e reprodutíveis, devendo contemplar parâmetros como especificidade, linearidade, precisão, exatidão, sensibilidade e limite inferior de quantificação, limite de detecção, de acordo com sua aplicação (Bieniek *et al.*, 2011; ICH, 2005).

Diante desse contexto, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver e validar uma metodologia analítica capaz de quantificar simultaneamente o norfloxacin e o derivado tiofênico 6CN-Etil incorporados em um carreador lipídico nanoestruturado.

Metodologia

- Preparação dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo norfloxacin e 6CN-Etil

Os carreadores lipídicos nanoestruturados foram preparados pelo método de emulsão a quente seguido de sonicação, conforme descrito por Dias *et al.*, 2026.

- **Validação do método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)**

A validação do método desenvolvido de CLAE foi de acordo com as diretrizes Q2 (R1) da Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH).

- **Desenvolvimento e otimização do método analítico**

O método cromatográfico foi desenvolvido por meio da avaliação sistemática de diferentes condições cromatográficas, com o objetivo de obter adequada separação, simetria de pico e reprodutibilidade para o norfloxacino e o derivado tiofênico 6CN-Etil. Durante a etapa de desenvolvimento do método, foram testadas diferentes proporções da fase móvel, variando-se a proporção de acetonitrila (ACN) e água acidificada, incluindo as razões 80:20, 85:15, 86:14 e 60:40 (v/v). A água foi acidificada com ácido fórmico para ajuste do pH da fase móvel, sendo avaliadas condições de pH em torno de 2,5 a 3,0, com o objetivo de melhorar a forma do pico e a retenção dos analitos.

Além disso, foram avaliadas diferentes vazões de fluxo, variando entre 1,0; 1,5; 1,6; 1,8 e 2,0 mL/min, bem como diferentes temperaturas da coluna, incluindo 30, 40 e 45 °C. O tempo total de corrida também foi ajustado durante o desenvolvimento, com valores variando entre 5 e 10 minutos, de modo a garantir a eluição completa dos analitos sem comprometimento da eficiência cromatográfica.

- **Condições cromatográficas otimizadas**

As análises cromatográficas foram conduzidas em modo isocrático, com fase móvel composta por acetonitrila (ACN) e água acidificada, a um fluxo de 1,8 mL/min. Utilizou-se injeção de 10 µL, detecção em 278 nm (norfloxacino) e 221 nm (6CN-Etil), tempo de corrida de 7 min e temperatura do forno de 40 °C (Tabela 1). Os seguintes parâmetros foram utilizados na validação: fator de retenção (k') ≥ 2 , número de pratos teóricos (NTP) ≥ 1500 , fator de cauda $\leq 2,0$ e desvio padrão relativo (DPR%) $\leq 2\%$. O método analítico foi realizado em um HPLC Shimadzu LC-20A Prominence, equipado com detector de arranjos de diodos PDA e coluna de sílica ligada Shim-pack GIST C18 (5 µm, 250 mm $\times$ 4,6 mm). Os dados foram processados pelo software *LabSolutions*, e a adequação do sistema foi verificada previamente. Para a adequação do sistema, uma amostra com concentração definida foi utilizada, submetida a injeções repetidas. Nessas

análises, foram avaliados os parâmetros de área do pico, tempo de retenção e número de pratos teóricos.

Tabela 1: Condições cromatográficas.

Fase Móvel	Volume de injeção	Fluxo	Comprimento de onda	Fator caudal	Pratos teóricos	Temperatura da coluna	Tempo de corrida
ACN:H ₂ O 60:40	10 µl	1,8 mL/min	278 nm/ 221 nm	Menor que 2	Inferior a 1500	40 °C	7 min

Fonte: Autor, 2024

• **Preparação da fase móvel**

A solução de 999 mL de água pura tipo II 1 mL de ácido fórmico foi preparado previamente em uma proveta de 1L e pH ajustado para 3,0, posteriormente a solução foi filtrada e armazenada em **frasco de vidro borossilicato com tampa rosqueável**. Foram pesados em uma balança analítica, exatamente 25 mg dos fármacos (6CN-Etil e norfloxacino) e diluídos em ACN 100% ou na mistura ACN:água acidificada (60:40) em balão volumétrico de 25 mL, obtendo-se soluções a 1 mg/mL. As soluções foram submetidas a banho de ultrassom por 5 minutos, filtradas em filtro de 0,22 µm e utilizadas no preparo das soluções da curva de calibração.

• **Linearidade**

A linearidade foi determinada a partir de uma curva analítica composta por sete concentrações: 6, 8, 10, 12, 14 e 16 µg/mL, analisadas em triplicata. Os dados foram submetidos à regressão linear simples, considerando as concentrações no eixo x e as áreas dos picos no eixo y. O coeficiente de determinação (R^2) deve ser superior a 0,990, com nível de significância de 5%, e DPR% máximo de 2%.

• **Precisão**

A precisão foi avaliada por meio da estimativa numérica da área do pico e do DPR, também denominado coeficiente de variação (CV%), a partir de múltiplas repetições da mesma amostra em diferentes preparações e por dois analistas em dias de análise distintos. Para a análise, foram calculados os valores de precisão (repetibilidade) utilizando as triplicatas da linearidade nos pontos de baixa (8 µg/mL), média (10 µg/mL) e alta concentração (14 µg/mL) da curva. O experimento foi desenvolvido em três níveis de precisão: A repetibilidade (precisão intra-corrida) foi avaliada a partir de leituras em

triplicata nas concentrações estabelecidas por dois analistas, já a precisão intermediária (inter-corrida) foi verificada considerando análises realizadas por dois analistas em dias diferentes. Os resultados foram expressos em DPR %.

• **Seletividade**

Para o estudo da seletividade foram preparados os carreadores lipídicos nanoestruturados sem os fármacos norfloxacino e 6CN-Etil pelo método de emulsão a quente seguido por sonicação, as amostras em microtubos foram submetidas à centrifugação em 20.000 rpm ao decorrer de 20 minutos, posteriormente foi coletado 500 µL do sobrenadante e diluído em 5 mL de ACN e filtrado. A solução resultante foi analisada por CLAE. Foram preparadas três soluções padrão dos fármacos 6CN-Etil e norfloxacino, cada uma na concentração de 100 µg/mL. Em balões volumétricos de 5 mL, adicionaram-se 500 µL do sobrenadante e 500 µL de cada solução padrão. As leituras foram realizadas sob as condições previamente estabelecidas.

• **Exatidão**

A exatidão do método foi avaliada utilizando os pontos da curva de linearidade correspondentes às concentrações baixa (8 µg/mL), média (10 µg/mL) e alta (14 µg/mL) concentração. Os cálculos de exatidão foram realizados considerando como critério de aceitação um desvio padrão relativo de até 2%.

• **Robustez**

As análises de robustez foram conduzidas em corridas únicas (*single run*), considerando variações nos parâmetros previamente selecionados após o desenvolvimento do método (Tabela 2).

Tabela 1: Parâmetros selecionados para a robustez.

<i>Run</i>	Vol. Amostra	Temperatura	Fluxo de fase móvel	Proporção fase móvel
1	10 µg/mL	40 °C	1,8	60:40
2	10 µg/mL	40 °C	1,9	60:40
3	10 µg/mL	40 °C	2,0	60:40
4	10 µg/mL	38 °C	1,8	60:40
5	10 µg/mL	40 °C	1,8	60:40
6	10 µg/mL	42 °C	1,8	60:40
7	10 µg/mL	40 °C	1,8	60:40
8	10 µg/mL	40 °C	1,8	65:35
9	10 µg/mL	40 °C	1,8	55:25

Fonte: Autor, 2024.

- **Limites inferiores de detecção e de quantificação**

Os limites de detecção (LOD) e de quantificação (LOQ) foram calculados através da determinação da relação sinal-ruído

Limite de Detecção:

- Determinado a partir da comparação entre os sinais obtidos em amostras com baixas concentrações conhecidas dos analitos e aqueles provenientes de amostras em branco (carreadores sem fármacos).
- Corresponde à menor concentração capaz de indicar a presença do analito de forma confiável, ainda que não seja quantificada com precisão.
- Considera-se adequada, para essa estimativa, uma relação sinal/ruído próxima de 3 ou 2:1.

$$LD = \frac{3,3 \cdot \sigma}{IC}$$

IC é a inclinação da curva de calibração, σ é o desvio padrão

- **Limite de Quantificação**

- Análise em branco, a amostra que não contém o analito de interesse, utilizando as mesmas condições cromatográficas que serão usadas para as amostras no teste de seletividade;
- Obtenção do Ruído de Fundo:
- A partir dessa análise, foi identificada a região do cromatograma correspondente ao ruído de fundo.
- Nessa região, foram medidos os valores de sinal referentes ao ruído.

$$LQ = \frac{\sigma \cdot 10}{IC}$$

Resultados e Discussões

Desenvolvimento e otimização do método analítico

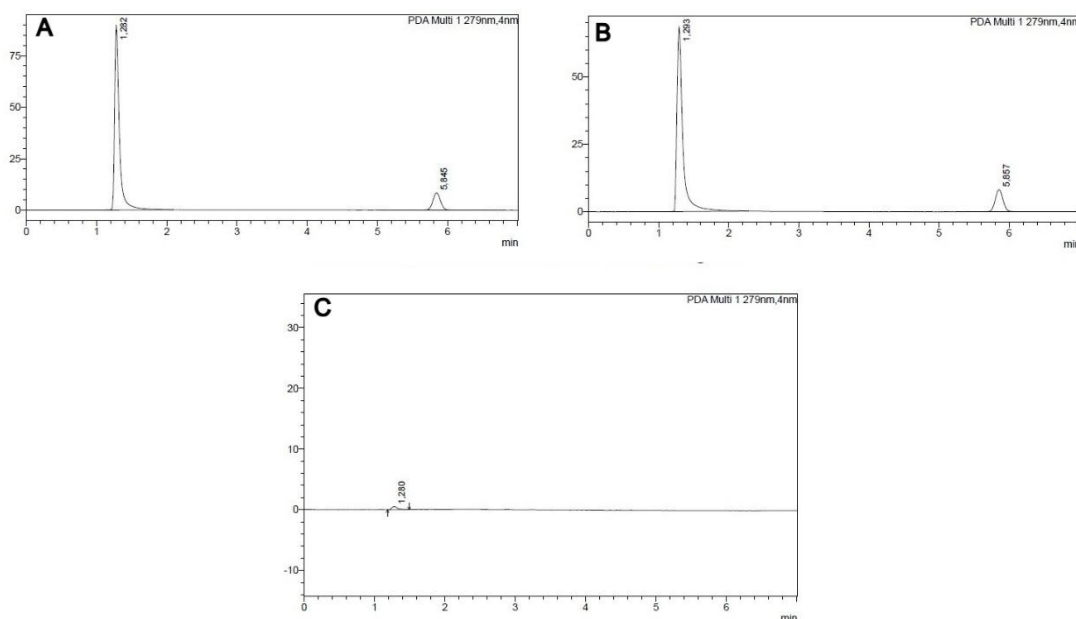
Para desenvolvimento e otimização do método analítico foram avaliadas várias combinações da composição e fluxo da fase móvel e sistema de detecção, além disso, foram testadas diferentes proporções da fase móvel variando a mistura de água

acidificada: ACN no modo isocrático. Também foram otimizados parâmetros como tempo de retenção, fluxo, assegurando maior precisão e eficiência na quantificação simultânea do norfloxacinó e do 6CN-Etil. A fase móvel teve sua proporção determinada em 60:40 (ACN: água acidificada), com tempos de retenção de 1,4 minutos para o norfloxacinó e 5,9 minutos para o 6CN-Etil, somando uma análise total de 7 minutos e a temperatura da coluna fixada em 40 °C.

Seletividade

A análise do cromatograma do sobrenadante do carreador lipídico nanoestruturado sem fármaco (CLN-branco) revelou ausência de sinais correspondentes nos comprimentos de onda (λ) de 221 nm (6CN-Etil) e 279 nm (Norfloxacinó), confirmando que os componentes presentes no CLN-branco não interferem na detecção dos sinais correspondentes aos fármacos. Ao adicionarmos 10 $\mu\text{g/mL}$ da solução padrão do norfloxacinó e do 6CN-Etil ao sobrenadante do CLN-branco (10 $\mu\text{g/mL}$), os valores dos tempos de retenção para os dois fármacos se mantiveram semelhantes aos tempos previamente estabelecidos, 1,3 minutos para o norfloxacinó e 5,9 minutos para o 6CN-Etil, fator caudal foram de 1,963 e 1,052 e pratos teóricos de 1111 e 11801 para o 6CN-Etil e norfloxacinó, respectivamente (Figura 1).

Figura 1: Análise da seletividade do método cromatográfico por CLAE.



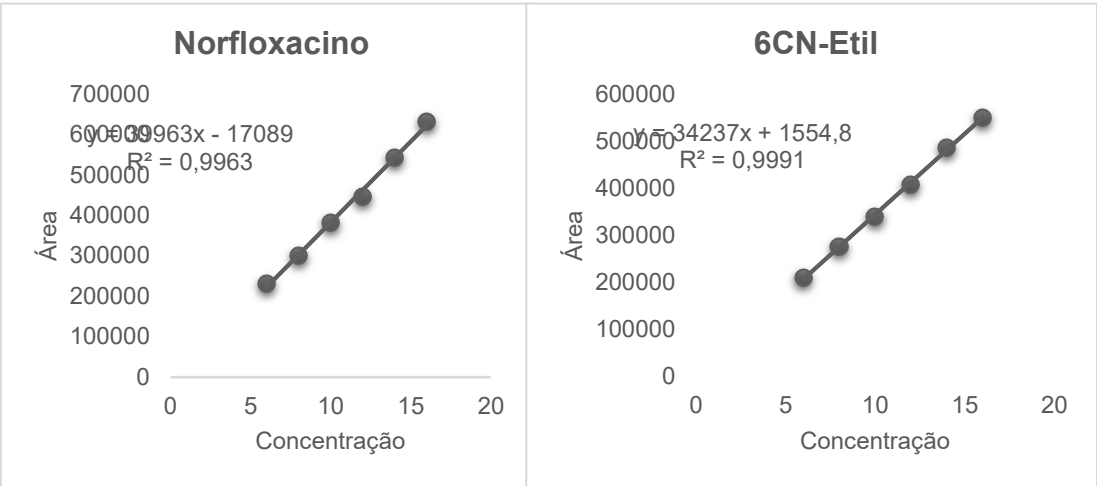
(A) Cromatograma da solução padrão do norfloxacinó e 6CN-Etil; (B) Cromatograma da mistura do norfloxacinó, 6CN-Etil adicionados ao sobrenadante do carreador lipídico nanoestruturado sem os fármacos- NLC-Branco; (C) Cromatograma do sobrenadante do NLC-Branco.

A seletividade de um método analítico corresponde à habilidade de quantificar com exatidão um composto específico, mesmo com a presença de impurezas, produtos de degradação ou outros constituintes da matriz, garantindo que o pico observado no tempo de retenção característico do analito seja atribuído unicamente a ele, sem sobreposição de sinais provenientes de diferentes componentes (Subramaniam *et al.*, 2022). Por isso, o método desenvolvido para a quantificação simultânea do norfloxacino e do 6CN-Etil na CLN demonstrou-se seletivo, atendendo aos requisitos estabelecidos pelo ICH, visto que possibilitou a detecção dos fármacos mesmo na presença dos constituintes do CLN-branco, sem apresentar interferências, além de assegurar a identificação nos tempos de retenção pré-determinados.

Linearidade

A linearidade foi avaliada para quantificar o 6CN-Etil e norfloxacino baseada nas diretrizes do ICH Q2(R1). A análise de regressão linear foi realizada relacionando a **área do pico cromatográfico** com a **concentração** das amostras. A equação de regressão linear foi de $y = 40614x - 19506$ para o norfloxacino e $y = 34093x + 4528,8$ para o 6CN-Etil, de acordo com as diretrizes do ICH, isso demonstra uma forte correlação entre a área e a concentração, além disso um coeficiente de determinação (R^2) aproximado de 0,9999 indica que 99,99% de variações nas áreas podem ser atribuídas à concentração, evidenciando uma forte correlação linear entre a concentração e a resposta para o norfloxacino e o 6CN-Etil (Figura 2). O erro padrão expressa a variação média dos pontos experimentais em relação ao ajuste da regressão, quando os valores desse parâmetro são reduzidos, quando comparados às áreas registradas, indicam que as observações estão bem representadas pelo modelo linear proposto (tabela 2) (Chen;Chen, 2022).

Figura 2: Curvas de calibração da norfloxacinó e do 6CN-Etil



Fonte: Autor, 2024

Tabela 2: Coeficientes de regressão linear do norfloxacinó e 6CN-Etil.

Estatística de regressão	Norfloxacinó	6CN-Etil
R múltiplo	0,99951	0,999233
R-Quadrado	0,999019	0,998466
R-quadrado ajustado	0,998774	0,998083
Erro padrão	4468,217	6658,892
Observações	6	6

Fonte: Autor, 2024.

Na tabela 3 foi representada a relação entre DPR% das áreas observadas e as respectivas concentrações (µg/mL). O DPR% é calculado a partir das áreas dos picos e conforme as diretrizes do ICH, os valores devem se manter abaixo de 2% para garantir a precisão das diluições. Nas análises realizadas para norfloxacinó e 6CN-etil, os valores permaneceram dentro desse critério, evidenciando a reprodutibilidade dos resultados e a confiabilidade do método.

Tabela 3: DPR% das concentrações da linearidade do norfloxacino e 6CN-Etil.

Linearidade Norfloxacino				Linearidade 6CN-Etil				
Concentrações (µg/mL)	Média da área	Desvio padrão	DPR%	Concentração real (µg/mL)	Média da área	Desvio padrão	DPR%	Concentração real (µg/mL)
6	227835,6	1225,02	0,537 68	6,09006	2116 47	1717, 75	0,811 61	6,07509
8	305742,6	2646,71	0,865 67	8,00829	2788 85	4179, 4	1,498 61	8,04728
10	387295	3560,87	0,919 42	10,0163	3402 65	2679, 74	0,787 54	9,84767
12	456392	446,68	0,097 87	11,7176	4093 07	488,2 58	0,119 29	11,8728
14	550427,3	1103,16	0,200 42	14,0329	4868 09	2538, 81	0,521 52	14,146
16	635803	2385,6	0,375 21	16,1351	5503 83	538,2 1	0,097 79	16,0107

Fonte: Autor, 2024.

A análise estatística dos coeficientes do modelo de regressão linear foi realizada para os fármacos norfloxacino e 6CN-Etil, no qual os valores do intercepto foram respectivamente -19505,9 (não significativo, $p= 0,1004$) e 4528,764 (não significativo, $p= 0,5024$). Já os coeficientes angulares (inclinações) apresentaram elevada significância estatística, tanto para o norfloxacino ($p= 8,83 \times 10^{-7}$) quanto para o 6CN-Etil ($p= 3,61 \times 10^{-7}$). Esses resultados evidenciam a correlação entre a concentração das moléculas e a resposta obtida, confirmando que o modelo de regressão linear é adequado para representar essa relação de forma consistente (Tabela 4).

Tabela 4: Análise estatística dos coeficientes do modelo de regressão Linear-IC-95% do norfloxacino e 6CN-Etil.

Norfloxacino							
Parâmetros	Coefficientes	Erro padrão	Stat t	valor- <i>p</i>	Inferiores 95%	Superiores 95%	Inferior 95,0%
Interseção	-19505,9	9167,14	-2,12781	0,100455	-44958	5946,133	-44958
Variável X	40614,11	795,8898	51,02981	8,83 ⁻⁰⁷	38404,37	42823,85	38404,37
6CN-Etil							
Interseção	4528,764	6151,289	0,736230	0,502434	-12550	21607,48	-12550
Variável X	34092,77	534,0541	63,83767	3,61 ⁻⁰⁷	32610	35575,54	32610

Fonte: Autor, 2024.

Além disso, para avaliação da significância das curvas de calibração dos fármacos foi realizada a análise de variância (ANOVA) (tabela 5), onde demonstrou que ambas as curvas de calibração são significativas estatisticamente, a estatística de F do norfloxacino foi de 2604,042 ($p = 8,83^{-07}$), já a do 6CN-Etil o valor de F foi 4075,249 ($p = 3,61^{-07}$). Dessa forma, os resultados obtidos evidenciam a elevada significância do modelo,

comprovando a linearidade do método e sua aplicabilidade na quantificação simultânea de norfloxacino e 6CN-etil.

Tabela 5: Teste F- ANOVA do norfloxacino e 6CN-Etil.

Norfloxacino					
	<i>Gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	1	1,15 ⁺¹¹	1,15 ⁺¹¹	2604,042	8,83 ⁻⁰⁷
Resíduo	4	1,77 ⁺⁰⁸	44340841		
Total	5	1,16 ⁺¹¹			
6CN-Etil					
	<i>Gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	1	8,14 ⁺¹⁰	81362194458	4075,249	3,61 ⁻⁰⁷
Resíduo	4	79859855	19964963,87		
Total	5	8,14 ⁺¹⁰			

Fonte: Autor, 2024.

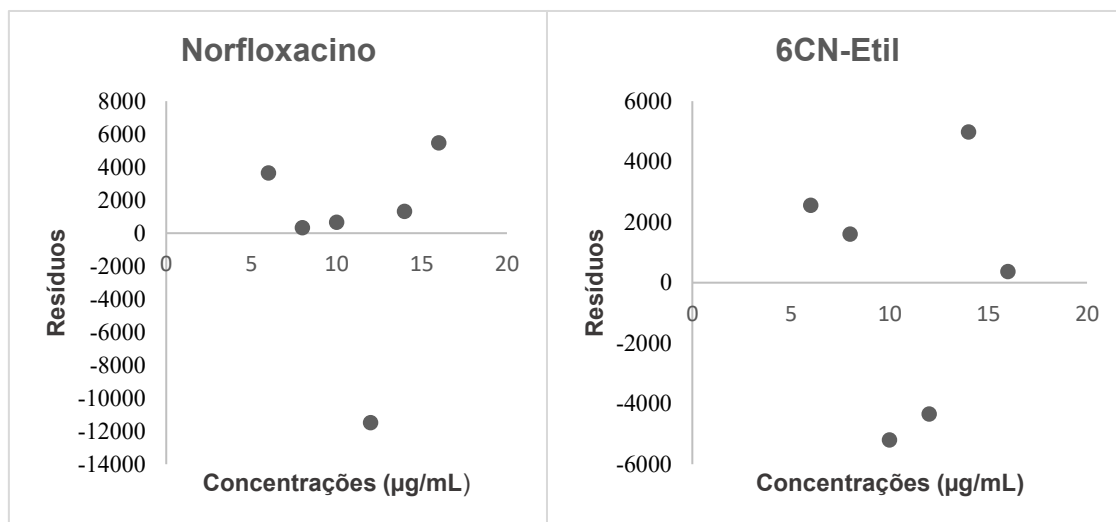
A análise dos resíduos revelou uma variação de -11.471,4 a 335,71 para o norfloxacino e de -5.191,23 a 4.981,69 para o 6CN-Etil (Tabela 6). As amplitudes dessas variações foram relativamente baixas, quando comparados aos valores previstos, além disso, a distribuição aleatória dos resíduos em torno do zero nas duas análises confirma a adequação do modelo linear e indica homoscedasticidade (Figura 3). Por isso, os resíduos apresentam comportamento compatível com a normalidade, atendendo a um dos critérios da regressão linear estabelecidos pelas diretrizes da ICH.

Tabela 6: Análise de resíduos e resíduos padronizados do norfloxacino e 6N-Etil.

Norfloxacino			
<i>Observação</i>	<i>Y previsto</i>	<i>Resíduos</i>	<i>Resíduos padrão</i>
1	224178,7	3656,937	0,614003
2	305406,9	335,7175	0,056367
3	386635,2	659,8317	0,110786
4	467863,4	-11471,4	-1,92606
5	549091,6	1335,727	0,22427
6	630319,8	5483,175	0,92063
6CN-Etil			
1	209085,4	2561,357	0,64090
2	277270,9	1613,814	0,40380
3	345456,5	-5191,23	-1,29894
4	413642	-4335,02	-1,08470
5	481827,6	4981,686	1,24651
6	550013,1	369,3929	0,09242

Fonte: Autor, 2024.

Figura 3: Análise da distribuição normal dos resíduos para a concentração resposta do norfloxacino e 6CN-Etil.



Fonte: Autor, 2024.

Dessa forma, os resultados demonstram que o modelo de regressão para o norfloxacino e o 6CN-Etil apresentou linearidade, com valores de R^2 próximos a 0,999 nas faixas de concentração entre 6 e 16 µg/mL. De acordo com a literatura, valores de R^2 mais próximos de 1,0 refletem menor dispersão dos pontos experimentais e menor incerteza associada aos coeficientes de regressão, assim, os achados confirmam a linearidade e a robustez do método analítico desenvolvido, validando sua aplicabilidade para a quantificação simultânea das moléculas de maneira confiável e reprodutível (Silva, 2019; Vitnor; Khandre, 2022).

Limite de detecção e quantificação

Os valores LOD e LOQ obtidos foram de 0,386 µg/mL e 1,172 µg/mL para o 6CN-Etil e de 0,483 µg/mL e 1,466 µg/mL para o norfloxacino, esses parâmetros foram determinados a partir do desvio padrão do intercepto e da inclinação da curva de calibração. Conforme descrito na literatura, valores reduzidos de LOD e LOQ demonstram a capacidade do método em detectar e quantificar concentrações mínimas dos analitos com precisão e confiabilidade (Guiard; Gotti, 2024).

Precisão

Para avaliar a proximidade entre os resultados das amostras preparadas de acordo com o método analítico desenvolvido a ser validado baseado nas diretrizes do ICH, foi

realizada a precisão. Para repetibilidade (intra-dia) do norfloxacino e do 6CN-Etil (tabela 7) três níveis foram escolhidos: ponto baixo (8 µg/mL), médio (10 µg/mL) e alto (14 µg/mL), realizado em triplicata preparadas a partir de soluções mãe independentes. Conforme apresentado na Tabela 7, os valores do DPR% tanto para o norfloxacino quanto para o 6CN-etil foram abaixo de 2%.

Tabela 7: Repetibilidade (intra-dia) Norfloxacino e 6CN-Etil.

Repetibilidade Norfloxacino				
Concentrações (µg/mL)	Média da área	Desvio padrão	DPR%	Concentração real (µg/mL)
8	310223,666	5585,005	1,80031	8,11862
10	392743,333	336,335	0,08563	10,15042
14	546799	5727,714	1,04749	13,94359
Repetibilidade 6CN-Etil				
8	269778,33	4676,469	1,73344	7,78017
10	332598	469,625	0,14119	9,62277
14	469216,5	4414,467	0,94081	13,63000

Fonte: Autor, 2024

A precisão intermediária foi realizada em condições variáveis, conduzida por um analista e em dia de análise distinto de análise, utilizando os mesmos três nível de diluições escolhidos para a repetibilidade, em triplicata com soluções mães independentes, seguindo as condições previamente estabelecidas. Os resultados obtidos demonstram que tanto a repetibilidade intra-dia quanto a precisão intermediária apresentaram valores de DPR% inferiores a 2% para o norfloxacino e o 6CN-Etil (Tabela 8), confirmando a alta precisão do método, mesmo em análises realizadas em dias e por analistas diferentes, em conformidade com as recomendações do ICH (Rocha *et al.*, 2022).

Tabela 8: Precisão intermediária Norfloxacino e 6CN-Etil.

Precisão intermediária Norfloxacino				
Concentrações (µg/mL)	Média da área	Desvio padrão	DPR%	Concentração real (µg/mL)
8	310067,333	4085,190	1,31751	8,11477
10	395876,666	1528,278	0,38604	10,22757
14	522965	2725,189	0,52110	13,35674
Precisão intermediária 6CN-Etil				
8	273841	268,631	0,09809	7,22280
10	383913,333	4745,982	1,23621	9,93301
14	576431,5	3905,350	0,67750	14,67320

Fonte: Autor, 2024

Exatidão

A exatidão tem como finalidade determinar o grau de concordância entre os resultados obtidos pelo método em validação e um valor de referência considerado verdadeiro (Galvão, 2019). Para essa avaliação foram escolhidas três concentrações: 8 µg/mL, 10 µg/mL e 14 µg/mL. Conforme mostrado na Tabela 9, as taxas de recuperação para o norfloxacino e o 6CN-Etil foram próximas de 100%, enquanto os valores de DPR% permaneceram abaixo de 2%. Esses resultados, estão em conformidade com as recomendações do ICH, demonstrando que o método apresenta exatidão adequada, assegurando a confiabilidade dos dados e a consistência da recuperação obtida.

Tabela 9: Exatidão Norfloxacino e 6CN-Etil.

Exatidão Norfloxacino					
Concentrações (µg/mL)	Média da área	Desvio padrão	DPR%	Concentração real (µg/mL)	Exatidão %
8	298959	2255,18358	0,75434	7,84126	98,01577
10	378811	4195,45504	1,10753	9,80738	98,07381
14	537978,333	2869,55089	0,53339	13,72640	98,04577
Exatidão 6CN-Etil					
8	276328	5204,77271	1,88354	7,97228	99,65359
10	340896,333	2797,97254	0,82076	9,86617	98,66176
14	477441	8795,37145	1,84219	13,87124	99,08029

Fonte: Autor, 2024.

Robustez

A capacidade de um método analítico permanecer inalterado quando submetido a pequenas alterações nos parâmetros predeterminados é chamado de robustez (Galvão, 2019). Para isso, foram alterados os parâmetros de fluxo da fase móvel, temperatura da coluna e proporção da fase móvel de água acidificada: ACN, os resultados obtidos encontram-se na Tabela 10, referente ao norfloxacinó e ao 6CN-Etil, analisados na concentração intermediária de 10 µg/mL, além disso, estão descritos parâmetros como tempo de retenção, área do pico, recuperação (%), concentração obtida, número de pratos teóricos e fator de cauda, os quais são fundamentais para a análise da robustez do método proposto.

Tabela 10: Robustez Norfloxacinó e 6CN-Etil.

Robustez Norfloxacinó						
Parâmetros variados	Tempo Retenção	Área	Concentração real (µg/mL)	Taxa de Recuperação %	Fator caudal	Pratos teóricos
FLUXO 1, 8	1,281	405398	10,46200	104,62008	1,789	1721
FLUXO 1,6	1,442	424736	10,93814	109,38149	1,863	1763
FLUXO 2,0	1,16	337246	8,78396	87,83966	1,748	1621
40C	1,287	389772	10,07726	100,77264	1,88	1695
38C	1,288	386209	9,98953	99,89535	1,749	1741
42C	1,283	361110	9,37154	93,71546	1,874	1608
60:40 ACN: Água acidificada	1,285	393712	10,17427	101,74274	1,869	1795
62:38 ACN: Água acidificada	1,282	373230	9,66996	96,69966	1,882	1728
58:42ACN: Água acidificada	1,292	378730	9,80538	98,05387	1,727	1745
Robustez 6CN-Etil						
FLUXO 1, 8	5,886	344733	9,97871	99,78711	1,053	1173 3
FLUXO 1,6	5,905	399464	11,58405	115,84055	1,059	1251 1
FLUXO 2,0	6,61	341235	9,87610	98,76109	1,051	1075 1
40C	5,343	389188	11,28264	112,82644	1,057	1153 4
38C	5,895	351847	10,18737	101,87375	1,052	1158 4
42C	6,047	384370	11,14132	111,41325	1,057	1143 6
60:40 ACN: Água acidificada	5,782	371250	10,75649	107,56495	1,055	1156 4
62:38 ACN: Água acidificada	5,913	373602	10,82548	108,25483	1,064	1081 3

58:42ACN:	Água	5,338	364253	10,55126	105,51262	1,043	1232
acidificada							6

Fonte: Autor, 2024.

Os resultados da análise do 6CN-Etil revelaram taxas de recuperação entre 98% e 115%, com tempo de retenção variando de 5,33 a 6,61 minutos, intervalos próximos ao valor de referência previamente estabelecido, reforçando a confiabilidade do procedimento, porém exigindo cautela nas possíveis alterações sofridas nestes parâmetros. Esses resultados estão de acordo com as recomendações do ICH, confirmando a robustez do método. De forma semelhante o método se mostrou adequado para a quantificação do norfloxacino, com o tempo de retenção oscilando entre 1,16 e 1,44 minutos, igualmente próximo aos valores de referência reportados, enquanto a taxa de recuperação permaneceu entre 87% e 109%.

Somado a isso, os valores do fator de cauda se mantiveram próximos a 1 para ambos os compostos, indicando boa simetria dos picos cromatográficos. A análise dos pratos teóricos também não apresentou grandes variações. Dessa forma, a consistência dos resultados observados para o norfloxacino e para o 6CN-Etil confirma a confiabilidade do método frente a pequenas variações operacionais, assegurando sua aplicabilidade em investigações futuras, mesmo exigindo cautela na variação dos parâmetros pré-determinados.

Considerações Finais

O método cromatográfico desenvolvido e validado para a quantificação simultânea do norfloxacino e do derivado tiofênico 6CN-Etil em CLN demonstrou desempenho satisfatório em todos os parâmetros avaliados, atendendo às recomendações do ICH Q2(R1), o método demonstrou linearidade, seletividade, precisão, exatidão e robustez adequadas, além de limites de detecção e quantificação compatíveis com análises de alta sensibilidade. Além disso, a ausência de interferência dos componentes dos carreadores lipídicos nanoestruturados confirma a aplicabilidade do método em matrizes complexas, o que o torna viável para estudos de encapsulação, liberação e estabilidade de fármacos. Assim, o método desenvolvido se mostra útil para o monitoramento simultâneo do norfloxacino e do 6CN-Etil, assegurando reprodutibilidade e confiabilidade dos resultados, além de permitir investigações futuras voltadas à nanotecnologia aplicada ao combate à resistência antimicrobiana.

Referências

- AKBARI, J.; SAEEDI, M.; AHMADI, F.; HASHEMI, S. M. H.; BABAEI, A.; YADDOLLAHI, S.; ROSTAMKALAEI, S. S.; ASARE, K.; NOKHODCHI, A. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: a review of the methods of manufacture and routes of administration. *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 27, n. 5, p. 525–544, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10837450.2022.2084554>.
- BHATT, S.; CHATTERJEE, S. Fluoroquinolone antibiotics: Occurrence, mode of action, resistance, environmental detection, and remediation – A comprehensive review. *Environmental Pollution*, v. 315, p. 120440, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120440>.
- BIENIEK, D. D.; BESSEGATO, T. C.; SANSONE, P. E. S.; DALLA COSTA, T.; GUTERRES, S. S.; CONRADO, D. J.; HAAS, S. E. Validação de metodologia analítica por cromatografia líquida de alta eficiência para doseamento de clozapina em nanopartículas poliméricas. *Perspectiva*, Erechim, v. 35, n. 129, p. 17–26, mar. 2011.
- CHEN, H.-Y.; CHEN, C. Evaluation of Calibration Equations by Using Regression Analysis: An Example of Chemical Analysis. *Sensors*, v. 22, p. 447, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/s22020447>.
- CRUZ, R. M. D. da; ZELLI, R.; BENSHAIN, S.; CRUZ, R. M. D. da; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; DÉCOUT, J. L.; MINGEOT-LECLERCQ, M. P.; MENDONÇA-JUNIOR, F. J. B. Synthesis and Evaluation of 2-Aminothiophene Derivatives as *Staphylococcus aureus* Efflux Pump Inhibitors. *ChemMedChem*, v. 15, p. 716–725, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073756>.
- DIAS, A. G.; ARAÚJO, I. S.; ARAÚJO, R. S. A.; REIS, M. M. L.; TINTINO, C. D. M. O.; TINTINO, S. R.; ARAÚJO, G. A.; FERNANDES, P. A. S.; COUTINHO, H. D. M.; OLIVEIRA, E. E.; MENDONÇA-JUNIOR, F. J. B. Nanostructured lipid carriers containing norfloxacin and 2-aminothiophene derivative reduces fluoroquinolone resistance in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* strains by efflux pump inhibition. *Pharmaceutics*, v. 18, n. 2, p. 183, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18020183>.
- DUVAUCHELLE, V.; MEFFRE, P.; BENFODDA, Z. Green methodologies for the synthesis of 2-aminothiophene. *Environmental Chemistry Letters*, v. 21, p. 597–621, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10311-022-01482-1>.
- FAHMY, U. A.; AHMED, O. A. A.; BADR-ELDIN, S. M.; ALDAWSAR, H. M.; OKBAZGHI, S. Z.; AWAN, Z. A.; BAKHREBAH, M. A.; ALOMARY, M. N.; ABDULAAL, W. H.; MEDINA, C.; ALHAKAMY, N. A. Optimized nanostructured lipid carriers integrated into *in situ* nasal gel for enhancing brain delivery of flibanserin. *International Journal of Nanomedicine*, v. 15, p. 5253–5264, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386805/>.
- FERNANDES, P. A. D. S.; ARAÚJO, R. S. A. D.; ALENCAR, G. G.; GONÇALVES, S. A.; ARAÚJO, G. A. D.; RODRIGUES, E. Y. D. S.; ALVES, D. S.; ALMEIDA, R. S. D.; OLIVEIRA-TINTINO, C. D. D. M.; SIDRÔNIO, M. G. S.; et al. 2-Aminothiophene

derivatives reduce resistance to fluoroquinolones in *Staphylococcus aureus* strains which overexpress NorA and MepA efflux pumps. **Biochimie**, v. 239, p. 191–206, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2025.191206>.

GALVÃO, J. G. Desenvolvimento de carreadores lipídicos nanoestruturados para o encapsulamento de carvacrol: uma formulação promissora para o tratamento de leishmanioses. 2019. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2019. Disponível em: <https://ri.ufs.br/handle/riufs/12504>.

GUIARD, B. P.; GOTTI, G. The High-Precision Liquid Chromatography with Electrochemical Detection (HPLC-ECD) for Monoamines Neurotransmitters and Their Metabolites: A Review. **Molecules**, v. 29, p. 1–15, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29020496>.

ICH – INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Geneva: ICH, 2005. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1_Guideline.pdf.

ROCHA, B. de A.; VIANA, M. C.; SILVEIRA, J. V. W. da; CARNEIRO, G. Low-cost method for quantification of salicylic acid loaded in lipid nanoparticles containing copaiba oil. **Research, Society and Development**, v. 11, p. e274111133419, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i11.33419>.

SILVA, T. M. L. Desenvolvimento e validação de metodologia por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para pesquisa de enrofloxacin e ciprofloxacina em dejetos de poedeiras. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/>.

SUBRAMANIAM, B.; SIDDIK, Z. H.; NAGOOR, N. H. Development and validation of a reversed-phase HPLC method for quantification of 1'-acetoxychavicol acetate content in a nanostructured lipid carrier formulation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, p. 1–13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e20627>.

TEKKELI, S. E. K.; KIZILTAS, M. V. Current HPLC Methods for Assay of Nano Drug Delivery Systems. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 13, p. 1588–1594, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1568026616666161222112305>.

VITNOR, A.; KHANDRE, R. A review on high performance liquid chromatography. **International Journal of Scientific Development and Research**, v. 7, p. 2455–2631, 2022. Disponível em: <https://www.ijedr.org/papers/IJSDR2212086.pdf>.

YAKUPOVA, L. R.; KOPNOVA, T. Y.; SKUREDINA, A. A.; KUDRYASHOVA, E. V. Effect of Methyl- β -Cyclodextrin on the Interaction of Fluoroquinolones with Human Serum Albumin. **Russian Journal of Bioorganic Chemistry**, v. 48, p. 163–172, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1134/S1068162022010149>.

CAPÍTULO 24

VALIDAÇÃO ANALÍTICA POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA PARA QUANTIFICAÇÃO DO 7CN EM NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS DE ZEÍNA

ANALYTICAL VALIDATION BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY FOR THE QUANTIFICATION OF 7CN IN ZEIN POLYMERIC NANOPARTICLES

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.24>

Submetido em: 25/05/2026

Revisado em: 30/05/2026

Publicado em: 01/06/2026

Tâmara Thaianne Almeida Siqueira

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/5306142657029105>

Izabele de Souza Araújo

Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Ciências da Saúde, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/7095844080945373>

Aléxia Gonçalves Dias

Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Ciências da Saúde, João Pessoa-PB

<https://lattes.cnpq.br/1324463888871652>

Janine Siqueira Nunes

Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Biotecnologia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/4633720919821380>

Luciana Ângela Soares Maia

Universidade Federal da Paraíba, Centro de Biotecnologia, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/1067705982505162>

Ricardo Eduardo Pereira Coutinho

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Ciências biológicas e sociais
aplicadas, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/8150923657801748>

Rodrigo Duarte Ribeiro

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Ciências biológicas e sociais
aplicadas, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/7200197042764162>

Malu Maria Lucas dos Reis

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Ciências biológicas e sociais
aplicadas, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/697259943534875527>

Francisco Jaime Bezerra Mendonça Junior

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Ciências biológicas e sociais
aplicadas, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/5994153651109853>

Elquio Eleamen Oliveira

Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Ciências biológicas e sociais
aplicadas, João Pessoa-PB

<http://lattes.cnpq.br/9506411475317395>

Resumo

A validação analítica é uma etapa essencial no desenvolvimento de métodos analíticos, pois assegura a confiabilidade, a precisão e a reprodutibilidade dos resultados obtidos. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo desenvolver e validar um método por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para a quantificação do composto 7CN encapsulado em nanopartículas poliméricas de zeína, visando à sua aplicação como potencial agente antifúngico. O método foi validado conforme as diretrizes da ICH Q2(R1) e da RDC nº 166/2017 da ANVISA, sendo avaliados os parâmetros de linearidade, limites de detecção e de quantificação, seletividade, repetibilidade, precisão intermediária, exatidão e robustez. Os resultados demonstraram linearidade na faixa de 40 a 140 µg/mL, com R² de 0,999. Os limites de detecção e de quantificação foram de 1,60 e 4,86 µg/mL, respectivamente. A seletividade foi confirmada pela ausência de interferências dos excipientes da formulação na quantificação do 7CN, enquanto a precisão apresentou

baixa variabilidade (DPR < 2%) e reprodutibilidade entre analistas. A exatidão foi evidenciada por taxas de recuperação próximas de 100%, e a robustez demonstrou a estabilidade do método frente a pequenas variações experimentais, exceto em relação a variações de fluxo. Assim, o método desenvolvido mostrou-se confiável, preciso e adequado para a quantificação do 7CN em sistemas nanoparticulados, de acordo com as diretrizes da ICH Q2(R1) e da RDC nº 166/2017 da ANVISA.

Palavras-chave: Validação analítica. nanopartículas de zeína. derivado aminotiofênico.

Abstract

Analytical validation is an essential step in the development of quantitative methods as it ensures the reliability, accuracy, and reproducibility of the results obtained. In this context, the present study aimed to develop and validate a high-performance liquid chromatography (HPLC) method for the quantification of the compound 7CN encapsulated in polymeric zein nanoparticles, aiming at its application as a potential antifungal agent. The method was validated according to the guidelines of ICH Q2(R1) and RDC No. 166/2017 from ANVISA, with the evaluation of parameters such as linearity, limits of detection and quantification, selectivity, repeatability, intermediate precision, accuracy, and robustness. The results demonstrated linearity in the range of 40 to 140 µg/mL, with an R² of 0.999. The limits of detection and quantification were 1.60 and 4.86 µg/mL, respectively. Selectivity was confirmed by the absence of interference from the formulation excipients in the quantification of 7CN, while precision showed low variability (RSD < 2%) and reproducibility between analysts. Accuracy was evidenced by recovery rates close to 100%, and robustness demonstrated the method's stability against small experimental variations, except for flow rate variations. Thus, the developed method proved to be reliable, accurate, and suitable for the quantification of 7CN in nanoparticulate systems according to the ICH Q2(R1) and RDC No. 166/2017 guidelines from ANVISA.

Keywords: Analytical validation. Nanoparticles of Zein. Aminothiophene derivative.

Introdução

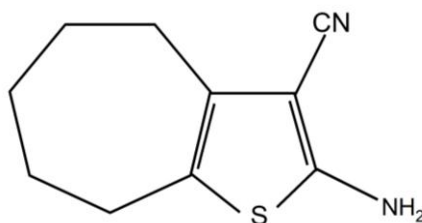
As infecções fúngicas representam um relevante problema de saúde pública mundial, especialmente em decorrência do aumento da incidência de patógenos oportunistas e do crescimento da resistência aos antifúngicos. Trata-se de uma área historicamente negligenciada e responsável por cerca de 1,5 milhão de mortes ao ano (Brown *et al.*, 2024). Nesse contexto, leveduras do gênero *Candida*, como *C. albicans*, *Nakaseomyces glabratus* (anteriormente *C. glabrata*), *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *Pichia kudriavzevii* (anteriormente *C. krusei*), destacam-se por sua relevância clínica, sendo capazes de causar desde infecções superficiais até quadros invasivos graves, como a candidemia, frequentemente associada a elevadas taxas de mortalidade (Cornely *et al.*, 2025).

A resistência antifúngica constitui um dos principais desafios terapêuticos atuais, uma vez que mecanismos como resistência cruzada e aumento da concentração inibitória mínima reduzem significativamente a eficácia dos tratamentos disponíveis (Vitiello *et al.*, 2023). Nesse contexto, a resistência a um antifúngico específico pode se estender a toda a sua classe, limitando as opções terapêuticas e contribuindo para o aumento das infecções

fúngicas invasivas, cenário agravado pelo surgimento de cepas resistentes e pelo acesso restrito a novos agentes farmacológicos (Vitiello *et al.*, 2023).

Diante desse cenário, derivados tiofênicos têm despertado interesse devido às suas propriedades farmacológicas, especialmente ao seu potencial antifúngico (Rodrigues *et al.*, 2025). O derivado 2-aminotiofênico denominado 7CN (2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-3-carbonitrile) (Figura 1) apresenta atividade fungicida frente a espécies de *Candida*; porém, sua baixa solubilidade aquosa limita sua aplicação clínica. Assim, sistemas de liberação de fármacos, como nanopartículas poliméricas, surgem como estratégias para contornar essas limitações (Beach *et al.*, 2024). Somado a isso, nanopartículas à base de zeína destacam-se por sua biocompatibilidade, baixa toxicidade e elevada capacidade de encapsulação, contribuindo para a proteção do fármaco, a melhoria das propriedades farmacocinéticas e a potencialização do desempenho terapêutico (Liu *et al.*, 2024).

Figura 1: Estrutura química do 7CN.



Fonte: Autores, 2026.

A determinação quantitativa de fármacos encapsulados em nanopartículas é frequentemente realizada por meio da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), técnica reconhecida por sua elevada sensibilidade, seletividade e reprodutibilidade. Essas características possibilitam o desenvolvimento de métodos analíticos robustos, sendo a CLAE empregada na avaliação do teor de fármacos e em estudos de liberação em sistemas nanoparticulados, sob diferentes condições experimentais (Tekkeli; Kiziltas, 2017).

A validação corresponde a um conjunto de procedimentos sistemáticos que asseguram a confiabilidade e a consistência dos resultados obtidos por técnicas analíticas como a CLAE. Para isso, é necessário avaliar parâmetros como especificidade, linearidade, precisão, exatidão, sensibilidade, limite de detecção e limite inferior de quantificação, de acordo com a finalidade do método (Bieniek *et al.*, 2011; ICH, 2005).

Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver e validar um método analítico para a quantificação do candidato a fármaco antifúngico denominado 7CN, encapsulado em nanopartículas de zeína, visando, em estudos posteriores, contribuir para estratégias terapêuticas no tratamento da candidíase.

Metodologia

• Instrumentação e reagentes

Cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) equipado com detector por arranjo de diodos (DAD) (Shimadzu, modelo LC-20A Prominence); acetonitrila grau HPLC (Supelco) e água ultrapura tipo I.

• Desenvolvimento do método analítico para quantificação do 7CN

O desenvolvimento do método analítico foi realizado por meio da abordagem *OFAT* (*one factor at a time*), variando-se um parâmetro de cada vez, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Desenvolvimento e otimização do método para quantificação do 7CN em acetonitrila.

Corridas cromatográficas	Fase móvel (Acetonitrila: Água)	Fluxo (mL/min)	Tempo de retenção	Fator de cauda	Números de pratos teóricos
1	60:40	1,2	6,29	1,128	9423
2	60:40	1,5	5,06	1,117	8491
3	60:40	1,5	5,05	1,440	7657
4	65:35	1,0	6,26	1,324	8644
5	65:35	1,2	5,24	1,338	7766
6	70:30	1,2	4,49	1,257	6930
7	70:30	1,0	5,36	1,263	7781
8	70:30	1,5	3,60	1,265	6215
9	80:20	1,0	4,23	1,206	6652
10	80:20	1,2	3,53	1,190	6073

Fonte: Autores, 2026.

Foram realizadas variações na fase móvel (acetonitrila:água) e variações de fluxo, com o objetivo de otimizar parâmetros críticos como tempo de retenção, simetria de pico (fator de cauda) e eficiência da coluna (número de pratos teóricos) para compreender a influência das variáveis experimentais sobre o desempenho do método, em consonância com os critérios estabelecidos pelas diretrizes da ICH Q2(R1) e da RDC nº 166/2017 da ANVISA. O método otimizado empregou fase móvel constituída de acetonitrila:água

(80:20, v/v), eluída em modo isocrático a um fluxo de 1,0 mL/min. O volume de injeção foi de 10 µL, com detecção realizada em comprimento de onda de 294 nm. A temperatura da coluna foi mantida a 40 °C, e o tempo total de corrida foi fixado em 7 minutos.

- **Linearidade**

A linearidade do método foi avaliada por meio da construção de uma curva de calibração com seis pontos de concentração (40, 60, 80, 100, 120 e 140 µg/mL), obtidos a partir de uma solução padrão de 1 mg/mL. As diluições foram realizadas em quintuplicata. Os resultados foram plotados por regressão linear, com as concentrações representadas no eixo X e as áreas dos picos no eixo Y. Para a validação analítica do método, o coeficiente de correlação (R) foi considerado válido quando superior a 0,999, com nível de significância de 5%, e a variação percentual do desvio-padrão relativo (DPR%) foi inferior a 2%, conforme os critérios estabelecidos pela ICH Q2(R1) e pela ANVISA para validação de métodos analíticos.

- **Limite de detecção (LOD) e Limites de Quantificação (LOQ)**

Os LOD e LOQ foram estabelecidos utilizando a curva analítica, e os cálculos foram realizados por meio de um método que incorpora tanto a inclinação quanto o intercepto da curva de calibração. A partir da equação fornecida pela curva de calibração e do desvio-padrão dos resíduos, o LOD e o LOQ foram calculados utilizando as Equações 1 e 2.

$$LOD = \frac{\sigma}{b} \times 3,3 \quad (1)$$

Onde, σ é o desvio padrão médio do intercepto y e b a inclinação da curva.

$$LOQ = \frac{\sigma}{b} \times 10 \quad (2)$$

Onde, σ é o desvio padrão médio do intercepto y e b a inclinação da curva.

- **Produção das Nanopartículas de zeína**

As nanopartículas de zeína contendo o 7CN foram preparadas pelo método de nanoprecipitação, adaptado de Reboredo *et al.* (2022). O preparo foi realizado utilizando duas fases, uma orgânica e outra aquosa. O 7CN (12,5 mg) foi solubilizado em 15,4 mL de etanol PA (fase orgânica), sob agitação de 500 rpm e temperatura de 40 °C. Em

seguida, foram adicionados 6,6 mL de água ultrapura (fase aquosa) e, posteriormente, zeína e lisina, sob agitação magnética por 1 h. Após essa etapa, a formulação foi submetida ao rotaevaporador (Büchi Rotavapor R-215) para evaporação da fase orgânica. A dispersão foi liofilizada (Liofilizador Alpha 1-2 LDplus-CRIST, Germany) com manitol a 5% e armazenada em tubos de vidro fechados, à temperatura de 4 °C. A preparação das nanopartículas foi realizada em triplicata. Para o preparo das nanopartículas sem fármaco (ZNP), foi utilizado o mesmo método, sem adição do 7CN.

- **Seletividade**

As nanopartículas de zeína sem o fármaco foram centrifugadas em ultracentrífuga a 45.000 rpm durante 60 minutos. Após a coleta do sobrenadante, foi adicionado 500 µL deste e 500 µL solução padrão de 7CN (1mg/mL) em balão de 5mL e completado com ACN até alcançar a concentração de 100 µg/mL de 7CN, correspondente ao ponto médio da curva de calibração. A solução foi submetida a banho de ultrassom por 5 minutos e filtrada. As triplicatas foram analisadas e comparadas com o sobrenadante sem a adição do 7CN.

- **Eficiência de encapsulação (EE%) do 7CN nas nanopartículas de zeína**

Uma alíquota de 1mL de formulação resuspensa foi diluída em 1 mL de etanol a 70% e levada para o agitador de tubos (AP59, Phoenix LufErcó, Brazil) por 6 min. Em seguida, 1 mL desta solução foi diluída em 2 mL de acetonitrila e filtrada (filtro PVDF 0,45 µm). A quantidade de 7CN nas nanopartículas foi determinada através da equação da reta ($y = 15822x - 45132$), no comprimento de onda de 294 nm. A EE% foi determinada e calculada usando a equação (3):

$$EE(\%) = \frac{\text{Quantidade final}}{\text{Quantidade inicial}} \times 100 \quad (3)$$

Onde, a quantidade inicial é a quantidade de 7CN adicionada inicialmente à formulação e a quantidade final é a quantidade de 7CN que foi quantificada nas nanopartículas.

- **Precisão**

A precisão intradia (repetibilidade – mesmo analista, mesmo dia) e a precisão interdia (precisão intermediária - realizadas por analistas diferentes e em dias distintos) foram determinadas por injeções do analito em três concentrações (40, 100 e 140 µg/mL),

em triplicata. Os resultados de precisão foram expressos como desvio-padrão relativo (DPR%) (Equação 4), conforme recomendado pelas diretrizes, assegurando a consistência, a precisão e a confiabilidade do método analítico.

$$DPR (\%) = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Média das áreas do cromatograma}} \times 100 \quad (4)$$

- **Exatidão**

A exatidão foi avaliada por meio de 9 determinações, cobrindo o intervalo linear do método analítico. Para isso, foram selecionadas três concentrações representativas, com três réplicas em cada nível: ponto baixo (40 µg/mL), ponto médio (100 µg/mL) e ponto alto (140 µg/mL). Os cálculos de exatidão foram realizados com base na taxa de recuperação (equação 5), e o desvio padrão obtido foi considerado aceitável quando inferior a 2%, conforme as orientações da ANVISA e ICH (ICH Q2(R1), ANVISA, 2015).

$$\text{Taxa de recuperação (\%)} = \frac{\text{Concentração real}}{\text{Concentração teórica}} \times 100 \quad (5)$$

Onde a concentração real é a concentração de 7CN calculada a partir das médias das áreas do cromatograma, e a concentração teórica é a concentração conhecida.

- **Robustez**

A robustez do método analítico foi avaliada para verificar sua capacidade de manter a precisão frente a pequenas variações nos parâmetros do processo. As análises foram realizadas utilizando uma amostra na concentração do ponto central (100 µg/mL), alterando-se um parâmetro crítico por vez. Foram testadas diferentes condições para o fluxo da fase móvel (0,8; 1,0 e 1,2 mL/min), a temperatura da coluna (38, 40 e 42 °C) e a proporção de acetonitrila:água na fase móvel (75:25, 80:20 e 85:15). Ao final, a taxa de recuperação (%) foi calculada conforme a Equação 5 (ICH Q2(R1); ANVISA, 2017).

- **Análise Estatística**

Todos os resultados foram expressos como média ± desvio-padrão, e todos os experimentos foram realizados em triplicata. Para avaliar a normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Esse teste foi aplicado para a avaliação da distribuição normal dos resíduos, com intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

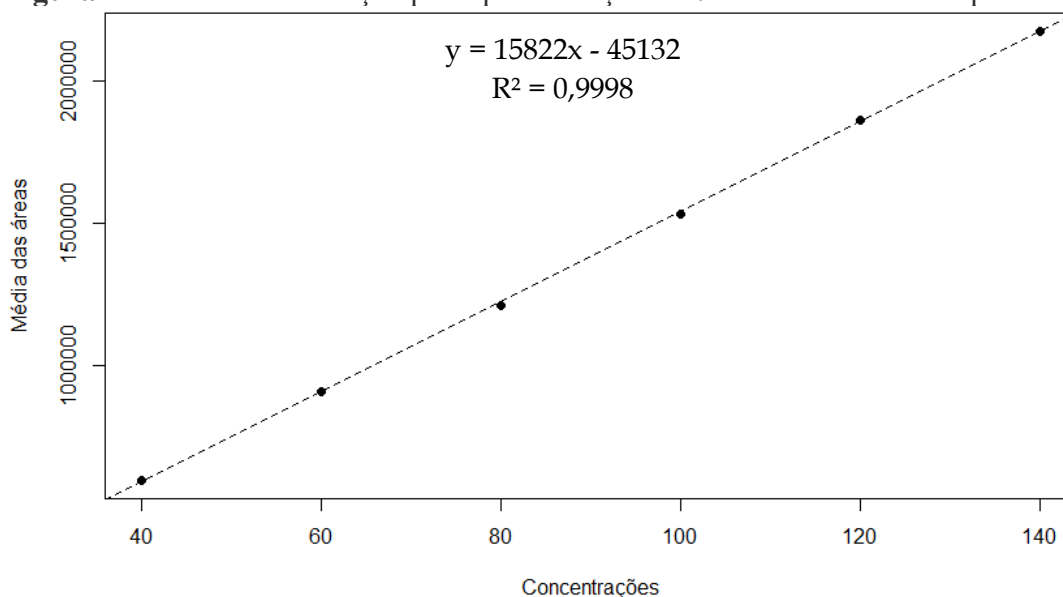
Resultados e Discussão

• Linearidade

A linearidade do método analítico para quantificação do 7CN por CLAE foi avaliada por meio da curva analítica. O método proposto apresentou linearidade no intervalo de 40 a 140 µg/mL (Figura 2), e a relação proporcional entre a concentração do analito e a média das áreas dos cromatogramas foi confirmada pelo coeficiente de determinação (R^2) próximo de 1,0, evidenciando a correlação linear entre as variáveis, conforme as diretrizes da ICH Q2(R1) e da RDC nº 166/2017 da ANVISA. Além disso, os cromatogramas obtidos da linearidade (Figura 3) evidenciam o aumento proporcional da área do pico com o aumento da concentração do analito, refletindo a robustez e a sensibilidade da técnica utilizada no mesmo tempo de retenção.

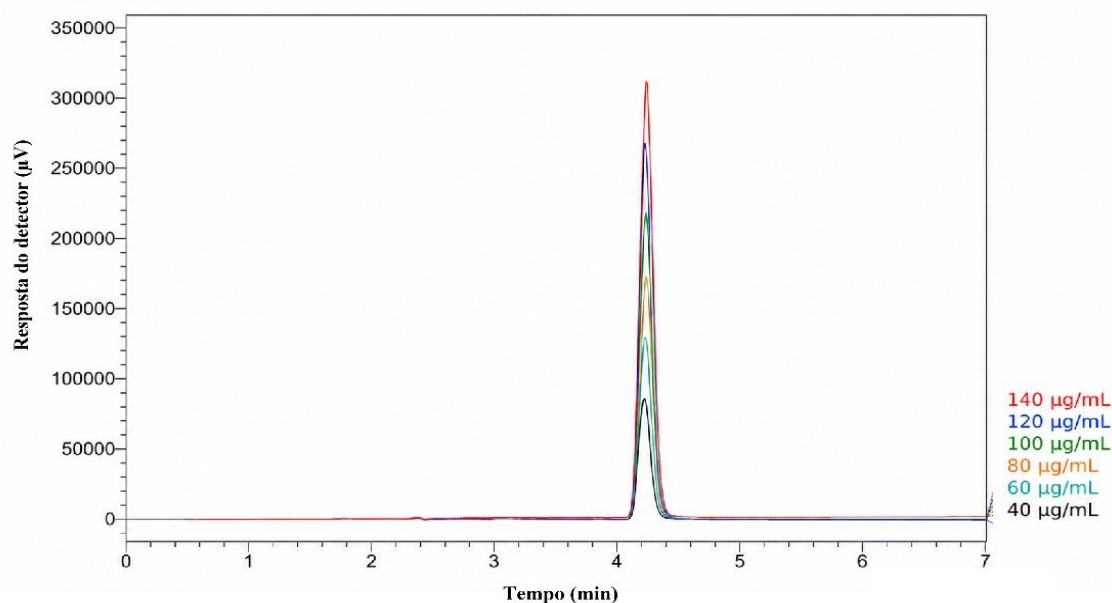
A análise da linearidade foi conduzida com base em critérios estabelecidos, como o intercepto da ordenada na origem e o DPR% da inclinação, que foi inferior a 2%. O intercepto da ordenada na origem apresentou valor negativo (-45132,1), o que significa que a linha de calibração não passa exatamente pelo ponto zero. Esse desvio sugere um leve erro sistemático no modelo de calibração, conforme discutido por Carvalho *et al.* (2023), que destacaram a importância de garantir que o intercepto passe pela origem para assegurar precisão ideal. No entanto, a ANOVA revelou que a variabilidade explicada pela regressão foi muito maior que a variabilidade dos resíduos, com um valor de $p = 1,073 \times 10^{-8}$, confirmando a robustez do modelo. Além disso, a variável concentração (X) foi significativa, com valor de 15822,02, indicando que a área do pico aumenta proporcionalmente com a concentração do analito. Assim, embora o pequeno desvio em relação ao ponto zero sugira um ajuste mais preciso, ele não compromete a validade do modelo.

Figura 2 - Curva de calibração para quantificação do 7CN em Acetonitrila por CLAE.



Fonte: Autores, 2026.

Figura 3 - Cromatogramas obtidos para as concentrações de 40 a 140 μg/mL de 7CN na curva de calibração em acetonitrila.



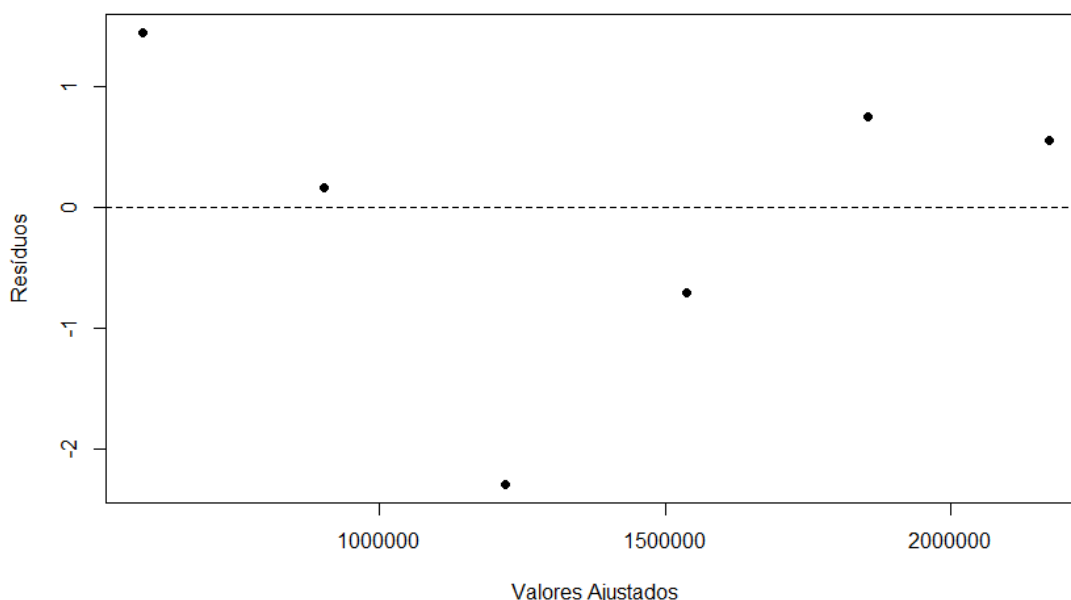
Fonte: Autores, 2026.

O padrão linear da curva de calibração, observado pelo R^2 próximo de 1,0, é semelhante ao estudo de Agwa e colaboradores (2018), que validaram um método cromatográfico para quantificação de etoposídeo e prodigiosina em nanopartículas poliméricas utilizando CLAE, com linearidade confirmada em concentrações de 1,00 a 100 μg/mL e R^2 superior a 0,999. No entanto, os valores de DPR% apresentados por esses

pesquisadores, que variaram entre 2,67% e 6,07%, indicam uma maior variação relativa nos resultados em comparação ao nosso estudo, onde a precisão do método foi demonstrada com menor dispersão.

Adicionalmente, foi realizada a análise dos resíduos em função dos valores ajustados, que demonstrou distribuição aleatória em torno da linha zero (Figura 4), indicando adequação do modelo linear e ausência de desvios sistemáticos, atendendo a homoscedasticidade (variância constante dos resíduos). A normalidade dos resíduos foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk ($W = 0,9278$; $p = 0,5633$), indicando que não há evidências estatísticas para rejeição da hipótese nula de normalidade.

Figura 4: Análise dos resíduos do modelo de regressão linear para a concentração do 7CN e resposta do método analítico.



Fonte: Autores, 2026.

A linearidade da curva analítica, verificada por análise dos resíduos é adequada para quantificação do fármaco nas nanopartículas. Esse parâmetro garante que os analitos sejam medidos com precisão, sem desvios sistemáticos, o que assegura a confiabilidade do método (Paramshetti *et al.*, 2025; Carvalho *et al.*, 2023).

• Limite de detecção e Quantificação

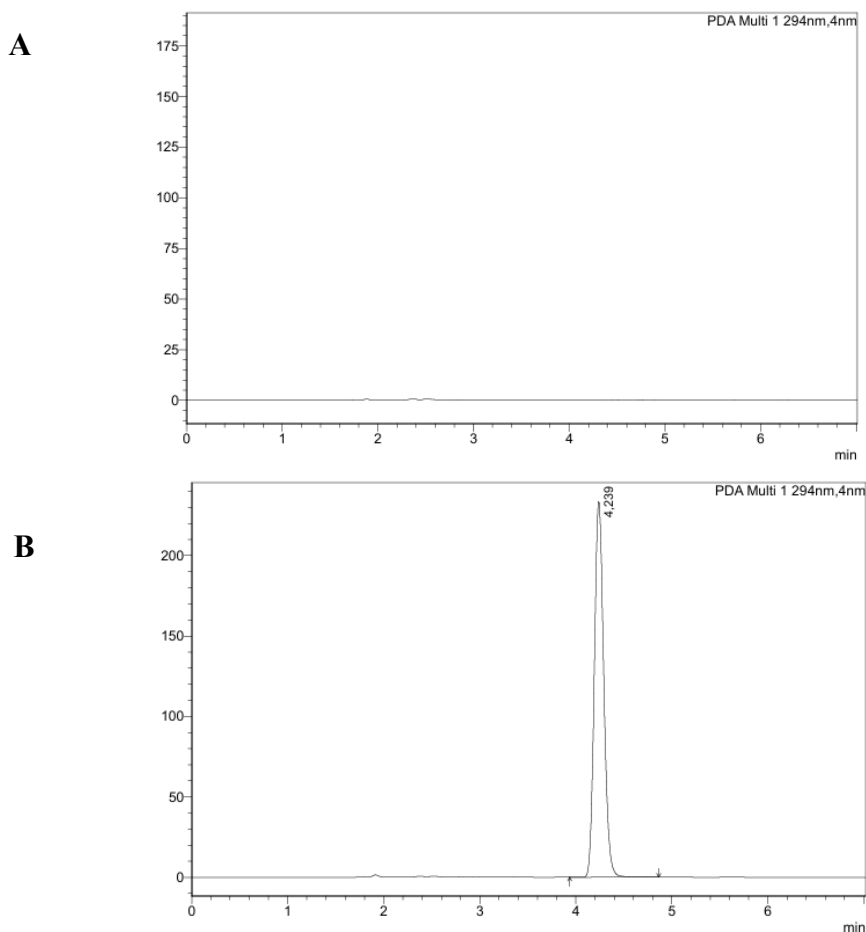
Neste estudo, LOD e LOQ foram calculados utilizando o desvio padrão do intercepto e a inclinação da equação da reta, aplicando-se as fórmulas $3,3\sigma/s$ e $10\sigma/s$ respectivamente, onde σ representa o desvio padrão da resposta e s a inclinação. Os

valores de LOD e LOQ foram de 1,60 µg/mL e 4,86 µg/mL respectivamente, calculados de acordo com a equação 1 e 2.

• Seletividade

Conforme preconiza a RDC nº 166/2017 da ANVISA, a seletividade deve demonstrar que o método é capaz de mensurar exatamente o composto de interesse, mesmo na presença de outros componentes da matriz, o que constitui requisito essencial para a confiabilidade da quantificação analítica. A seletividade do método foi avaliada pela comparação entre o cromatograma da nanopartícula branca, sem adição de solução padrão (Figura 5A) e da nanopartícula branca de zeína com adição de solução padrão contendo 7CN na concentração de 100 µg/mL, com objetivo de verificar as interferências dos excipientes da formulação (Figura 5B).

Figura 5: A- Avaliação da seletividade das nanopartículas brancas de zeína diluídas em acetonitrila. B- Avaliação da seletividade através da adição de 100 µg/mL de solução padrão de 7CN à nanopartículas brancas de zeína.



Fonte: Autores, 2026.

A amostra das nanopartículas brancas não apresentou pico no tempo de retenção do analito, evidenciando a ausência de interferentes na matriz sob as condições cromatográficas estabelecidas. Na Figura 4B, as nanopartículas brancas foram adicionadas à solução padrão no ponto médio da curva (100 µg/mL). Assim, foi observado um pico no tempo de retenção de 4,239 min, consistente com o tempo esperado para o analito, indicando adequada identificação e resolução cromatográfica. O fator de cauda (1,146) está próximo de 1, sugerindo simetria do pico, enquanto o número de pratos teóricos (7336) indica eficiência satisfatória da coluna. O fator de retenção ($k' = 1,214$) demonstra retenção adequada do analito, sem eluição precoce ou excessivamente tardia. Adicionalmente, a recuperação obtida (103,83%) encontra-se próxima de 100%, indicando que não há interferência significativa da matriz na quantificação do analito. Esse comportamento é consistente com estudos recentes com formulações contendo zeína, que destacam que a ausência de picos interferentes e a adequada recuperação são indicativos de seletividade, demonstrando que os excipientes da formulação não interferiram na quantificação do 7CN (Bernal; Solon; Sousa, 2026).

- **Eficiência de Encapsulação (EE%)**

A eficiência de encapsulação do 7CN nas nanopartículas de zeína foi de 93,1%. Esse resultado foi superior ao demonstrado por Araújo e colaboradores (2026), que também encapsularam outro derivado de 2-AT em nanopartículas poliméricas, obtendo uma EE% entre 64,92% e 89,43%. É relevante destacar que o método de nanoprecipitação utilizado na preparação das nanopartículas de zeína neste estudo tem demonstrado ser capaz de produzir nanopartículas com alta eficiência de encapsulação (Hassan *et al.*, 2022; Campos *et al.*, 2023; Narayan; Gupta; Nagpal, 2025). A zeína interage de maneira eficiente com compostos hidrofóbicos por meio de interações hidrofóbicas; assim, a forte interação entre o 7CN e a zeína pode justificar a elevada EE% (Hong *et al.*, 2018).

- **Precisão**

Conforme preconizam a ICH Q2(R1) e a RDC nº 166/2017 da ANVISA, a avaliação da precisão deve basear-se na variabilidade dos resultados experimentais, sendo o desvio-padrão relativo (DPR%) utilizado para demonstrar a proximidade entre medidas obtidas sob condições definidas. A Tabela 2 apresenta os resultados de repetibilidade (intradia) e precisão intermediária (interdia).

Tabela 2 – Repetibilidade (intra dia) e Precisão Intermediária (inter-dia) do método de quantificação do 7CN em acetonitrila por CLAE.

Concentrações (µg/ml)	Repetibilidade			Precisão intermediária		
	Média das áreas	DPR (%)	Concentração real (µg/ml)	Média das áreas	DPR (%)	Concentração real (µg/ml)
40	589286	1,9968	40,0972	588075,6	1,5078	40,021
100	1542866	0,5633	100,3664	1538519,3	0,2530	100,092
140	2171931	1,3646	140,1253	2171318,0	0,4546	140,087

Fonte: Autor, 2026.

Nesse contexto, os valores de DPR% obtidos para a repetibilidade e precisão intermediária foram inferiores a 2%, indicando baixa variabilidade e elevada precisão do método. As concentrações reais obtidas mostraram-se próximas aos valores teóricos em ambos os ensaios, evidenciando consistência entre os resultados intra e inter-dia.

A análise estatística por meio do teste t de Student para amostras independentes confirmou essa observação, não sendo identificada diferença estatisticamente significativa entre os resultados obtidos pelos dois analistas ($p = 0,9976$; $p > 0,05$). O intervalo de confiança de 95% incluiu o valor zero, reforçando a equivalência entre as médias. Adicionalmente, o teste F indicou homogeneidade das variâncias ($p > 0,05$), validando a comparação estatística realizada. Esses resultados demonstram adequada precisão intermediária e reprodutibilidade do método, em conformidade com as diretrizes da ICH Q2(R1) e RDC nº 166/2017 da ANVISA, além de ser consistente com os achados de outros métodos validados para quantificação de fármacos encapsulados em nanopartículas poliméricas (Agwa *et al.*, 2018; Martins *et al.*, 2017; Ramanathan; Hassan; Rochev, 2025).

• Exatidão

De acordo com a RDC nº 166/2017 da ANVISA, a exatidão corresponde ao grau de concordância entre os resultados individuais obtidos pelo método e um valor aceito como verdadeiro. A avaliação deve ser realizada com, no mínimo, nove determinações distribuídas em três níveis de concentração (ponto baixo, médio e alto) com três réplicas por nível, sendo expressa pela recuperação percentual. De modo convergente, a ICH estabelece que a exatidão deve ser demonstrada ao longo da faixa especificada do método analítico e pode ser avaliada por ensaios com adição de padrão, material de referência ou comparação com método independente. A tabela 3 apresenta a exatidão do método.

Tabela 3 – Exatidão do método de quantificação do 7CN em acetonitrila por CLAE.

Concentrações (µg/mL)	Média das áreas	DPR (%)	Concentração real (µg/mL)	Taxa de recuperação (%)
40	592274,667	0,6140	40,2860995	100,7152
100	1515118,667	1,7840	98,6127333	98,6127
140	2181004,000	0,3389	140,698774	100,4991

Fonte: Autor, 2026.

Nesse contexto, a exatidão foi investigada em 40, 100 e 140 µg/mL. As concentrações reais estão expressas na Tabela 3, na qual os valores de DPR% foram inferiores a 2%, indicando baixa dispersão entre as réplicas nos três níveis. A taxa de recuperação foi próxima de 100%, indicando a exatidão do método; além disso, os valores estão dentro da faixa aceita pela ICH, de 98–102% (Paramshetti *et al.*, 2025). Esse achado reforça a confiabilidade dos resultados de recuperação, uma vez que a própria ANVISA determina que o DPR seja calculado para cada concentração na avaliação da exatidão.

• **Robustez**

A robustez do método apresentada na Tabela 4 foi avaliada mediante a variação deliberada de parâmetros cromatográficos críticos, empregando a abordagem *OFAT*, na qual um fator é modificado individualmente enquanto os demais permanecem constantes. Essa estratégia é recomendada durante o desenvolvimento de métodos analíticos para identificar a influência de variáveis específicas no desempenho do método, conforme as orientações da ICH Q2(R1) e da RDC nº 166/2017 da ANVISA.

Tabela 4 - Robustez do método de quantificação do 7CN em acetonitrila por CLAE na concentração central (100 µg/mL).

Parâmetros variados	Rt (min)	Área do pico	Concentração real (µg/mL)	Taxa de recuperação (%)	Pratos teóricos (N)	Fator de cauda (TF)
0,8	5,26	1911528	123,67	99,70	8216	1,153
1,0	4,23	1537429	100,02	100,02	7268	1,154
1,2	3,53	1281032	83,81	83,81	6497	1,159
38°C	4,27	1534115	99,81	99,81	7260	1,159
40°C	4,23	1532013	99,68	99,68	7197	1,155

42°C	4,19	1532875	99,73	99,73	7186	1,152
75:25	4,71	1539429	100,14	100,14	7726	1,150
80:20	4,23	1534600	99,84	99,84	7180	1,159
85:15	3,87	1520334	98,94	98,94	6912	1,152

Fonte: Autor, 2026.

A variação do fluxo (0,8; 1,0 e 1,2 mL/min) influenciou o tempo de retenção, com redução progressiva de 5,26 para 3,53 min com o aumento do fluxo, comportamento esperado em cromatografia líquida (Gupta *et al.*, 2024; Kaur *et al.*, 2026). Além disso, no fluxo mais elevado (1,2 mL/min), houve redução da eficiência cromatográfica (N = 6497) e da recuperação (83,81%), indicando possível comprometimento do desempenho do método nessa condição. Por outro lado, o fluxo-padrão do método, de 1,0 mL/min, apresentou melhor equilíbrio entre tempo de análise, eficiência e exatidão, confirmando-se como a condição ideal. Em relação à temperatura da coluna, não foram observadas variações significativas nos parâmetros avaliados. Os tempos de retenção, os fatores de cauda e o número de pratos teóricos mantiveram-se consistentes, assim como as taxas de recuperação, indicando que o método é robusto frente a pequenas variações de temperatura. Quanto à composição da fase móvel, as proporções avaliadas também não promoveram alterações relevantes na resposta analítica. As recuperações permaneceram próximas de 100% (98,94–100,14%), com valores de fator de cauda próximos de 1 e eficiência cromatográfica satisfatória.

De modo geral, os resultados demonstram que o método apresenta robustez adequada, uma vez que pequenas variações nos parâmetros cromatográficos não resultaram em alterações significativas na quantificação do analito, exceto em condições extremas de fluxo, como já era esperado (Mishra; Vasanthan, 2025). Assim, o método pode ser considerado confiável e reproduzível nas condições operacionais estabelecidas, em conformidade com as diretrizes regulatórias vigentes.

Considerações Finais

Os resultados obtidos demonstram que o método analítico desenvolvido para a quantificação do 7CN por CLAE atende aos critérios estabelecidos pelas diretrizes da ICH Q2(R1) e da RDC nº 166/2017 da ANVISA. O método apresentou linearidade adequada na faixa estudada, com elevado coeficiente de determinação e ausência de desvios sistemáticos. Os limites de detecção e de quantificação evidenciaram

sensibilidade compatível com a aplicação proposta. A seletividade foi comprovada pela ausência de interferências da matriz nas nanopartículas de zeína, enquanto a precisão apresentou baixa variabilidade ($DPR < 2\%$) e reprodutibilidade entre analistas, confirmada por análise estatística. A exatidão foi demonstrada por recuperações próximas de 100%, indicando concordância entre os valores experimentais e teóricos. Adicionalmente, exceto para variações de fluxo, o método mostrou-se robusto frente a pequenas variações operacionais, mantendo desempenho satisfatório. Dessa forma, o método pode ser considerado válido, confiável e adequado para a quantificação do 7CN em nanopartículas, podendo ser aplicado com segurança e reprodutibilidade em análises quantitativas.

Referências

- AGWA, M. M. *et al.* Development and validation of a robust analytical method to quantify both etoposide and prodigiosin in polymeric nanoparticles by reverse-phase high-performance liquid chromatography. **Analytical Methods**, v. 10, n. 19, p. 2272-2280, 2018. DOI: 10.1039/c8ay00030a.
- ARAÚJO, I. de S. *et al.* Advances in leishmaniasis therapy: preparation, characterization and in vitro evaluation of poly (lactic acid) polymeric nanoparticles with the drug candidate SB-83. **Nanotechnology**, v. 37, n. 1, p. 015102, 2026. DOI 10.1088/1361-6528/ae2a3e.
- BEACH, M. A. *et al.* Polymeric nanoparticles for drug delivery. **Chemical Reviews**, v. 124, n. 9, p. 5505–5616, 2024. Doi 10.1021/acs.chemrev.3c00705.
- BERNAL, D. F. R.; DA SILVA SOLÓN, L. G.; DE SOUSA, F. F. O. Design of tadalafil loaded-gelatin/zein films: functional and biopharmaceutical characterization, photoprotection, and pro-angiogenic activities in yolk sac membrane assay. **Surfaces and Interfaces**, p. 108711, 2026. Doi 10.1016/j.surfin.2026.108711.
- BIENIEK, D. D. *et al.* Validação de metodologia analítica por cromatografia líquida de alta eficiência para doseamento de clozapina em nanopartículas poliméricas. **Perspectiva**, Erechim, v. 35, n. 129, p. 17–26, 2011. Disponível em: http://uricer.edu.br/site/pdfs/perspectiva/129_151.pdf.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União: Brasília, DF, 25 jul. 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0166_24_07_2017.pdf?utm_source.
- BROWN, G. D. *et al.* The pathobiology of human fungal infections. **Nature Reviews Microbiology**, v. 22, p. 687–704, 2024. Doi 10.1038/s41579-024-01062-w.

CORNELY, O. A *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 25, n. 5, p. e280–e293, 2025. Doi 10.1016/S1473-3099(24)00749-7.

CAMPOS, L. A. A. de *et al.* Zein nanoparticles for drug delivery: Preparation methods and biological applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 635, p. 1-16, 2023. Doi 10.1016/j.ijpharm.2023.122754

CARVALHO, D. *et al.* Validation of an HPLC-DAD Method for Quercetin Quantification in Nanoparticles. **Pharmaceutics**, v. 16, n.2, p. 1-14, 2023. <https://doi.org/10.3390/ph16121736>

GUPTA, P. *et al.* Development and Validation of a Robust RP-HPLC Method for the Simultaneous Analysis of Exemestane and Thymoquinone and Its Application to Lipid-Based Nanoformulations. **ACS omega**, v. 9, n. 28, p. 30120-30130, 2024. Doi 10.1021/acsomega.3c08078

HASSAN, E. A. *et al.* Multi-purpose zein nanoparticles for battling hepatocellular carcinoma: A Green approach. **European Polymer Journal**, v. 176, p. 111396, 2022. Doi 10.1016/j.eurpolymj.2022.111396

HONG, S. *et al.* Pullulan nanoparticles inhibit the pathogenicity of *Candida albicans* by regulating hypha-related gene expression. **Microbiology Spectrum**, v. 12, n. 12, p. e01048-24, 2024.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). **Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)**. Geneva, 2005. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf?utm_source

KAUR, P. *et al.* RP-HPLC Method Development and Validation for the Simultaneous Estimation of Piceatannol and L-Arginine in Pharmaceutical Formulations. **Current Pharmaceutical Analysis**, p.66-7, 2026. Doi 10.1016/j.cpan.2025.12.004.

LIU, X. *et al.* Research advances in zein-based nano-delivery systems. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, p. 1379982, 2024. Doi 10.3389/fnut.2024.1379982.

MARTINS, L. G. *et al.* Application of a validated HPLC-PDA method for the determination of melatonin content and its release from poly (lactic acid) nanoparticles. **Journal of pharmaceutical analysis**, v. 7, n. 6, p. 388-393, 2017. Doi 10.1016/j.jpha.2017.05.007

MISHRA, A. S.; VASANTHAN, M. Design and validation of a robust stability-indicating reversed-phase HPLC method for quantification of mesalamine in formulated drug products. **BMC chemistry**, v. 19, n. 1, p. 303, 2025. Doi 10.1186/s13065-025-01666-0.

NARAYAN, S.; GUPTA, P. K.; NAGPAL, K. Revolutionizing Neurological Therapies: The Multifaceted Potential of Zein-Based Nanoparticles for Brain-Targeted Drug Delivery. **Molecular Pharmaceutics**, v. 22, n. 7, p. 3803-3823, 2025. Doi 10.1021/acs.molpharmaceut.5c00062.

PARAMSHETTI, S. *et al.* AQbD-guided development of a green RP-HPLC method for dual drug quantification in lipid–polymer hybrid nanoparticles for endometriosis therapy, **Microchemical Journal**, v. 219, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2025.116242>

RAMANATHAN, G.; HASSAN, M.; ROCHEV, Y.. Greenness-assessed RP-HPLC method for budesonide quantification in layer-by-layer polymeric nanoparticles: validation, stability, and controlled release in colonic Delivery. **Green Analytical Chemistry**, p. 100299, 2025. Doi 10.1016/j.greeac.2025.100299.

REBOREDO, C. *et al.* Oral administration of zein-based nanoparticles reduces glycemia and improves glucose tolerance in rats. **International journal of pharmaceutics**, v. 628, p. 122255, 2022. Doi 10.1016/j.ijpharm.2022.122255

RODRIGUES, R. R. L. *et al.* Evaluation of SB-83, a 2-amino-thiophene derivative, against Leishmania species that cause visceral leishmaniasis. **International Immunopharmacology**, v. 148, p. 114106, 2025. Doi 10.1016/j.intimp.2025.114106

TEKKELI, S. E. K.; KIZILTAS, M. V. Current HPLC methods for assay of nano drug delivery systems. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 13, p. 1588–1594, 2017. Doi 10.2174/1568026616666161222112305.

VITIELLO, A. *et al.* Antifungal drug resistance: an emergent health threat. **Biomedicines**, v. 11, n. 4, p. 1063, 2023. Doi 10.3390/biomedicines11041063.

CAPÍTULO 25

A EFICÁCIA DA TIRZEPATIDA (MOUNJARO) NO PROCESSO DE PERDA DE PESO: AVANÇOS E PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

THE EFFICACY OF TIRZEPATIDE (MOUNJARO) IN THE WEIGHT LOSS PROCESS: ADVANCES AND PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF OBESITY

DOI: <https://doi.org/10.56001/22.9786500466386.25>

Submetido em: 27/05/2026

Revisado em: 30/05/2026

Publicado em: 01/06/2026

Lívia Meireles Gomes

Faculdade Estácio, Curso de Farmácia, São Luís-MA

Gustavo Pereira Calado

Faculdade Estácio, Curso de Farmácia, São Luís-MA

<https://orcid.org/0000-0003-1653-2784>

Mizael Calácio Araújo

Faculdade Estácio, Curso de Farmácia, São Luís-MA

<https://orcid.org/0000-0002-2720-8181>

Ana Elise Soares Viegas

Faculdade Estácio, Curso de Farmácia, São Luís-MA

Resumo

A obesidade é uma doença crônica multifatorial, associada a comorbidades como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos, configurando um importante problema de saúde pública. Nesse cenário, novas terapias farmacológicas têm sido investigadas, destacando-se a tirzepatida (Mounjaro), que apresenta mecanismo inovador e potencial no tratamento da obesidade. O objetivo deste estudo é analisar

o mecanismo de ação da tirzepatida (Mounjaro) no processo de emagrecimento, bem como compreender seu mecanismo de ação e destacar o papel do farmacêutico no acompanhamento terapêutico. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e descritiva, realizada nas bases SciELO e PubMed, com artigos publicados entre 2020 e 2025. Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, 8 artigos compuseram a amostra final. Os estudos demonstraram que a tirzepatida promove significativa redução de peso corporal (até cerca de 20% ou mais), superior a placebo e outras terapias. Seu mecanismo dual (GIP/GLP-1) favorece controle glicêmico, redução do apetite e melhora de parâmetros metabólicos. Também foram observados benefícios na qualidade de vida. Os principais efeitos adversos são gastrointestinais, geralmente leves. Destaca-se ainda a importância do acompanhamento farmacêutico para uso seguro e racional, haja vista o risco do uso indiscriminado do medicamento. Conclui-se que a tirzepatida mostra-se altamente eficaz no tratamento da obesidade, com resultados expressivos na perda de peso e melhora metabólica. Apesar do perfil de segurança favorável, seu uso deve ser supervisionado. Estudos futuros são necessários para avaliar efeitos a longo prazo, dar ênfase em uso por populações específicas e ampliar evidências clínicas.

Palavras-chave: Obesidade; Tirzepatida; Perda de peso; GLP-1; Farmacoterapia.

Abstract

Obesity is a multifactorial chronic disease associated with comorbidities such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and metabolic disorders, constituting a significant public health problem. In this context, new pharmacological therapies have been investigated, notably tirzepatide (Mounjaro), which presents an innovative mechanism and potential in the treatment of obesity. The objective of this study is to analyze the mechanism of action of tirzepatide (Mounjaro) in the weight loss process, as well as to understand its mechanism of action and highlight the role of the pharmacist in therapeutic monitoring. This is an integrative literature review, with a qualitative and descriptive approach, conducted in the SciELO and PubMed databases, with articles published between 2020 and 2025. After applying the inclusion and exclusion criteria, 8 articles comprised the final sample. The studies demonstrated that tirzepatide promotes a significant reduction in body weight (up to approximately 20% or more), superior to placebo and other therapies. Its dual mechanism (GIP/GLP-1) promotes glycemic control, appetite reduction, and improvement in metabolic parameters. Benefits in quality of life have also been observed. The main adverse effects are gastrointestinal, generally mild. The importance of pharmaceutical monitoring for safe and rational use is also highlighted, given the risk of indiscriminate use of the medication. In conclusion, tirzepatide is highly effective in the treatment of obesity, with significant results in weight loss and metabolic improvement. Despite its favorable safety profile, its use should be supervised. Future studies are needed to evaluate long-term effects, emphasize use in specific populations, and expand clinical evidence.

Keywords: Obesity; Tirzepatide; Weight loss; GLP-1; Pharmacotherapy.

Introdução

O avanço global da obesidade consolidou a doença como um dos desafios sanitários mais complexos e urgentes deste século. Longe de ser uma mera preocupação estética ou um acúmulo isolado de tecido adiposo, a condição atua como um gatilho para um efeito cascata no organismo. Ao desregular o equilíbrio metabólico, ela eleva drasticamente os índices de morbimortalidade e abre caminho para doenças crônicas graves, como o diabetes tipo 2, a hipertensão arterial e disfunções cardiovasculares severas.

Esse impacto sistêmico compromete a qualidade de vida em múltiplas frentes, danificando a estrutura musculoesquelética, fragilizando a saúde mental e, de forma ainda

mais alarmante, aumentando a vulnerabilidade do paciente ao desenvolvimento de diferentes tipos de câncer, conforme ponderam Kornelius *et al.* (2024). Diante desse cenário, a Organização Mundial da Saúde (OMS) adota o Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 30kg/m² como o critério padrão para diagnosticar e delimitar a gravidade da patologia (Beckhauser *et al.*, 2024).

No cenário brasileiro, o comportamento da doença revela uma dinâmica epidemiológica preocupante, cuja progressão é moldada por disparidades socioeconômicas, faixas etárias e gênero. O reflexo mais preocupante dessa transição nutricional aparece na saúde infantojuvenil. Ao analisar o panorama nacional das últimas décadas, Paim, Desconsi e Oliveira (2022) chamam a atenção para um salto estatístico expressivo: entre os meninos de 10 a 19 anos, a taxa de obesidade disparou de 0,4% para 5,9%, enquanto o público feminino da mesma idade viu o índice crescer de 0,7% para 4%. Essa tendência nacional acompanha um sinal de alerta global que levou a própria OMS a classificar a obesidade como uma epidemia mundial, forçando a inclusão do tema como prioridade absoluta nas agendas de políticas públicas. É a partir dessa urgência que a comunidade científica e os profissionais de saúde concentram esforços na busca por ferramentas farmacológicas que ofereçam respostas mais robustas e sustentáveis.

Interromper esse ciclo de ganho de peso, contudo, esbarra em barreiras que vão muito além da força de vontade individual. O manejo clínico da obesidade é sabidamente difícil, pois exige o enfrentamento de uma rede intrincada de fatores biológicos, pressões sociais e componentes psicológicos. Essa dificuldade histórica explica o entusiasmo recente em torno de novas alternativas terapêuticas.

Atualmente, o cenário ganha novos contornos com a chegada da tirzepatida (comercialmente conhecida como Mounjaro). Desenvolvido inicialmente sob recomendação médica estrita para o controle do diabetes tipo 2, o fármaco surpreendeu as expectativas clínicas ao demonstrar uma eficácia sem precedentes na redução do peso corporal. Bridi *et al.* (2025) explicam que o sucesso do medicamento está associado à sua capacidade de atuar diretamente nos mecanismos neurológicos e gastrointestinais que regulam o apetite, inaugurando uma perspectiva promissora para o tratamento da obesidade.

O levantamento deste estudo seguiu-se por meio de uma revisão de literatura integrativa com abordagem qualitativa cujo objetivo geral é analisar o mecanismo de ação da tirzepatida (Mounjaro) no processo de emagrecimento. Os objetivos específicos incluem: evidenciar o duplo mecanismo GIP/GLP-1 da tirzepatida e seus resultados

clínicos em perda de peso, identificar a eficácia comparativa da tirzepatida em relação a outras terapias antiobesidade e sua contribuição para o manejo clínico e a qualidade de vida do paciente, além de destacar a atuação do farmacêutico na orientação, monitoramento e adesão ao tratamento com tirzepatida.

Tirzepatida (Mounjaro): características e mecanismo de ação do fármaco

A evolução histórica da farmacoterapia direcionada ao manejo da obesidade atingiu um de seus marcos mais disruptivos nas últimas décadas com o desenvolvimento da tirzepatida (Mounjaro). A literatura científica, tanto em âmbito nacional quanto internacional, reconhece que este fármaco inaugurou uma nova era no tratamento metabólico devido à sua capacidade inovadora de atuar de forma sinérgica e simultânea sobre duas vias hormonais distintas. Enquanto as terapias de gerações anteriores — a exemplo da semaglutida — concentram seus esforços na ativação isolada dos receptores de GLP-1, a tirzepatida opera como um coagonista dual, recrutando também as vias do receptor de GIP. Como explicam De Mello *et al.* (2025), essa abordagem molecular integrada potencializa as respostas biológicas do organismo, entregando resultados clínicos consideravelmente superiores aos observados até então na medicina tradicional.

Essa superioridade terapêutica representa um divisor de águas diante do portfólio de medicamentos tradicionalmente disponíveis para o controle do peso corporal. O grande diferencial da molécula não se restringe apenas à magnitude do emagrecimento que ela proporciona, mas engloba uma reestruturação metabólica mais ampla no paciente. De acordo com as análises de Dallazen *et al.* (2025), o uso estratégico dessa terapia dual tem demonstrado uma capacidade única de otimizar o perfil lipídico e glicêmico dos indivíduos, com o benefício adicional de apresentar um perfil de tolerabilidade altamente favorável, registrando menos episódios de efeitos adversos incapacitantes quando comparado às intervenções farmacológicas que a antecederam.

Para compreender a genialidade por trás desse mecanismo, é necessário analisar o comportamento das chamadas incretinas: o Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose (GIP) e o Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1 (GLP-1). Trata-se de hormônios endógenos sintetizados e liberados pelo trato gastrointestinal imediatamente após a ingestão de alimentos, cuja função primordial é sinalizar às células beta do pâncreas a

necessidade de produzir e secretar insulina, mantendo a homeostase da glicose sob controle.

Contudo, cada uma dessas vias possui particularidades fisiológicas fundamentais. Forzano *et al.* (2022) detalham que o GIP atua na diminuição da acidez e da secreção gástrica, estimula o aporte insulínico e exerce um papel regulador crucial diretamente no tecido adiposo periférico, onde ajuda a conter a lipólise e a organizar o armazenamento de energia de forma eficiente. Em uma ação complementar, o GLP-1 potencializa esse estímulo à insulina, bloqueia a liberação inadequada de glucagon pelas células alfa pancreáticas, retarda o esvaziamento do estômago e atua de maneira central no cérebro, ativando os gatilhos neuroquímicos que determinam a saciedade.

A validação dessa tecnologia inovadora ocorreu no ano de 2022, quando a Food and Drug Administration (FDA) concedeu a aprovação regulatória da tirzepatida nos Estados Unidos. Embora o escopo inicial do medicamento estivesse fortemente atrelado ao tratamento do diabetes tipo 2, as evidências clínicas rapidamente expandiram suas fronteiras de uso para o manejo da obesidade crônica em adultos e, mais recentemente, para o tratamento da apneia obstrutiva do sono associada ao excesso de peso. O monitoramento dessa substância na prática médica cotidiana revela que seus benefícios clínicos vão muito além do controle do ponteiro da balança. Galindo *et al.* (2025) sublinham que estudos em andamento já documentam o impacto positivo do fármaco na redução da esteatose hepática ligada à síndrome metabólica, além de indicarem uma melhora expressiva em quadros de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, consolidando o potencial da molécula na redução da mortalidade global de pacientes metabólicos.

No plano neuroendócrino, o impacto biológico do GLP-1 se consolida por meio de sua ligação a receptores acoplados à proteína G distribuídos estrategicamente em diversos sistemas do corpo humano. Esse amplo mapa de atuação inclui tecidos como o músculo esquelético, o coração, o endotélio vascular, os rins e o sistema nervoso central. O que torna a tirzepatida uma ferramenta terapêutica tão diferenciada na endocrinologia moderna é justamente a inteligência bioquímica de fundir essas duas frentes de trabalho. Ao mimetizar a ação conjunta do GIP e do GLP-1, o medicamento atinge núcleos cerebrais profundos responsáveis pelo comportamento alimentar de forma muito mais intensa do que as terapias baseadas em um único receptor, transformando a sinergia hormonal no verdadeiro motor de sua eficácia clínica (De Mello *et al.*, 2025).

Eficácia da tirzepatida na perda de peso e seus efeitos adversos

A transição dos estudos moleculares para a prática clínica consolidou a tirzepatida como uma ferramenta terapêutica robusta e versátil. Atualmente, suas principais indicações formais compreendem o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e o manejo da obesidade em adultos com Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 30kg/m². Todavia, o escopo de atuação do medicamento se estende para além do emagrecimento isolado: o tratamento também é indicado para indivíduos com IMC a partir de 27kg/m² quando o excesso de peso está associado a comorbidades crônicas, tais como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e apneia obstrutiva do sono. Como apontam De Melo, Felismino e Ferreira (2025), o acompanhamento médico contemporâneo tem revelado que os benefícios da molécula ultrapassam a regulação glicêmica, gerando uma proteção metabólica sistêmica e integral na saúde do paciente.

O grande motor por trás dessa resposta clínica expressiva reside na sinergia bioquímica discutida anteriormente. Ao mimetizar simultaneamente as incretinas intestinais, o GLP-1 e o GIP, a tirzepatida consegue otimizar caminhos metabólicos que os medicamentos de ação simples não alcançavam. Em vez de atuar em uma única frente, o coagonismo dual atua diretamente no atraso do esvaziamento gástrico e na sinalização neurológica da saciedade, reduzindo consideravelmente o consumo calórico involuntário. De acordo com os achados de Chuang *et al.* (2024), essa intervenção combinada gera uma repercussão metabólica profunda, pois estimula a oxidação de ácidos graxos periféricos ao mesmo tempo em que reconfigura as vias aferentes vagais que conectam o trato digestivo aos centros reguladores do apetite no cérebro, conforme detalhado por Forst (2024) e Melson *et al.* (2024).

Essa engrenagem fisiológica complexa se traduz em números expressivos nos ensaios clínicos, chamando a atenção pela magnitude dos resultados. Os dados apontam que o tratamento é capaz de promover uma redução superior a 20% do peso corporal total em pacientes com obesidade crônica. Para contextualizar o impacto desse dado, Dallazen *et al.* (2025) argumentam que essa taxa de sucesso aproxima os resultados da farmacoterapia moderna àqueles historicamente obtidos apenas por meio de intervenções cirúrgicas invasivas, como a cirurgia bariátrica. Além disso, quando colocada em perspectiva comparativa com os análogos isolados de GLP-1, a tirzepatida demonstrou maior velocidade no controle glicêmico e na eliminação de massa gorda. Sato *et al.* (2025) destacam que esse avanço farmacológico também desencadeia melhorias clínicas

indiretas cruciais, incluindo uma redução significativa nos níveis de Proteína C-Reativa (PCR), um importante marcador inflamatório, a diminuição drástica dos triglicerídeos e o aumento compensatório dos níveis de colesterol HDL.

A principal evidência científica que chancelou essa eficácia foi o renomado estudo clínico SURMOUNT-1. Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase 3 que avaliou o impacto da tirzepatida ao longo de 72 semanas em um grupo expressivo de 2.539 participantes com sobrepeso ou obesidade, excluindo indivíduos com diabetes tipo 2. Os voluntários foram distribuídos de forma aleatória entre doses semanais de 5 mg, 10 mg e 15 mg do fármaco, ou a administração de placebo, todos associados a mudanças no estilo de vida. Os desfechos desse estudo demonstraram um contraste nítido: enquanto o grupo placebo obteve uma redução de peso modesta de apenas -3,1%, os pacientes tratados com as doses de 5 mg, 10 mg e 15 mg alcançaram perdas médias impressionantes de -15,0%, -19,5% e -20,9%, respectivamente. Jastreboff *et al.* (2022) confirmam que a superioridade da tirzepatida foi estatisticamente significativa em todas as dosagens avaliadas ($p < 0,001$), solidificando o valor clínico da substância.

Diante de tais dados, torna-se evidente que o impacto do Mounjaro vai muito além de métricas antropométricas ou apelo estético. O emagrecimento acentuado funciona como um verdadeiro catalisador de bem-estar, mitigando os riscos associados a distúrbios cardiovasculares e devolvendo ao indivíduo sua capacidade funcional, autonomia e autoestima. Informações compartilhadas pelo Conselho Regional de Medicina da Paraíba (2024) reforçam que essa transformação global na saúde física e mental reposiciona o tratamento da obesidade, consolidando-o como uma estratégia essencial para a promoção de uma vida ativa, saudável e plena.

Por outro lado, o perfil de alta eficácia da tirzepatida exige uma contrapartida de vigilância e responsabilidade clínica, uma vez que a molécula não é isenta de riscos e efeitos colaterais. As evidências mostram que as reações adversas mais recorrentes se concentram no trato gastrointestinal, manifestando-se por meio de náuseas, episódios de vômito, diarreia e constipação. Embora esses sintomas tendam a ser de intensidade leve a moderada e ocorram predominantemente nas semanas iniciais de titulação da dose, eles representam um desafio real para a adesão do paciente ao tratamento prolongado. Soma-se a isso um problema de saúde pública crescente: o uso indiscriminado e sem supervisão profissional, frequentemente impulsionado pela busca imediata por padrões estéticos e pelo comércio de fórmulas manipuladas ou de procedência duvidosa. Conforme alerta Dos Santos (2025), a ausência de um acompanhamento clínico rigoroso e o desrespeito

aos protocolos aprovados elevam exponencialmente o risco de eventos colaterais graves, tornando indispensável a fiscalização e a conscientização sobre o uso seguro do medicamento.

Resultados e discussão

Os artigos que compuseram os resultados do estudo foram organizados no Quadro 1 abaixo, contendo informações referentes aos autores, ano de publicação, tipo de estudo e principais achados, com o objetivo de sintetizar as evidências científicas sobre a eficácia da tirzepatida no tratamento da obesidade.

Quadro 1- Síntese dos artigos selecionados

Autor/ano	Título	Tipo de estudo	Principais resultados
Aronne <i>et al.</i> (2024)	<i>Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial.</i>	Ensaio clínico de fase 3, randomizado.	O desfecho primário foi a variação percentual média de peso da semana 36 (randomização) até a semana 88. Os principais desfechos secundários incluíram a proporção de participantes na semana 88 que mantiveram pelo menos 80% da perda de peso durante o período inicial.
De Mello <i>et al.</i> (2025)	Impacto do Monjauro na perda de peso e qualidade de vida	Revisão integrativa da literatura.	A análise evidenciou que a tirzepatida promove reduções médias de até 22,8 kg em 72 semanas, superior à semaglutida, além de melhorias em parâmetros metabólicos e cardiovasculares. Observou-se ainda impacto positivo sobre medidas de qualidade de vida (EQ-5D, SF-36).

Giovanini <i>et al.</i> (2025)	Riscos e benefícios do uso da semaglutida e tirzepatida na redução de peso corporal.	Revisão integrativa da literatura.	Os resultados demonstram que a semaglutida promove reduções de peso de aproximadamente 15% a 16%, associadas à melhora de marcadores cardiometabólicos. A tirzepatida apresentou reduções ainda mais robustas, variando de 13, 6% a 17, 5%, além de melhorias metabólicas e efeitos positivos sobre o comportamento alimentar. Em relação à segurança, os eventos adversos mais frequentes foram gastrointestinais, náuseas, diarreia, constipação e vômitos, geralmente leves ou moderados e autolimitados.
Lin <i>et al.</i> (2023)	O uso da Tirzepatida no tratamento da obesidade: revisão sistemática de literatura.	Estudo de metanálise	A análise de dez estudos, envolvendo 9.873 pacientes, demonstrou que a tirzepatida promove redução significativa do peso corporal em comparação ao placebo, agonistas de GLP-1 e insulina, com efeito consistente em diferentes doses. Em relação à segurança, apresentou maior incidência de eventos adversos gerais e gastrointestinais, porém menor ocorrência de eventos

			graves e hipoglicemia, indicando um perfil de segurança globalmente favorável.
Cai <i>et al.</i> (2024)	<i>Tirzepatide as a novel effective and safe strategy for treating obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i>	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.	A metanálise demonstrou que a tirzepatida promove redução significativa do IMC, da circunferência da cintura e do peso corporal quando comparada a agonistas de GLP-1, placebo e insulina. Além disso, apresentou maior eficácia na obtenção de perdas de peso expressivas ($\geq 20\%$ e $\geq 25\%$), evidenciando superioridade em relação aos grupos controle.

Fonte: Autor, 2026.

Os achados evidenciam que a tirzepatida apresenta elevada eficácia na redução do peso corporal em indivíduos com obesidade. Estudos como o de Jastreboff *et al.* (2022), por meio do ensaio clínico SURMOUNT-1, demonstraram reduções médias de até 20,9% do peso corporal, resultado significativamente superior ao grupo placebo. Observou-se que a perda de peso com uso de tirzepatida nas três doses foi superior ao grupo placebo ($p < 0,001$ em todas as comparações). Esses dados são corroborados por Aronne *et al.* (2024), que também observaram manutenção da perda de peso em longo prazo com o uso contínuo do fármaco.

De forma complementar, os resultados do estudo de Dos Santos *et al.* (2025) apontam reduções médias de peso entre 15% e 22% em 72 semanas, além de melhorias nos parâmetros glicêmicos e cardiovasculares. De forma semelhante, Dallazen *et al.* (2025) destacam que a magnitude da perda de peso obtida com a tirzepatida se aproxima dos resultados observados em procedimentos cirúrgicos, como a cirurgia bariátrica, evidenciando um avanço relevante na terapêutica farmacológica da obesidade. Em contrapartida, Giovanini *et al.* (2025) ressaltam que, apesar da alta eficácia, a resposta ao

tratamento pode variar de acordo com fatores individuais, como adesão e presença de comorbidades.

No que diz respeito ao mecanismo de ação, os estudos analisados são consistentes, como o de Forzano *et al.* (2022), ao apontar que a ação dual nos receptores de GIP e GLP-1 é responsável pelos efeitos metabólicos observados. Segundo esses autores, esses receptores potencializam os efeitos metabólicos do fármaco, favorecendo a secreção de insulina, inibindo a liberação de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e induzindo sensação de saciedade. De acordo com esse estudo, essa atuação combinada promove maior controle glicêmico e redução do apetite, enquanto Sato *et al.* (2025) enfatizam melhorias adicionais em marcadores inflamatórios e lipídicos, como redução da proteína C-reativa e dos triglicerídeos.

Além dos benefícios metabólicos, alguns estudos também destacaram impactos positivos na qualidade de vida dos pacientes. De Mello *et al.* (2025) observaram melhora significativa na disposição física e no bem-estar emocional, indicando que a perda de peso está associada a ganhos psicossociais relevantes. Guiando-se por essa perspectiva, Lago (2025) contribui confirmando que o uso do medicamento está para além dos benefícios estéticos. Segundo o autor, os efeitos da tirzepatida refletem ganhos reais na saúde global, incluindo o controle de comorbidades como apneia do sono, hipertensão e dislipidemia.

Entretanto, apesar dos benefícios apontados pelos autores, os efeitos adversos também são amplamente descritos na literatura. Um estudo feito por Valente, Lopes e Moreira (2024) traz para discussão as reações colaterais, como os sintomas gastrointestinais (náuseas e vômitos) são os mais frequentes, especialmente no início do tratamento. Dos Santos *et al.* (2025) alertam para a necessidade de acompanhamento clínico rigoroso, sobretudo diante do uso crescente do medicamento para fins estéticos.

Nesse contexto, destaca-se o papel do farmacêutico na promoção do uso racional da tirzepatida. De Melo, Felismino e Ferreira (2025) enfatizam que a orientação profissional e a educação em saúde é essencial para garantir a adesão ao tratamento e minimizar riscos associados ao uso inadequado, especialmente no cenário de automedicação. Segundo Barros, Silva e Leite (2019) a avaliação do tratamento deve ser em conjunto com outros profissionais, discutindo a conduta mais adequada de acordo com as necessidades de cada paciente.

Dessa forma, os resultados analisados indicam que a tirzepatida representa um avanço significativo na farmacoterapia da obesidade, apresentando elevada eficácia na perda de peso e melhora de parâmetros metabólicos. Diante disso, observa-se que, embora

haja consenso entre os autores quanto à eficácia da tirzepatida na perda de peso, a literatura reforça a necessidade de uso supervisionado e individualizado, considerando tanto os benefícios quanto os potenciais riscos associados ao tratamento

Considerações finais

Os resultados demonstraram que o fármaco atua de forma superior quando comparado ao placebo, à insulina e a outros agonistas do receptor de GLP-1, contribuindo não apenas para a perda de peso, mas também para melhorias significativas em parâmetros metabólicos, como controle glicêmico, perfil lipídico e redução de fatores de risco cardiovascular. Esses efeitos estão diretamente relacionados ao seu mecanismo de ação dual, envolvendo os receptores de GIP e GLP-1, o que potencializa seus benefícios terapêuticos.

Apesar dos resultados promissores, este estudo apresenta limitações, como a escassez de dados em populações específicas, o que reforça a necessidade de investigações adicionais. Diante disso, sugere-se que estudos futuros sejam direcionados para a avaliação dos efeitos da tirzepatida em longo prazo, especialmente no que diz respeito à manutenção da perda de peso e à segurança prolongada do tratamento. Por fim, pesquisas que explorem o impacto do acompanhamento farmacêutico nos desfechos clínicos dos pacientes podem contribuir para fortalecer a prática clínica e otimizar os resultados terapêuticos.

Referências

ARONNE, Louis; SATTAR, Naveed; HORN, Deborah; BAYS, Harold; WHARTON, Sean; LIN, Wen-Yuan; AHMAD, Nadia; ZHANG, Shuyu; LIAO, Ran; BUNCK, Mathijs; JOURAVSKAYA, Irina. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 331, n. 1, p. 38-48, 2024. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2812936>. Acesso: 24 abr. 2026.

BARROS, Débora Santos Lula; SILVA, Dayde Lane Mendonça; LEITE, Silvana Nair. Serviços farmacêuticos clínicos na atenção primária à saúde do Brasil. **Trabalho, Educação e Saúde**, v. 18, n. 1, p. e0024071, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-7746-sol00240>. Acesso: 15 abr. 2026.

BECKHAUSER, Ana Paula et al. O papel da obesidade (e da perda de peso pela cirurgia bariátrica) nas doenças autoimunes. **BioSCIENCE**, v. 82, n. e, p. 032-032, 2024. DOI: <https://doi.org/10.55684/2024.82.e032>. Acesso: 11 nov. 2025.

BRIDI, Lívia Rocha; SILVA, Gabriel Henrique da; OLIVEIRA, Mariana Costa de; FERNANDES, Pedro Augusto. Uso de mounjaro (tirzepatida) no controle do diabetes tipo 2 e perda de peso. **Revista Contemporânea**, v. 5, n. 3, p. e7715–e7715, 2025. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/7715>. Acesso em: 20 de set. 2025.

CAI, Wenting; LIU, Yue; HE, Yanan; CHEN, Zhuo; ZHANG, Xinyu; CHEN, Yue. Tirzepatida como uma nova estratégia eficaz e segura para o tratamento da obesidade: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Frontiers in public health**, v. 12, p. 1277113, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2024.1277113/full>. Acesso: 03 mai. 2026.

DALLAZEN, Vincenzo Bellincanta; SOUZA, Rafael Augusto de; MARTINS, Camila Fernanda; COSTA, Juliana Pereira da; RIBEIRO, Lucas Henrique. Eficácia do Mounjaro em comparação à cirurgia bariátrica na perda de peso: evidências de uma revisão integrativa. **Contribuciones a Las Ciencias Sociales**, São José dos Pinhais, v. 18, n. 2, p. 01- 17, 2025. DOI: 10.55905/revconv.18n.2-024. Acesso em: 14 nov. 2025.

DE MELO, Ana Beatriz Nunes; DE OLIVEIRA FELISMINO, Ane Karoline; FERREIRA, Caio Fernando Martins. Tirzepatida (mounjaro®) e a atuação do farmacêutico clínico: inovação e desafios no tratamento da obesidade¹. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n. 11, p. 2744- 2759, 2025. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/22142>. Acesso em: 14 nov. 2025.

DE MELLO, Geraldo Henrique Kloss et al. IMPACTO DO MOUNJARO NA PERDA DE PESO E QUALIDADE DE VIDA. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 20, n. 2, p. 1-10, 2025. Disponível em: <https://remunom.ojsbr.com/multidisciplinar/article/view/4915/5239>. Acesso: 08 abr. 2026.

DOS SANTOS, Karla Scorsatto et al. Avaliação do efeito da tirzepatida na perda de peso: revisão sistemática. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 19, n. 120, p. 546-557, 2025. Disponível em: <https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/2782>. Acesso: 08 abr. 2026.

DOS SANTOS, Karla Scorsatto et al. Avaliação do efeito da tirzepatida na perda de peso: revisão sistemática. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 120, pág. 546-557, 2025.

FORZANO, Imma; VARZIDEH, Fahimeh. AVVISATO, Roberta. JANKAUSKAS, Stanislovas; MONE, Pasquale. SANTULLI, Gaetano. Tirzepatide: a systematic update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 23, p. 14631, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/23/14631>. Acesso: 24 abr. 2026.

GIOVANINI, Aline Brollo; PACHECO, Bruna Fernanda; DA SILVA, Carlos Eduardo; DE OLIVEIRA, Daniela Martins; LOPES, Eduarda Cristina. Riscos e benefícios do uso da semaglutida e tirzepatida na redução de peso corporal. **Revista Amazônica de Ciências Médicas e Saúde (ISSN: 3085-7244)**, v. 2, n. 1, p. 91-104, 2025. Disponível

em: <https://jiparana.emnuvens.com.br/racms/article/view/2257/1368>. Acesso: 24 abr. 2026.

JASTREBOFF, Ania; ARONNE, Lilly; AHMAD, Ahmad; WHARTON, Christine; WHARTON, Sean; GARVEY, Timothy; ACOSTA, Luis; GAAL, Jack; BHATTA, Kishore M.; CINCOTTA, Paolo; SMITH, Ruth A.; KELSEY, Jennifer L.; PALDÁNIUS, Rachel A.; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 3, p. 205–216, 2022. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206038>. Acesso: 24 abr 2026.

KORNELIUS, Edy; HSU, Chih-Cheng; LI, Wei-Cheng; LIN, Pei-Ying; KAO, Chia-Hung. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity receiving glucagon-like peptide-1 receptor agonists. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 24433, 2024.

LAGO, Larissa Mocellin; SILVA, Gabriela Pavan da; SOUZA, João Pedro Fernandes de; RIBEIRO, Mariana Alves; COSTA, Lucas Henrique da. O uso da tirzepatida no tratamento da obesidade: revisão sistemática de literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 7, n. 6, p. 158–177, 2025. DOI: 10.36557/2674-8169.2025v7n6p158- 177. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/5894>. Acesso em: 6 nov. 2025.

LIN, Fei; ZHANG, Yingying; ZHOU, Yue; XU, Yifan; WANG, Jingyi; LIU, Qianqian. **Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: a systematic review**. PLoS One, v. 18, n. 5, p. e0285197, 2023. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0285197>. Acesso: 3 mai. 2026.

PAIM, Brenda; DESCONSI, Karina; DE OLIVEIRA, Tania Sbeguen. A epidemiologia da obesidade e sobrepeso na adolescência: uma revisão sistemática: the epidemiology of obesity and overweight in adolescence: a systematic review. **Revista Gestão e Conhecimento**, v. 16, n. 1, p. 54-66, 2022. Disponível em: <https://ojs.revistagc.com.br/ojs/index.php/rgc/article/view/166>. Acesso em: 6 nov. 2025.

SATO, Ana Luiza Carvalho; ALMEIDA, Bruno Henrique de; FERREIRA, Camila Rodrigues; PEREIRA, Diego Matheus; SOUZA, Fernanda Lopes de. Tirzepatida no manejo do diabetes mellitus tipo 2 e obesidade: avanços terapêuticos e perspectivas clínicas. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 7, n. 11, p. 342–354, 2025. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/6561>. Acesso em: 12 nov. 2025.

VALENTE, Renata de Castro; LOPES, Carolina Dias; MOREIRA, Fábio Augusto. Eficácia e segurança do tirzepatida: uma revisão integrativa de literatura. **Contribuciones a las Ciencias Sociales**, Barcelona, v. 17, n. 5, p. e6106-e6106, 2024.

VERÍSSIMO, Victor Manoel de Oliveira; DA COSTA GONÇALVES, Wenester; DE SOUZA, Fabia Julliana Jorge. Manejo farmacêutico de pacientes com obesidade utilizando análogos de glp-1: uma revisão narrativa. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 11, n. 10, p. 2477-2488, 2025. DOI: 10.51891/rease.v11i10.21522. Acesso em: 13 nov. 2025.

VOGT, Évelin Itaela et al. Terapias farmacológicas para Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisão Integrativa do Eixo GLP-1/GIP e Estratégias Adjuvantes. **Jornal de Pesquisa Médica e Biociências**, 2025. DOI: 10.70164/jmbr.v2i5.858. Disponível em: <https://journalmbr.com.br/index.php/jmbr/article/view/858>. Acesso em: 13 nov. 2025.

SOBRE OS ORGANIZADORES DO LIVRO

DADOS CNPQ:

Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos



Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (2003) e Mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (2006). Doutor em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia (2013), Área de Concentração Biotecnologia em Saúde atuando principalmente com pesquisa relacionada a genética do câncer de mama. Participou como Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial Nível 3 de relevantes projetos tais como:

Projeto Genoma *Anopheles darlingi* (de 02/2008 a 02/2009); e Isolamento de genes de interesse biotecnológico para a agricultura (de 08/2009 a 12/2009). Atualmente é Professor Adjunto III da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, do Centro de Educação e Saúde onde é Líder do Grupo de Pesquisa BASE (Biotecnologia Aplicada à Saúde e Educação) e colaborador em ensino e pesquisa da UFRPE, UFRN e EMBRAPA-CNPA. Tem experiência nas diversas áreas da Genética, Fisiologia Molecular, Microbiologia e Bioquímica com ênfase em Genética Molecular e de Microrganismos, Plantas e Animais, Biologia Molecular e Biotecnologia Industrial. Atua em projetos versando principalmente sobre os seguintes temas: Metagenômica, Carcinogênese, Monitoramento Ambiental e Genética Molecular, Marcadores Moleculares Genéticos, Polimorfismos Genéticos, Bioinformática, Biodegradação, Biotecnologia Industrial e Aplicada, Sequenciamento de DNA, Nutrigenômica, Farmacogenômica, Genética na Enfermagem e Educação.

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva



Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco apresentando monografia na área de genética com enfoque em transgenia. Mestrado em Melhoramento Genético de Plantas pela Universidade Federal do Rural de Pernambuco com dissertação na área de melhoramento genético com enfoque em técnicas de imunodeteção. Doutora em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia, Área de Concentração Biotecnologia em Agropecuária) atuando principalmente com tema relacionado a transgenia de plantas. Pós-doutorado em Biotecnologia com concentração na área de Biotecnologia em Agropecuária. Atua com linhas de pesquisa focalizadas nas áreas de defesa de plantas contra estresses bióticos e abióticos, com suporte de ferramentas biotecnológicas e do melhoramento genético. Tem experiência na área de Engenharia Genética, com ênfase em isolamento de genes, expressão em plantas, melhoramento genético de plantas via transgenia, marcadores moleculares e com práticas de transformação de plantas via "ovary drip". Tem experiência na área de genética molecular, com ênfase nos estudos de transcritos, expressão diferencial e expressão gênica. Integra uma equipe com pesquisadores de diferentes instituições como Embrapa Algodão, UFRPE, UEPB e UFPB, participando de diversos projetos com enfoque no melhoramento de plantas.

Pesquisas Aplicadas em Farmácia

“Esperamos que tenham aproveitado todos os trabalhos disponíveis na íntegra e gratuitos para seu conhecimento e consulta.

Esta obra objetivou ampliar os seus horizontes sobre a temática proposta além dos muros acadêmicos, proporcionando uma visão mais realista, ampla e multidisciplinar desta área de estudo seus impactos e descobertas.

Os livros da Science compreendem do conhecimento mais simples ao mais complexo, do mais acadêmico ao mais aplicado, procurando sempre a socialização global com conhecimento científico respaldado e de qualidade, para que a sociedade possa se beneficiar em todos os sentidos.

Agradecemos o seu interesse em chegar até o final deste livro na busca por conhecimento. Aguardem novos títulos e eventos da Editora Science sempre comprometida com a qualidade e o sucesso da sua publicação.”

PARA MAIS INFORMAÇÕES E OBRAS DA EDITORA SCIENCE ACESSE:

www.editorascience.com.br

Siga nossas redes sociais e amplie o alcance dos nossos livros:

Facebook: <http://www.facebook.com/editorascience>

Instagram: <https://www.instagram.com/editorascience>



Todos os Direitos Reservados

