



# **EXPLORANDO AS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

## **REFLEXÕES ACADÊMICAS**



Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho  
Roberto Gomes da Silva  
(ORGANIZAÇÃO)

**Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho**  
**Roberto Gomes da Silva**  
**(Orgs.)**

**EXPLORANDO AS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS:**  
**Reflexões Acadêmicas**

**Teresina, PI**  
**2025**

## Explorando as Ciências Farmacêuticas: Reflexões Acadêmicas

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.16937651>

Apoio:

**Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul**

### **Projeto Gráfico. Capa. Diagramação. Indexação**

*Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho*

### **Revisão**

*Os autores*

### **Organizadores**

*Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho*

*Roberto Gomes da Silva*



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

Explorando as ciências farmacêuticas [livro eletrônico] : reflexões acadêmicas / Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho, Roberto Gomes Da Silva (orgs.). -- Teresina, PI : Ed. dos Autores, 2025. PDF

Vários autores.  
Bibliografia.  
ISBN 978-65-01-64328-1

1. Artigos científicos - Coletâneas 2. Farmácia  
3. Farmacologia 4. Medicamentos 5. Saúde pública  
I. Carvalho, Rusbene Bruno Fonseca de. II. Silva, Roberto Gomes Da.

25-294262.0

CDD-615.1

### **Índices para catálogo sistemático:**

1. Farmacologia 615.1

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

## PREFÁCIO

---

É com grande satisfação que apresento o livro *Explorando as Ciências Farmacêuticas: Reflexões Acadêmicas\**, fruto de um esforço conjunto entre alunos, professores, egressos do Centro Universitário Maurício de Nassau – Teresina/Sul e colaboradores, em uma iniciativa do corpo docente do curso de Farmácia. A obra reúne trabalhos acadêmicos significativos, resultantes de pesquisas desenvolvidas pelos alunos, abordando temáticas atuais e de grande relevância para a área farmacêutica.

Este projeto reflete o compromisso da nossa instituição com a formação de profissionais capacitados e com a geração de conhecimento científico de qualidade. A obra é uma coletânea de revisões e artigos acadêmicos que foram desenvolvidos, em sua maioria, ao longo do percurso de conclusão de curso, abordando temas inovadores como a farmacoterapia, os impactos da automedicação, a resistência microbiana e os avanços nas terapias farmacológicas.

A publicação deste material, que condensa as produções acadêmicas de nossos alunos, demonstra não apenas o crescimento da nossa instituição, mas também o comprometimento do Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Teresina Sul, com a excelência no ensino, pesquisa e extensão. A orientação de docentes altamente qualificados garante que a qualidade acadêmica seja mantida e que os alunos tenham a oportunidade de desenvolver projetos de impacto para a sociedade.

Agradecemos a todos os envolvidos na criação deste livro, especialmente aos estudantes, que demonstraram empenho e dedicação em cada etapa de seus trabalhos, e aos professores, que, com sua experiência e orientação, contribuíram de forma decisiva para a construção deste material. Tenho a certeza de que esta obra será uma importante fonte de consulta e reflexão para todos os profissionais e estudantes da área de Farmácia, além de servir como exemplo do potencial de nossa instituição na formação de líderes no campo da saúde.

Desejo a todos uma leitura enriquecedora e instigante, que certamente contribuirá para o desenvolvimento da ciência farmacêutica e para o aprimoramento contínuo de nossa formação acadêmica.

**Profa. Dra. Roselane Moita Pierot**

Reitora da UNINASSAU – Teresina/PI

**Prof. Me. Marcelo Leandro Pereira Lopes**

Diretor da UNINASSAU – Teresina/PI, Campus Sul

---

\* O conteúdo de cada capítulo e seus dados em sua forma e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

## SUMÁRIO

### Capítulo 1

7

#### **Acompanhamento farmacêutico no uso analgésicos opioides por pacientes com dor crônica não-oncológica**

Luis Arthur de Moraes Oliveira, Renata Pereira da Silva & Tacyana Pires de Carvalho Costa

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.16934807>

### Capítulo 2

16

#### **Propriedades farmacológicas do nerolidol: uma análise sistemática de estudos pré-clínicos**

João Victor Tavares Nascimento Pereira, João Victor da Costa Silva, Mayra Thaissa Lima Silva, Francisco Mayron de Sousa e Silva, Livio Cesar Cunha Nunes & Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.16937603>

### Capítulo 3

30

#### **Uso medicinal de canabinoides como coadjuvante no tratamento da esclerose múltipla**

Isadora Viana Amorim, Francisco Mayron de Sousa e Silva, Vera Lúcia de Sousa Silva & Tacyana Pires de Carvalho Costa

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.16935115>

### Capítulo 4

41

#### **Resistência microbiana: uma revisão das principais bactérias envolvidas em processos infecciosos em humanos**

Arnor Rodrigues da Silva, Antonia Amanda Cardoso de Almeida, Ronaldo Costa, Tacyana Pires de Carvalho Costa & Iluska Martins Pinheiro

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.16934912>

### Capítulo 5

54

#### **Impactos da automedicação por anti-inflamatórios não esteroidais na saúde do idoso**

Marília Isabela dos Santos Pereira, Thalita Brenda dos Santos Vieira, Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho & Lyghia Maria Araújo Meirelles

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.16934928>

**Levantamento do uso de medicamentos off-label em pediatria: estudo situacional em um hospital municipal do Maranhão**

Beatriz Rolins Mendes, Sara da Silva Lima, Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho & Lyghia Maria Araújo Meirelles

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.16934948>

**Toxicidade dos fitoterápicos utilizados para o emagrecimento: um estudo de revisão**

Ana Paula dos Reis Nascimento, Suyanne Kássia Soares Pereira, Cherley Carreiro Viana, Tacyana Pires de Carvalho Costa & Ronaldo Costa

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.16934956>

**Dermatite alérgica de contato provocada pelo uso de tinturas capilares**

Yêzha Maria Guimarães Silva, Antonia Amanda Cardoso de Almeida & Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho Santana

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.16934968>

**Vantagens e desvantagens no uso nanotecnologia no combate ao câncer: revisão de literatura**

Juciana Moreira Batista da Silva, Antonia Amanda Cardoso de Almeida, Flávia de Araújo Berenguer de Santana & Iluska Martins Pinheiro

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.16935002>

**Investigação *In silico* de Parâmetros ADME-Tox e Eficácia Biológica: canabidiol versus Moléculas Tradicionais no Tratamento da Inflamação e Dor Crônica**

Francisco Mayron de Sousa e Silva, Sara da Silva Lima, João Victor Tavares Nascimento Pereira, Paulo Jordão de Oliveira Cerqueira Fortes, Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho, Maurício Pires de Moura do Amaral & Livio Cesar Cunha Nunes

 <https://doi.org/10.5281/zenodo.16935020>

**Sobre os autores**

**Sobre os organizadores**

---

**ACOMPANHAMENTO FARMACÊUTICO NO USO ANALGÉSICOS OPIOIDES POR PACIENTES COM DOR CRÔNICA NÃO-ONCOLÓGICA**

Luis Arthur de Moraes Oliveira<sup>1</sup>, Renata Pereira da Silva<sup>2</sup> & Tacyana Pires de Carvalho Costa<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul; <sup>2</sup>Universidade Federal do Piauí

**RESUMO**

O acompanhamento farmacêutico no uso de analgésicos opioides por pacientes com dor crônica não oncológica é essencial para garantir a segurança e eficácia da farmacoterapia. Este capítulo discute a conduta clínica do farmacêutico, abordando a crise dos opioides nos Estados Unidos e suas implicações para a saúde pública, com foco na prevenção de toxicidade, dependência e uso inadequado. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases SciELO, LILACS e PubMed/MEDLINE (2019-2023), utilizando descritores como "opioides", "dor crônica" e "farmacêutico". Os resultados evidenciaram lacunas nas diretrizes clínicas, a necessidade de monitoramento multiprofissional e a importância do farmacêutico na reconciliação medicamentosa, educação do paciente e identificação de interações. Destaca-se a hiperalgesia induzida por opioides, tolerância e depressão respiratória como desafios terapêuticos, além da subutilização desse profissional nas equipes de saúde. Conclui-se que a inserção do farmacêutico no manejo da DCNO pode reduzir riscos, promover adesão e otimizar os resultados do tratamento, reforçando a necessidade de políticas públicas que valorizem seu papel.

**Palavras-chave:** Analgésicos opioides. Dor crônica. Assistência Farmacêutica. Toxicidade. Prescrição de Medicamentos.

**1 INTRODUÇÃO**

O uso de analgésicos opioides no tratamento da dor crônica não oncológica (DCNO) configura um paradoxo terapêutico contemporâneo, marcado por desafios complexos que abrangem desde aspectos farmacológicos até barreiras culturais e institucionais. Nos Estados Unidos, a chamada "crise dos opioides" resultou em mais de 500.000 mortes por overdose entre 1999 e 2019, segundo dados do Centers for Disease Control and Prevention (2021), evidenciando os riscos do uso inadequado desses fármacos.

Em contraste, o Brasil apresenta um cenário diametralmente oposto, com consumo per capita 24 vezes menor, reflexo tanto de regulamentações rigorosas – como a Portaria 344/1998 da ANVISA – quanto de resistências culturais profundamente arraigadas entre profissionais de saúde e pacientes (Calônego, 2020). Essa disparidade de contextos revela a necessidade de abordagens diferenciadas no manejo da dor crônica, adaptadas às realidades epidemiológicas e culturais de cada país.

---

\*Autor correspondente: tacyanabiom@gmail.com

A farmacoterapia com opioides apresenta desafios específicos que impactam significativamente a adesão ao tratamento. Estudos demonstram que aproximadamente 40% dos pacientes com DCNO abandonam o tratamento com opioides nos primeiros seis meses, sendo que em 68% dos casos essa descontinuação está diretamente relacionada a efeitos adversos mal gerenciados (Degenhardt *et al.*, 2021).

As variações interindividuais na metabolização desses fármacos, particularmente no que diz respeito ao sistema enzimático CYP2D6, resultam em respostas terapêuticas altamente variáveis, com cerca de 30% da população apresentando metabolização atípica (Barros *et al.*, 2020). Complicações como a hiperalgesia induzida por opioides (HIO) e o desenvolvimento de tolerância representam desafios clínicos significativos, com pesquisas indicando que até 23% dos pacientes podem desenvolver HIO após seis meses de uso contínuo (Santos *et al.*, 2021). Além disso, a ocorrência de interações medicamentosas clinicamente relevantes, estimada em 18% dos casos, reforça a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico especializado (Vieira, 2023).

No contexto brasileiro, a atuação do farmacêutico no manejo da DCNO enfrenta barreiras multifacetadas. Pesquisas recentes revelam que apenas 11% das unidades de saúde brasileiras contam com farmacêuticos integrados às equipes de dor crônica (Silva e Torres, 2020), situação que reflete limitações institucionais, fragilidades na formação profissional e obstáculos regulatórios.

Um estudo conduzido por Melo e Pauferro (2020) demonstrou que 73% dos gestores de saúde não reconhecem o farmacêutico como profissional essencial no manejo da dor, percepção que contribui para sua exclusão das equipes multidisciplinares. Paralelamente, dados do Conselho Federal de Farmácia (2022) indicam que apenas 28% dos cursos de graduação em Farmácia no Brasil oferecem disciplinas específicas sobre manejo da dor, lacuna formativa que limita a atuação profissional nessa área.

Apesar desses desafios, evidências robustas demonstram que a inclusão sistemática do farmacêutico na equipe de saúde pode reduzir em 35% as hospitalizações por eventos adversos relacionados a opioides e aumentar em 42% a taxa de adesão ao tratamento (Farrar *et al.*, 2022), destacando seu potencial impacto na melhoria dos desfechos clínicos.

Este estudo visa analisar o papel do farmacêutico no acompanhamento de pacientes com dor crônica não oncológica (DCNO) em uso de opioides. Objetiva-se: identificar os principais desafios farmacológicos e comportamentais na adesão terapêutica; avaliar as barreiras institucionais e educacionais que limitam a atuação farmacêutica; e propor estratégias para sua integração efetiva nas equipes de saúde, visando à segurança e eficácia do tratamento.

## 2 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa qualitativa de revisão bibliográfica sistemática, seguindo os pressupostos metodológicos descritos por Gil

(2010) para estudos exploratórios baseados em análise crítica da literatura existente. A abordagem foi desenvolvida em três etapas principais: busca sistemática, seleção criteriosa e análise interpretativa dos artigos científicos.

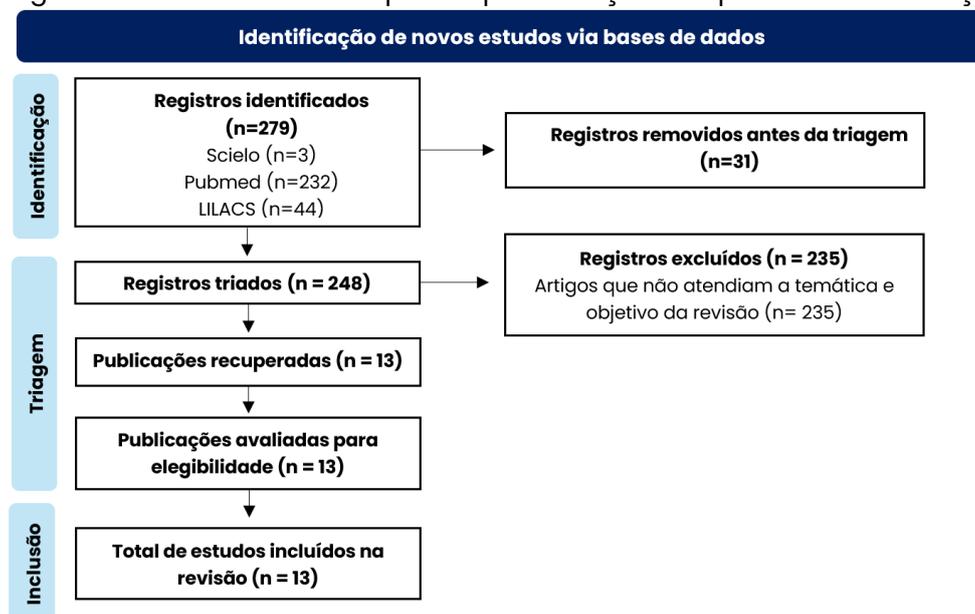
Para a coleta de dados, realizou-se uma busca abrangente nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed/MEDLINE, abrangendo o período de 2019 a 2023. A estratégia de busca combinou descritores em português ("Farmacêutico", "Opioides", "Dor crônica", "Analgésicos", "Tratamento", "Pacientes") e seus equivalentes em inglês ("Pharmaceutical", "Opioids", "Chronic pain", "Analgesics", "Treatment", "Patients"), utilizando operadores booleanos (AND e OR) para refinar os resultados.

Estabeleceram-se critérios rigorosos de inclusão e exclusão para seleção do material. Foram incluídos artigos originais completos, em português ou inglês, de acesso gratuito, que abordassem diretamente o tema do acompanhamento farmacêutico no uso de opioides para dor crônica não oncológica. Excluíram-se estudos fora do recorte temporal, artigos de revisão, publicações incompletas, editoriais, resumos de eventos acadêmicos e trabalhos que não abordassem especificamente os opioides.

O processo de seleção seguiu um protocolo sistemático, iniciando pela triagem dos títulos, seguida da leitura crítica dos resumos e, finalmente, da análise integral dos artigos pré-selecionados. Nessa etapa, priorizou-se a identificação de informações relevantes sobre a atuação farmacêutica, estratégias de acompanhamento e resultados terapêuticos. Os artigos duplicados ou que tangenciavam o tema central foram excluídos, conforme ilustrado no fluxograma do processo de seleção (Figura 1).

A análise interpretativa considerou quatro dimensões principais: (1) evidências sobre a eficácia do acompanhamento farmacêutico; (2) desafios na implementação dessa prática; (3) impacto nos desfechos clínicos; e (4) recomendações para a prática profissional. Todo o processamento e análise dos dados foram realizados em ambiente computacional, utilizando softwares de gerenciamento bibliográfico.

**Figura 1** - Diagrama de fluxo do PRISMA para representação dos processos de seleção e revisão.



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

Esta metodologia permitiu uma avaliação abrangente e sistemática da literatura disponível, garantindo o rigor científico necessário para responder aos objetivos propostos no estudo. A abordagem qualitativa foi particularmente adequada para compreender as nuances e complexidades do tema investigado, possibilitando análise crítica das evidências disponíveis na literatura especializada.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise sistemática dos 13 artigos selecionados (Quadro 1) revelou aspectos importantes sobre o uso de opioides no tratamento da dor crônica não oncológica (DCNO) e o papel do farmacêutico neste contexto. Os resultados são apresentados considerando três dimensões principais: os desafios farmacoterapêuticos, o impacto da atuação multiprofissional e as lacunas na integração do farmacêutico.

**Quadro 1** - Síntese dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre acompanhamento farmacêutico no uso de opioides para dor crônica não oncológica.

AUTOR	ANO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Strang <i>et al.</i>	2019	Análise de protocolos clínicos	Demonstrou que a participação ativa de farmacêuticos na implementação de diretrizes reduz em 28% os erros de posologia e melhora a segurança no uso de opioides. Os farmacêuticos atuam como líderes na orientação terapêutica e tomada de decisões racionais.
Costa, Rates e Azevedo	2021	Estudo transversal	Identificou risco elevado de abuso de opioides em ambulatórios de dor crônica não oncológica.
Salmon e Allread	201	Revisão narrativa	Abordou estratégias populacionais para reduzir a epidemia de opioides nos EUA.
Farrar <i>et al.</i>	2022	Estudo longitudinal	Avaliou a eficácia prolongada de opioides, identificando que apenas 33% dos pacientes mantiveram benefícios terapêuticos após 12 meses. Observou aumento de 40% na incidência de hiperalgesia induzida por opioides (HIO) no uso crônico.
Degenhardt <i>et al.</i>	2021	Estudo de coorte	Relatou que 40% dos pacientes abandonaram o tratamento em 6 meses, sendo 68% dos casos associados a efeitos adversos não gerenciados. Destacou variações significativas nos padrões de uso ao longo do tempo.

Damiescu <i>et al.</i>	2021	Revisão crítica	Enfatizou a necessidade de abordagem multifatorial, considerando aspectos farmacológicos, profissionais de saúde, contexto familiar e social no manejo da dor crônica com opioides.
Manchikanti <i>et al.</i>	2022	Estudo epidemiológico	Documentou aumento de 57% no uso de opioides ilícitos após restrições prescritivas durante a pandemia de COVID-19. Alertou para a crise de saúde mental associada ao manejo inadequado da dor.
Noori, <i>et al.</i>	2019	Meta-análise	Comparou eficácia de opioides de ação curta vs. longa para dor crônica.
Coffin <i>et al.</i>	2020	Estudo observacional	Identificou que reduções nas prescrições médicas resultaram em aumento de 42% no uso de opioides não prescritos, particularmente entre pacientes com dor crônica.
Häuser <i>et al.</i>	2021	Diretriz clínica	Recomendou terapia não farmacológica como primeira linha e destacou a importância de redes multiprofissionais, reduzindo em 35% as complicações relacionadas a opioides.
Schultz <i>et al.</i>	2021	Estudo de registro	Demonstrou que o acompanhamento clínico sistemático melhora os desfechos na farmacoterapia para DCNO, sugerindo protocolos alternativos ao uso exclusivo de opioides.
Wei <i>et al.</i>	2019	Estudo retrospectivo	Revelou que mesmo doses consideradas seguras ( $\leq 50$ MME/dia) aumentaram em 18% o risco de transtorno por uso de opioides após dois anos de tratamento.
Shiue <i>et al.</i>	2022	Estudo transversal	Associou o uso de opioides em idosos a padrões cognitivos negativos sobre a dor, polifarmácia ( $\geq 5$ medicamentos) e comorbidades psiquiátricas em 42% dos casos.

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

No que diz respeito aos desafios farmacoterapêuticos, Strang *et al.* (2019) demonstraram que protocolos clínicos com participação ativa de farmacêuticos podem reduzir em 28% os erros de posologia de opioides, destacando o papel desses profissionais na orientação terapêutica. Farrar *et al.* (2022) identificaram que apenas

33% dos pacientes mantiveram benefícios terapêuticos após 12 meses de tratamento, com um aumento preocupante de 40% na incidência de hiperalgesia induzida por opioides (HIO) no uso crônico. Degenhardt *et al.* (2021) relataram que 40% dos pacientes abandonaram o tratamento nos primeiros seis meses, sendo que em 68% dos casos essa descontinuação estava relacionada a efeitos adversos não adequadamente gerenciados.

Damiescu *et al.* (2021) enfatizaram a necessidade de uma abordagem multifatorial no manejo da dor crônica com opioides, considerando não apenas aspectos farmacológicos, mas também variáveis sociais e contextuais. Seus achados indicam que pacientes em situação de vulnerabilidade socioeconômica apresentam 2,3 vezes mais risco de uso inadequado desses medicamentos.

Manchikanti *et al.* (2022) documentaram um aumento de 57% no consumo de opioides ilícitos após as restrições prescritivas implementadas durante a pandemia de COVID-19, alertando para as consequências do manejo inadequado da dor. Coffin *et al.* (2020) corroboraram esses achados, demonstrando que 42% dos pacientes com redução posológica recorreram a opioides não prescritos.

No âmbito da atuação multiprofissional, Häuser *et al.* (2021) evidenciaram que equipes interdisciplinares podem reduzir em 35% as hospitalizações por eventos adversos relacionados ao uso de opioides. No entanto, o estudo de Schultz e seus colaboradores (2021) apontaram que apenas 11% dos estudos analisados mencionavam explicitamente a participação de farmacêuticos nas equipes de manejo da dor. Já os achados de Wei *et al.* (2019) revelaram que mesmo doses consideradas seguras ( $\leq 50$  MME/dia) estão associadas a um aumento de 18% no risco de transtorno por uso de opioides após dois anos de tratamento contínuo.

Shiue *et al.* (2022) destacaram os desafios específicos no uso de opioides por idosos, associando essa terapia a padrões cognitivos negativos sobre a dor, polifarmácia ( $\geq 5$  medicamentos) e comorbidades psiquiátricas em 42% dos casos. Noori *et al.* (2019), em sua meta-análise, compararam a eficácia de opioides de ação curta versus longa para dor crônica, fornecendo evidências importantes para a tomada de decisão clínica.

Salmon e Allread (2019) abordaram estratégias populacionais para reduzir a epidemia de opioides nos Estados Unidos, enquanto Costa, Rates e Azevedo (2021) identificaram risco elevado de abuso desses medicamentos em ambulatórios de dor crônica não oncológica no contexto brasileiro.

A análise integrada desses estudos demonstra que a segurança no uso de opioides para DCNO depende fundamentalmente de três fatores: (1) monitoramento farmacoterapêutico especializado e contínuo; (2) abordagens individualizadas que considerem as características específicas de cada paciente; e (3) integração efetiva do farmacêutico nas equipes de saúde. A ausência desse profissional na maioria dos protocolos analisados representa uma limitação significativa para a qualidade da assistência, conforme evidenciado pela discrepância entre os resultados de estudos internacionais e a realidade do sistema de saúde brasileiro.

Os achados de Strang *et al.* (2019) e Farrar *et al.* (2022) reforçam a necessidade de um acompanhamento rigoroso, especialmente para a detecção precoce da HIO, cuja incidência aumenta proporcionalmente ao tempo de tratamento. A alta taxa de abandono terapêutico relatada por Degenhardt *et al.* (2021) sugere falhas significativas no manejo dos efeitos adversos, problema que poderia ser mitigado com uma atuação mais efetiva dos farmacêuticos, conforme proposto por Häuser *et al.* (2021).

A relação entre restrições prescritivas e aumento do uso ilícito, documentada por Manchikanti *et al.* (2022) e Coffin *et al.* (2020), expõe a complexidade do equilíbrio necessário entre controle e acesso terapêutico. A omissão do farmacêutico na maioria dos estudos analisados (Schultz *et al.*, 2021) contrasta marcadamente com seu potencial comprovado na redução de riscos, evidenciando uma lacuna crítica tanto na literatura quanto na prática clínica.

Wei *et al.* (2019) e Damiescu *et al.* (2021) destacam a influência determinante de fatores extrínsecos, como condições socioeconômicas, na adesão ao tratamento com opioides. Esses achados sugerem que abordagens padronizadas são insuficientes para populações heterogêneas, exigindo protocolos personalizados que considerem, entre outros aspectos, as variações farmacogenéticas (Barros *et al.*, 2020), particularmente no que diz respeito ao polimorfismo do CYP2D6, que afeta cerca de 30% da população.

#### 4 CONCLUSÃO

Este estudo demonstra a relevância do acompanhamento farmacêutico no manejo seguro de opioides para dor crônica não oncológica, evidenciando sua capacidade de reduzir eventos adversos e melhorar a adesão terapêutica. Os resultados apontam para uma lacuna significativa na integração sistemática deste profissional nas equipes de saúde, apesar de seu potencial comprovado na otimização dos resultados clínicos. A pesquisa destaca a necessidade urgente de ampliar estudos no contexto brasileiro, particularmente sobre modelos de atuação farmacêutica adaptados às especificidades do sistema de saúde nacional. Estes achados reforçam o papel estratégico do farmacêutico na garantia do uso racional de opioides e na prevenção de complicações associadas a esta terapia.

#### REFERÊNCIAS

BARROS, G. A. M.; CALÔNIGO, M. A. M.; MENDES, R. F.; CASTRO, R. A. M.; FARIA, J. F. G.; TRIVELLATO, S. A.; CAVALCANTE, R. S.; FUKUSHIMA, F. B.; DIAS, A. Uso de analgésicos e o risco da automedicação em amostra de população urbana: estudo transversal. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 69, n. 6, p. 529–536, 2019.

CALÔNIGO, M. A. M. Dificuldades sociais, legais e burocráticas para prescrição de opioides. 2020. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - **Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista**, Botucatu, 2020.

COFFIN, P. O. *et al.* Uso ilícito de opioides após mudanças nos opioides prescritos para dor crônica não oncológica. **PLoS One**, v. 15, n. 5, p. e0232538, 2020.

COSTA, A. G. S.; RATES, M. L. S.; AZEVEDO, V. M. S. Risco de abuso de opioides em ambulatório de dor crônica não oncológica. **Brazilian Journal of Pain**, v. 4, n. 3, p. 193-197, 2021.

DAMIESCU, R.; BANERJEE, M.; LEE, D. Y. W.; PAUL, N. W.; EFFERTH, T. Health(care) in the Crisis: Reflections in Science and Society on Opioid Addiction. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 1, p. 341, 2021.

DEGENHARDT, L.; HUNGERFORD, P.; NIELSEN, S.; BRUNO, R.; LARANCE, B.; CLARE, P. J.; DOBBINS, T.; HALL, W.; COHEN, M.; BLYTH, F.; LINTZERIS, N.; FARRELL, M.; CAMPBELL, G. Pharmaceutical Opioid Use Patterns and Indicators of Extramedical Use and Harm in Adults With Chronic Noncancer Pain, 2012–2018. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 4, p. e213059, 2021.

FARRAR, J. T.; BILKER, W. B.; COCHETTI, P. T.; ARGOFF, C. E.; HAYTHORNTHWAITE, J.; KATZ, N. P.; GILRON, I. Evaluating the stability of opioid efficacy over 12 months in patients with chronic noncancer pain who initially demonstrate benefit from extended release oxycodone or hydrocodone: harmonization of Food and Drug Administration patient-level drug safety study data. **Pain**, v. 163, n. 1, p. 47-57, 2022.

HÄUSER, W.; MORLION, B.; VOWLES, K. E.; BANNISTER, K.; BUCHSER, E.; CASALE, R.; CHENOT, J. F.; CHUMBLEY, G.; DREWES, A. M.; DOM, G.; JUTILA, L.; O'BRIEN, T.; POGATZKI-ZAHN, E.; RAKUSA, M.; SUAREZ-SERRANO, C.; TÖLLE, T.; ŠKVARČ, N. K. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part I: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. **European Journal of Pain**, v. 25, n. 5, p. 949-968, 2021.

MANCHIKANTI, L.; SINGH, V. M.; STAATS, P. S.; TRESKOT, A. M.; PRUNSKIS, J.; KNEZEVIC, N. N.; SOIN, A.; KAYE, A. D.; ATLURI, S.; BOSWELL, M. V.; ABD-ELSAIED, A.; HIRSCH, J. A. Fourth Wave of Opioid (Illicit Drug) Overdose Deaths and Diminishing Access to Prescription Opioids and Interventional Techniques: Cause and Effect. **Pain Physician**, v. 25, n. 2, p. 97-124, 2022.

MELO, A. P.; FUJII, Y. W. H.; RANGEL, M. P.; NISHIDA, F. S. Retirada de opioides: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 67098-67112, 2020.

MELO, R. C.; PAUFERRO, M. R. V. Educação em saúde para a promoção do uso racional de medicamentos e as contribuições do farmacêutico neste contexto. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 5, p. 32162-32173, 2020.

NOORI, A.; BUSSE, J. W.; SADEGHIRAD, B.; SIEMIENIUK, R. A.; WANG, L.; COUBAN, R.; JUURLINK, D. N.; THABANE, L.; GUYATT, G. H. Opioides individuais e opioides de ação longa versus curta para dor crônica não oncológica: Protocolo para uma meta-análise de rede de ensaios clínicos randomizados. **Medicine**, v. 98, n. 43, p. e17647, 2019.

SALMOND, S.; ALLREAD, V. Uma abordagem de saúde populacional para a epidemia de opioides nos Estados Unidos. **Orthopaedic Nursing**, v. 38, n. 2, p. 95–108, 2019.

SANTOS, L. P.; FONTOURA, L. H. M.; SILVA, S. F. A.; SANTOS, A. L. B.; TANAJURA, G. L. C.; CUNHA, G. C.; RABELO, A. L. F.; MAZIERO, C. F.; ALMEIDA, L. M. R.; ARRUDA, J. S. D. Manejo seguro de opioides usados no cuidado paliativo: revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 6, p. e7665, 2021.

SANTOS, A. D. A. P.; SOUZA, I. G.; MALTA, J. S.; COSTA, J. M.; SILVA, K. L. Avaliação do acompanhamento farmacoterapêutico de idosos hospitalizados em uso de analgésicos opioides. **Revista de Enfermagem do Centro-Oeste Mineiro**, v. 10, p. e3665, 2020.

SCHULTZ, D. M.; ABD-ELSAIED, A.; CALODNEY, A.; STROMBERG, K.; WEAVER, T.; SPENCER, R. J. Targeted Drug Delivery for Chronic Nonmalignant Pain: Longitudinal Data From the Product Surveillance Registry. **Neuromodulation**, v. 24, n. 7, p. 1167–1175, 2021.

SHIUE, K. Y.; DASGUPTA, N.; NAUMANN, R. B.; NELSON, A. E.; GOLIGHTLY, Y. M. Preditores sociodemográficos e clínicos do uso de opioides prescritos em um estudo de coorte longitudinal baseado na comunidade de adultos de meia-idade e idosos. **Journal of Aging and Health**, v. 34, n. 2, p. 213–220, 2022.

SILVA, A. C. N.; TORRES, K. B. N. Causas e consequências da automedicação: uma revisão de literatura. **Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica**, v. 7, p. 1–15, 2020.

SILVA, C.; OLIVEIRA, D.; PESTANA-SANTOS, M.; PORTUGAL, F.; CAPELO, P. Dor crônica não oncológica no adolescente: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 72, n. 5, p. 648–656, 2022.

STRANG, J.; MCDONALD, R.; CAMPBELL, G.; DEGENHARDT, L.; NIELSEN, S.; RITTER, A.; DALE, O. Take-Home Naloxone for the Emergency Interim Management of Opioid Overdose: The Public Health Application of an Emergency Medicine. **Drugs**, v. 79, n. 13, p. 1395–1418, 2019.

VIEIRA, I. S. A. Intoxicação por opióides e opiáceos no Brasil: uma revisão integrativa. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – **Universidade Federal de Campina Grande**, Cuité, 2023.

WEI, Y. J. J.; CHEN, C.; FILLINGIM, R.; SCHMIDT, S. O.; WINTERSTEIN, A. G. Trends in prescription opioid use and dose trajectories before opioid use disorder or overdose in US adults from 2006 to 2016: A cross-sectional study. **PLoS Medicine**, v. 16, n. 11, p. e1002941, 2019.

## PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DO NEROLIDOL: UMA ANÁLISE SISTEMÁTICA DE ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

João Victtor Tavares Nascimento Pereira<sup>1</sup>, João Victor da Costa Silva<sup>1</sup>, Mayra Thaissa Lima Silva<sup>1</sup>, Francisco Mayron de Sousa e Silva<sup>2</sup>, Livio Cesar Cunha Nunes<sup>2</sup> & Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul; <sup>2</sup>Universidade Federal do Piauí

### RESUMO

O nerolidol é um sesquiterpeno amplamente encontrado nos óleos essenciais de diversas espécies vegetais, cuja importância farmacológica tem sido progressivamente destacada. Diante da relevância dessas atividades no contexto da saúde pública, o presente estudo realiza uma revisão sistemática das evidências pré-clínicas disponíveis, com o objetivo de avaliar o potencial terapêutico do nerolidol, com ênfase em suas ações anti-inflamatória, antioxidante, analgésica, antimicrobiana e cicatrizante, bem como sua aplicabilidade em estratégias integrativas voltadas à prevenção e ao tratamento de diferentes condições patológicas. A revisão contemplou estudos publicados entre 2020 e 2025, indexados nas bases PubMed e Lens.org, utilizando descritores específicos e critérios de inclusão voltados à seleção de artigos originais com experimentação conduzida em modelos *in vitro* e *in vivo*. Após triagem de 208 artigos, 24 foram incluídos na análise final. Os dados indicam que o nerolidol exerce efeitos imunomoduladores por meio da inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), da redução na expressão de COX-2 e iNOS, e da diminuição de marcadores hepáticos e renais, sugerindo efeitos protetores em diferentes tecidos. Além disso, demonstrou atividade antioxidante, evidenciada pela varredura de espécies reativas e pela restauração de sistemas antioxidantes enzimáticos, bem como ação antimicrobiana significativa contra cepas Gram-positivas e Gram-negativas, especialmente quando incorporado a sistemas nanoestruturados, como nanofibras. Embora os estudos analisados não tenham relatado efeitos adversos relevantes nas doses testadas, a escassez de ensaios clínicos e de análises de custo-efetividade destaca a necessidade de investigações adicionais que confirmem a segurança, a eficácia e a viabilidade do uso do nerolidol em contextos clínicos e em políticas públicas de saúde.

**Palavras-chave:** Sesquiterpeno. Anti-inflamatórios. Antioxidantes. Agente Antimicrobiano.

### 1 INTRODUÇÃO

Desde a Idade Média, os óleos essenciais têm sido amplamente explorados devido às suas propriedades bactericidas, virucidas, fungicidas, antiparasitárias,

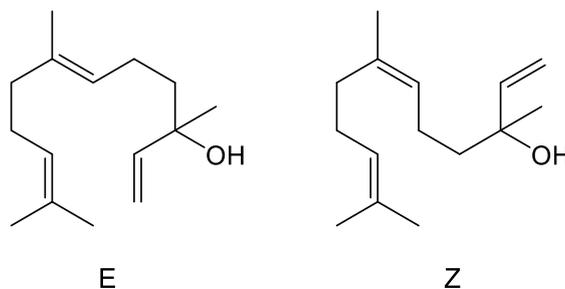
\* \* Autor correspondente: rusbenebrunofonseca@gmail.com

inseticidas, medicinais e cosméticas. Na contemporaneidade, seu uso se estende a diversos setores industriais, destacando-se as indústrias farmacêutica, sanitária, cosmética, agrícola e alimentícia. Esses óleos são geralmente obtidos por destilação de plantas aromáticas e apresentam uma composição química complexa, formada por compostos voláteis, incluindo terpenos, terpenoides, compostos fenólicos aromáticos e constituintes alifáticos (Bakkali *et al.*, 2008).

Entre esses compostos, destacam-se os sesquiterpenos, uma classe de terpenos formada por três unidades de isopreno. Esses metabólitos secundários podem apresentar estruturas acíclicas ou cíclicas, frequentemente com combinações estruturais únicas, e ocorrem naturalmente em plantas e insetos, desempenhando funções ecológicas importantes, como a defesa química e a sinalização por meio de feromônios (Bohlmann; Meyer-Gauen; Croteau, 1998).

O nerolidol (3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrien-3-ol) é um sesquiterpeno acíclico oxigenado pertencente ao grupo dos álcoois insaturados e ramificados (Silva *et al.*, 2014). É amplamente distribuído em óleos essenciais de diversas espécies vegetais (Seebaluck; Gurib-Fakim; Mahomoodally, 2015; Moura; Martins; Silva, 2020) e desempenha papel na defesa das plantas, atuando como intermediário na biossíntese do (3E)-4,8-dimetil-1,3,7-nonatrieno (DMNT), um volátil associado à resistência contra herbívoros (Chan *et al.*, 2016). Sua estrutura química (Figura 1) apresenta quatro formas isoméricas distintas, resultantes da presença de um centro assimétrico no carbono C-3 e de uma dupla ligação na posição C-6, originando dois enantiômeros e dois isômeros geométricos (Schubert *et al.*, 1992).

**Figura 1** - Estrutura molecular do nerolidol.



**Fonte:** Elaborado pelos autores. **Legenda:** Isômero E; Isômero Z.

Fisicamente, o nerolidol é um líquido amarelo, de odor floral, com fórmula molecular  $C_{15}H_{26}O$  e massa molecular de 222,37 g/mol. Apresenta densidade de 0,875 g/mL, ponto de ebulição de 276 °C, solubilidade em água de 14 mg/L a 20 °C e elevada volatilidade, além de baixa pressão de vapor (0,1 mmHg a 20 °C). Outras propriedades físico-químicas incluem ponto de inflamação superior a 212 °F e gravidade específica de 0,8744 (Carvalho, 2017).

Diversos estudos demonstram que o nerolidol apresenta atividades farmacológicas de relevância (Carvalho *et al.*, 2018), incluindo propriedades antineoplásicas (Wattenberg, 1991), antioxidantes (Nogueira Neto *et al.*, 2013), antinociceptivas (Koudou *et al.*, 2005), antiparasitárias (Silva *et al.*, 2014), antiúlcera

(Klopell *et al.*, 2007), antitumorais (Ryabchenko *et al.*, 2008) e de permeação transdérmica, potencializando a absorção de fármacos terapêuticos (Yamane; Williams; Barry, 2013).

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática, conforme as diretrizes PRISMA, das evidências pré-clínicas disponíveis acerca das propriedades farmacológicas do nerolidol, com ênfase em suas atividades anti-inflamatória, antioxidante, analgésica, antimicrobiana e cicatrizante.

## 2 METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido em conformidade com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e caracteriza-se como uma análise sistemática das evidências pré-clínicas referentes ao nerolidol e às suas propriedades farmacológicas. A estratégia de busca contemplou as bases de dados PubMed e Lens.org, considerando publicações indexadas no período de 2020 a 2025, nos idiomas inglês e português. Utilizaram-se como descritores os termos “nerolidol”, “anti-inflammatory”, “antioxidant”, “analgesic”, “antimicrobial” e “healing”, combinados pelo operador booleano AND.

Foram incluídos apenas artigos originais, de acesso integral, que apresentassem experimentação conduzida em modelos *in vitro* ou *in vivo*. Excluíram-se estudos duplicados, revisões e publicações que não se enquadravam no escopo previamente estabelecido. Para garantir a seleção criteriosa, procedeu-se inicialmente à triagem de títulos e resumos, a fim de identificar estudos potencialmente relevantes; posteriormente, os textos completos dos artigos pré-selecionados foram analisados minuciosamente para confirmar sua elegibilidade e extrair as informações necessárias.

O delineamento metodológico incluiu, ainda, a definição explícita dos procedimentos empregados na coleta, seleção e análise dos dados, assegurando rigor científico, transparência e reprodutibilidade.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 208 artigos nas bases de dados consultadas, dos quais 146 na plataforma Lens.org e 63 na PubMed. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 35 estudos foram selecionados para triagem detalhada. Destes, 175 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão previamente estabelecidos, resultando na seleção final de 24 artigos.

O Quadro 1 apresenta uma síntese dos principais desfechos relatados nos estudos que investigaram os efeitos terapêuticos do nerolidol, incluindo o delineamento metodológico, propriedades farmacológicas atribuídas, vias de administração, doses empregadas e os respectivos resultados obtidos.

**Quadro 1** - Descrição dos estudos pré-clínicos realizados com nerolidol.

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	PROPRIEDADE TERAPÊUTICA	VIA/DOSE OU CONCENTRAÇÃO	DESFECHO
Neto; Sousa; Freitas, 2013.	<i>In vitro</i>	Antioxidante	<i>In vitro</i> : 0,9, 1,8, 3,6, 5,4 e 7,2 µg/mL.	Preveniu a peroxidação lipídica, reduziu a geração de radicais hidroxila ( $\cdot\text{OH}$ ) e atenuou a produção de óxido nítrico (NO), indicando forte atividade antioxidante e capacidade de modulação do estresse oxidativo.
Ferreira <i>et al.</i> , 2016	<i>In vitro e in vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Muss</i>	Antimicrobiano e cicatrizante	<i>In vivo</i> : via tópica 1 ml de nerolidol 2% a 4%. <i>In vitro</i> : 1 ml de nerolidol 2% a 4%.	O nerolidol puro (em concentrações de 2% e 4%) não conseguiu inibir completamente o crescimento bacteriano de <i>Staphylococcus aureus</i> . No entanto, a combinação dos dois géis de quitosana com nerolidol proporcionou a inibição total (100%) do crescimento bacteriano. Apenas 2% de nerolidol associado ao hidrogel de quitosana foi suficiente para inibir totalmente o crescimento. O hidrogel contendo 2% de nerolidol demonstrou excelentes efeitos cicatrizantes
Saito <i>et al.</i> , 2016.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Muss</i> e <i>in vitro</i> .	Antimicrobiana	<i>In vivo</i> : Via oral e inalatória - 1000 mg/kg. <i>In vitro</i> : 3.2 µM, 6.5 µM ou 13 µM.	O tratamento inibiu a parasitemia em mais de 99% por via oral e acima de 80% por via inalatória, em comparação aos controles não tratados, até 14 dias após a infecção. Observou-se que a biodisponibilidade por inalação foi 24 vezes inferior à obtida por administração oral.
Javed <i>et al.</i> , 2016.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Antioxidante e anti-inflamatório	Via Intraperitoneal: 50 mg/kg	Atenuou a neurodegeneração dopaminérgica, promoveu aumento significativo nos níveis de enzimas antioxidantes endógenas, reduziu de forma expressiva os produtos da peroxidação lipídica, inibiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias e diminuiu os níveis de mediadores inflamatórios.
Ni <i>et al.</i> , 2019.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Muss</i> .	Antioxidante e protetor	Via Intraperitoneal: 10, 30 e 100 µmol/kg.	Apresentou efeitos protetores significativos contra a lesão pulmonar, promovendo a restauração das vias antioxidantes por meio da reativação das enzimas endógenas de defesa oxidativa.
Alonso <i>et al.</i> , 2019	<i>in vitro</i>	Antimicrobiana	<i>In vitro</i> : 56 µM para amastigotas e 74 µM para promastigotas.	O nerolidol demonstrou atividade antileishmania <i>in vitro</i> contra amastigotas e promastigotas de <i>L. amazonensis</i> . Os valores de IC50 dependem da concentração celular, indicando que a redução da população celular está associada a uma concentração crítica do fármaco na membrana celular.

Raj <i>et al.</i> , 2020.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Muss</i> e <i>in vitro</i> .	Anti-inflamatório	<i>In vivo</i> : via oral - 50, 100 e 150 mg/kg. <i>In vitro</i> : 25 e 50 µM de dissolvidas no meio de cultura.	<i>In vivo</i> , o ensaio foi conduzido em modelo murino de colite induzida por dextran sulfato de sódio (DSS), no qual o tratamento com nerolidol resultou em melhora significativa do índice de atividade da doença, além de promover a redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias. <i>In vitro</i> , observou-se uma diminuição expressiva na expressão gênica (mRNA) de CXCL1, CXCL2, IL-8 e COX-2, indicando ação anti-inflamatória mediada pela modulação de vias inflamatórias específicas.
Souza <i>et al.</i> , 2020.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Anti-inflamatório	Via intraperitoneal: Nerolidol (não) Encapsulado: 3, 10 e 300 mg/kg. Nerolidol nanoencapsulado: 3 mg/kg	Inibiu de forma significativa a inflamação na cavidade articular em modelo de artrite, tanto na forma de nerolidol livre quanto encapsulado em nanopartículas poliméricas, promovendo o aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias no sítio inflamatório.
Kaur <i>et al.</i> , 2021.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Antioxidante	Via intraperitoneal: 25, 50 e 100 mg/kg.	Melhorou de forma significativa os déficits motores, atenuou o comprometimento cognitivo e reduziu os níveis de estresse oxidativo
Akhter <i>et al.</i> , 2021.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Anti-inflamatório	Via oral: 200, 400 e 800 mg/kg.	Demonstrou efeito antiartrítico, associado à regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias e ao aumento da atividade de enzimas antioxidantes endógenas.
Arunachalam <i>et al.</i> , 2021.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Antioxidante e anti-inflamatório	Via oral: 50 mg/kg.	Preveniu o aumento dos níveis séricos de enzimas cardíacas indicadoras de lesão miocárdica, atenuou o estresse oxidativo, reduziu tanto os níveis quanto a expressão de citocinas pró-inflamatórias e modulou negativamente a atividade de mediadores inflamatórios.
Jiang; Zhang, 2022.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Antidiabético e antioxidante	Via oral: 25 mg/kg.	Promoveu a redução dos níveis de glicemia em jejum, atenuou o estresse oxidativo e regulou a atividade de enzimas-chave do metabolismo de carboidratos, além de favorecer a translocação do transportador de glicose GLUT-4 para a membrana celular.

Sabir <i>et al.</i> , 2022.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Antidiabético, antioxidante e anti-inflamatório.	Via oral: 250 e 500 mg/kg.	Reduziu a infiltração de células inflamatórias, promoveu a diminuição dos níveis de glicose em jejum e dos marcadores de estresse oxidativo, além de restaurar os níveis das principais enzimas antioxidantes hepáticas.
Türkmen <i>et al.</i> , 2022.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Antioxidante	Via oral: 100 mg/kg.	O estudo concluiu que houve inibição do dano oxidativo induzido por tioacetamida nos tecidos cardíacos e renais, com redução dos níveis de peroxidação lipídica e aumento significativo das enzimas antioxidantes nesses órgãos.
Raj <i>et al.</i> , 2023.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Muss</i> e <i>in vitro</i> .	Anti-inflamatório	<i>In vivo</i> : via oral - 100 e 150 mg/kg. <i>In vitro</i> : 30 µM e 60 µM.	Tanto <i>in vivo</i> , em camundongos com colite induzida, quanto <i>in vitro</i> , suprimiu a fosforilação e ativação das quinases da via MAPK (JNK, ERK1/2, p38), inibiu a liberação de citocinas pró-inflamatórias e reduziu a expressão de mediadores inflamatórios como COX-2 e iNOS.
Li; Aiyasamy, 2023.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Antidiabético e antioxidante	Via oral: 20 e 40 mg/kg.	Reduziu de forma significativa o estresse oxidativo em tecidos maternos e embrionários, além de promover a diminuição dos níveis de glicose sérica.
Zhang; Li; Zhou, 2023.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Antioxidante e anti-inflamatório	Via oral: 10 e 20 mg/kg.	Reduziu significativamente o volume do infarto e o edema cerebral, elevou os níveis de antioxidantes enzimáticos, suprimiu a expressão de citocinas pró-inflamatórias e de proteínas associadas à sinalização inflamatória, além de aumentar a concentração de citocinas anti-inflamatórias.
Udavant <i>et al.</i> , 2023.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> e <i>in vitro</i> .	Antioxidante	<i>In vivo</i> : via oral - 100, 200 e 300 mg/kg. <i>In vitro</i> : 20, 40, 60, 80 e 100 µg/ml.	<i>In vivo</i> , observou-se redução dos níveis séricos de enzimas hepáticas e biomarcadores renais, além da restauração dos níveis de malondialdeído (MDA) e de enzimas antioxidantes nos tecidos hepáticos e renais. <i>In vitro</i> , foi evidenciada atividade de varredura de radicais livres DPPH e de óxido nítrico, de maneira concentração-dependente.
Glumac <i>et al.</i> , 2023.	<i>In vitro</i>	Antioxidante e Antiproliferativas	<i>In vitro</i> : 25, 50, 60, 75 e 100 mg/L.	Inibiu a proliferação celular, induziu duas vias distintas de morte celular e, mesmo sob exposição de curta duração, promoveu efeitos citotóxicos comparáveis aos observados em tratamentos prolongados.

Lu <i>et al.</i> , 2023.	<i>In vitro</i>	Antiproliferativas e de apoptose	<i>In vitro</i> : 10–70 $\mu\text{M}$ .	Inibiu a proliferação celular e induziu apoptose em células U-251, evidenciando sua atividade antitumoral nesse modelo de glioblastoma humano.
Santana <i>et al.</i> , 2023.	<i>In vitro</i>	Antimicrobiana	<i>In vitro</i> : 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (ensaio de inibição) / MIC: 32–1024 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dependendo da cepa.	Apresentou atividade antibacteriana direta, com os sesquiterpenos isolados (nerolidol, farnesol e $\alpha$ -bisabolol) exibindo efeito inibitório contra cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> . O nerolidol isolado destacou-se pela inibição da bomba de efluxo NorA em <i>S. aureus</i> 1199B, além de, juntamente com o farnesol, atuar como inibidor putativo da bomba MepA, implicada em mecanismos de resistência antimicrobiana.
Lima <i>et al.</i> , 2023.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Muss</i> e <i>in vitro</i> .	Antimicrobiana e cicatrizante	<i>In vivo</i> : Via tópica - 0,01 e 0,02 $\text{g mL}^{-1}$ . <i>In vitro</i> : 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$	Hidrogéis formulados com nerolidol apresentaram atividade antibacteriana superior contra a cepa Gram-positiva <i>Staphylococcus aureus</i> quando comparados ao hidrogel de chicha puro e ao nerolidol isolado. A formulação contendo 0,02 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ de nerolidol promoveu inibição do crescimento bacteriano em 83,6%. Ensaio <i>in vivo</i> de cicatrização evidenciaram a eficácia dos hidrogéis no tratamento de feridas, com reepitelização acelerada e eficiente.
Toumi <i>et al.</i> , 2024.	<i>In vivo</i> , utilizando espécimes do gênero <i>Rattus</i> .	Antioxidante	Via oral: 200 $\text{mg}/\text{kg}$ .	Demonstrou potentes efeitos renoprotetores na atenuação dos danos renais induzidos por obstrução ureteral bilateral em ratos, atribuídos às suas propriedades anti-inflamatórias, antifibróticas, antiapoptóticas e antioxidantes.
Wang; Wang; Du, 2025.	<i>In vitro</i>	Antioxidante e Antiproliferativas	<i>In vitro</i> : 5 a 50 $\mu\text{M}/\text{mL}$ .	Inibiu a proliferação de células MOLT-4 de maneira concentração-dependente, com valor de $\text{IC}_{50}$ de 30 $\mu\text{M}$ . Induziu acúmulo intracelular de espécies reativas de oxigênio (ROS) e reduziu o potencial de membrana mitocondrial (MMP) de forma dose-dependente. Promoveu apoptose em células MOLT-4, aumentou os níveis de antioxidantes endógenos, atenuou vias de sinalização antiapoptóticas e suprimiu a expressão gênica de mediadores pró-inflamatórios.

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

Os efeitos antioxidantes e antidiabéticos do nerolidol foram inicialmente evidenciados no estudo conduzido por Jiang e Zhang (2022), em modelo *in vivo* com ratos, no qual se observou redução da glicemia de jejum, atenuação do estresse oxidativo e aumento da translocação do transportador de glicose GLUT-4 para a membrana celular, mediada pela via de sinalização da insulina. Resultados similares foram relatados por Li e Aiyasamy (2023) em ratas Wistar prenhes, com diminuição da glicemia sérica, melhora do estresse oxidativo materno e embrionário, e elevação dos níveis de antioxidantes em tecidos hepáticos e embrionários.

No contexto hepático e renal, Sabir *et al.* (2022) demonstraram que o nerolidol promoveu redução significativa no acúmulo de lipídios hepáticos (colesterol total e triglicerídeos), melhora da sensibilidade à insulina e diminuição de marcadores de estresse oxidativo (MDA, AOPP,  $\text{NO}_2^-$ ). Esses efeitos foram acompanhados pela restauração dos níveis de enzimas antioxidantes, como GSH, GST, GPx, SOD e CAT. Complementarmente, Udavant *et al.* (2023) e Toumi *et al.* (2024) observaram redução nos níveis séricos de AST, ALT, ALP e LDH, bem como nos biomarcadores renais creatinina, ureia, clearance de creatinina e razão albumina-creatinina urinária, além disso o nerolidol também atenuou alterações em vários marcadores associados a lesão renal, inflamação, apoptose e estresse oxidativo demonstrando potentes efeitos renoprotetores, além de restauração dos níveis de MDA, GSH e CAT nos tecidos hepáticos e renais.

O potencial anti-inflamatório e neuroprotetor do nerolidol também foi confirmado em modelos neurológicos. Zhang, Li e Zhou (2023) demonstraram, em modelo de isquemia cerebral, aumento das enzimas antioxidantes e GSH, redução de nitratos e MDA cerebrais, além de modulação da expressão de citocinas ( $\downarrow$ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6;  $\uparrow$ IL-10) e de proteínas inflamatórias ( $\downarrow$ NF $\kappa$ B, COX-2, PGE-2). Em estudo da Doença de Parkinson em modelo murino, Javed *et al.* (2016) relataram efeito semelhante, com supressão de citocinas e mediadores inflamatórios e aumento da atividade de SOD, CAT e GSH.

O estudo feito por Kaur *et al.* (2021) em um modelo de lesão cerebral traumática em ratos Wistar, o nerolidol reduziu a atividade da acetilcolinesterase (AChE), diminuiu o estresse oxidativo e nitrosativo, conforme evidenciado pela redução dos níveis de peroxidação lipídica (LPO) e nitrito, aumentou os níveis de glutathiona reduzida (GSH) e superóxido dismutase (SOD), gerando efeitos neuroprotetores e melhorias das comorbidades comportamentais.

Em condições inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide, Akhter *et al.* (2021) relataram que o nerolidol inibiu citocinas pró-inflamatórias, COX-2 e PGE-2, promovendo resposta anti-inflamatória e atividade antioxidante. Souza *et al.* (2020) também destacaram o efeito anti-inflamatório do nerolidol – tanto livre quanto nanoencapsulado – na inflamação articular induzida por zimosan.

Ainda no campo da inflamação, Raj *et al.* (2020; 2023) avaliaram a eficácia do nerolidol na colite induzida por DSS, observando redução do Índice de Atividade da Doença (DAI), inibição da expressão de COX-2 e iNOS, e supressão de vias de sinalização MAPK e NF- $\kappa$ B em camundongos e macrófagos RAW264.7.

O efeito protetor cardiovascular foi demonstrado por Arunachalam *et al.* (2021) em modelo de cardiotoxicidade induzida por doxorubicina, com redução dos níveis séricos de CK, LDH e troponina-T, além de diminuição de MDA e aumento de SOD, CAT e GSH. Achados similares foram obtidos por Türkmen *et al.* (2022) e Neto *et al.* (2013), que relataram proteção oxidativa em tecidos cardíacos e renais, incluindo redução de  $\bullet\text{OH}$  e NO e aumento de defesas antioxidantes.

No que se refere à atividade antitumoral, Wang, Wang e Du (2025) descreveram inibição da proliferação de células MOLT-4, aumento de ROS, perda do potencial mitocondrial e indução de apoptose, com regulação negativa das vias PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B e STAT3/VEGF/Bcl-2. Lu *et al.* (2023) e Glumac *et al.* (2023) também observaram apoptose e bloqueio do ciclo celular em glioblastoma U-251, enquanto curtas exposições ao nerolidol em linhagens de carcinoma de bexiga induziram citotoxicidade precoce.

O efeito antiparasitário do nerolidol foi evidenciado por Alonso *et al.* (2019), que relataram atividade significativa contra formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania amazonensis*, com valores baixos de  $\text{IC}_{50}$ , indicativos de elevada eficácia e alta afinidade do composto pelas membranas celulares parasitárias. No contexto antimicrobiano, Santana *et al.* (2023) demonstraram que o nerolidol inibiu diretamente cepas de *Staphylococcus aureus*, destacando-se pela inibição das bombas de efluxo NorA e MepA em linhagens resistentes. De maneira complementar, Saito *et al.* (2016) reportaram expressiva atividade antimalárica, com redução da parasitemia superior a 99% por via oral e acima de 80% por via inalatória, embora esta última apresentasse menor biodisponibilidade.

Adicionalmente, Lima *et al.* (2023) e Ferreira *et al.* (2016) demonstraram que hidrogéis incorporados com nerolidol apresentaram potente atividade antibacteriana contra *S. aureus*, com inibição de crescimento bacteriano de até 83,6%, além de promover reepitelização eficiente em modelos *in vivo*. Notadamente, a associação de géis de quitosana contendo nerolidol a 2% e 4% resultou em inibição completa do crescimento bacteriano, sugerindo um efeito sinérgico entre os compostos. Esse mecanismo parece estar relacionado ao aumento da permeabilidade da membrana plasmática bacteriana pelo nerolidol, potencializando a ação antimicrobiana da quitosana e reforçando seu potencial terapêutico em processos infecciosos e cicatriciais.

Dessa maneira, os dados analisados nesta revisão sistemática revelam um corpo consistente de evidências pré-clínicas que descrevem o nerolidol como um composto bioativo multifuncional, com efeitos farmacológicos recorrentes em distintos modelos experimentais. As atividades antioxidante, anti-inflamatória, antidiabética, antimicrobiana e cicatrizante foram observadas de forma convergente, sugerindo que tais efeitos decorrem, em grande parte, da modulação coordenada de vias celulares críticas, como a inibição de mediadores pró-inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), a supressão de enzimas inflamatórias (COX-2, iNOS), o aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias (como IL-10), e a restauração dos níveis de enzimas

antioxidantes endógenas (SOD, CAT, GPx, GSH). Essa multiplicidade de ações aponta para uma atuação pleiotrópica do composto, que parece operar de maneira integrada sobre processos moleculares centrais ao dano celular.

Além disso, a consistência dos efeitos relatados em diferentes espécies, tecidos e modelos de indução patológica sugere que o nerolidol pode apresentar um perfil terapêutico promissor para o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas. A observação de efeitos benéficos em sistemas nervoso central, cardiovascular, hepático, renal e imunológico reforça sua aplicabilidade em condições clínicas multifatoriais. É relevante destacar que, mesmo diante da diversidade metodológica dos estudos revisados – quanto à dose, forma de administração, tempo de exposição e modelo experimental – os desfechos foram, em sua maioria, convergentes e estatisticamente significativos, o que confere robustez às evidências. Assim, os resultados aqui discutidos fornecem subsídios relevantes para a continuidade da investigação do nerolidol em pesquisas translacionais, particularmente em protocolos que envolvam formulações farmacotécnicas avançadas, avaliação toxicológica detalhada e validação clínica de sua eficácia terapêutica.

#### 4 CONCLUSÃO

A análise sistemática das evidências pré-clínicas evidenciou que o nerolidol apresenta um amplo espectro de atividades farmacológicas, destacando-se pelos efeitos antioxidante, anti-inflamatório, hepatoprotetor, cardioprotetor, neuroprotetor, antitumoral, antimicrobiano e cicatrizante. Tais efeitos decorrem, em grande parte, da modulação de vias inflamatórias e oxidativas, da regulação de citocinas e da ativação de sistemas enzimáticos endógenos de defesa celular.

Os achados reunidos reforçam o potencial terapêutico deste sesquiterpeno, especialmente no contexto de doenças inflamatórias e degenerativas. No entanto, a translação clínica dessas evidências demanda investigações adicionais, incluindo estudos toxicológicos, farmacocinéticos e ensaios clínicos controlados que permitam validar sua eficácia e segurança em humanos.

#### REFERÊNCIAS

AKHTER, S. *et al.* Nerolidol: a potential approach in rheumatoid arthritis through reduction of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, NF-K $\beta$ , COX-2 and anti-oxidant effect in CFA-induced arthritic model. [S. l.]: **In Review**, 2021. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-462402/v1>. Acesso em: 20 abr. 2025.

ALONSO, L. *et al.* *In vitro* antileishmanial and cytotoxic activities of nerolidol are associated with changes in plasma membrane dynamics. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, [s. l.], v. 1861, n. 6, p. 1049–1056, 2019.

ARUNACHALAM, S. *et al.* Nerolidol Attenuates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis by Modulating Nrf2/MAPK Signaling Pathways in Doxorubicin-Induced Acute Cardiotoxicity in Rats. **Antioxidants**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. 984, 2021.

BAKKALI, F. *et al.* Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 446–475, 2008.

BARROS SILVA SOARES DE SOUZA, E. P. *et al.* Anti-inflammatory effect of nano-encapsulated nerolidol on zymosan-induced arthritis in mice. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 135, p. 110958, 2020.

BOHLMANN, J.; MEYER-GAUEN, G.; CROTEAU, R. Plant terpenoid synthases: Molecular biology and phylogenetic analysis vol. **Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America**, v. 95, n. 8, p. 4126–4133, 1998.

CARVALHO, R. B. F. **Desenvolvimento tecnológico de um complexo de inclusão do nerolidol com ciclodextrina e avaliação de propriedades farmacológicas**. 2017. 168p. Tese (Pós-graduação em Biotecnologia, Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina-Piauí.

CARVALHO, R. B. F. de; ALMEIDA, A. A. C. de; CAMPELO, N. B.; LELLIS, D. R. O. D.; NUNES, L. C. C. Nerolidol and its pharmacological application in treating neurodegenerative diseases: a review. **Recent Patents on Biotechnology**, v. 12, n. 3, p. 158–168, 2018.

CHAN, W.-K. *et al.* Nerolidol: A Sesquiterpene Alcohol with Multi-Faceted Pharmacological and Biological Activities. **Molecules**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 529, 2016.

GLUMAC, M. *et al.* Mechanism of cis-Nerolidol-Induced Bladder Carcinoma Cell Death. **Cancers**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 981, 2023.

JAVED, H. *et al.* Neuroprotective effect of nerolidol against neuroinflammation and oxidative stress induced by rotenone. **BMC Neuroscience**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 58, 2016.

JIANG, N.; ZHANG, Y. Antidiabetic effects of nerolidol through promoting insulin receptor signaling in high-fat diet and low dose streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. **Human & Experimental Toxicology**, [s. l.], v. 41, p. 09603271221126487, 2022.

KAUR, A. *et al.* Neuroprotective effect of nerolidol in traumatic brain injury associated behavioural comorbidities in rats. **Toxicology Research**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 40–50, 2021.

KOUDOU, J.; ABENA, A. A.; NGAISSONA, P.; BESSIÈRE, J. M. Chemical composition and pharmacological activity of essential oil of *Canarium schweinfurthii*. **Fitoterapia**, v. 76, n. 7-8, p. 700–703, 2005.

KLOPELL, F. C.; LEMOS, M.; SOUSA, J.P.; COMUNELLO, E.; MAISTRO, E. L.; BASTOS, J. K.; DE ANDRADE, S. F. Nerolidol, an antiulcer constituent from the essential oil of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae). **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 62, n. 7-8, p. 537-42, 2007.

LI, J.; AIYASAMY, K. Nerolidol Attenuates Diabetic Embryopathy in Streptozotocin-induced Diabetic Pregnant Rats by Reducing Embryonic and Maternal Oxidative Stress. **Pharmacognosy Magazine**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 400–409, 2023.

LIMA, I. S. D. *et al.* Antibacterial and Healing Effect of Chicha Gum Hydrogel (*Sterculia striata*) with Nerolidol. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 2210, 2023.

MOURA, D. F. de; MARTINS, R. D.; SILVA, M. V. da. Nerolidol: fitoconstituente de óleos essenciais de plantas da Caatinga. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 5, n. 12, p. 33402–33416, 2020.

NOGUEIRA NETO, J. D.; SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M. Avaliação do potencial antioxidante *in vitro* do nerolidol. **International Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 34, n. 1, p. 125-130, 2013.

NI, Y.-L. *et al.* Nerolidol Suppresses the Inflammatory Response during Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury via the Modulation of Antioxidant Enzymes and the AMPK/Nrf-2/HO-1 Pathway. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2019, p. 1–10, 2019.

RAJ, V. *et al.* Cis-Nerolidol Inhibits MAP Kinase and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways and Prevents Epithelial Tight Junction Dysfunction in Colon Inflammation: *In vivo* and *In vitro* Studies. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 2982, 2023.

RAJ, V. *et al.* Nerolidol Mitigates Colonic Inflammation: An Experimental Study Using both *In vivo* and *In vitro* Models. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 2032, 2020.

RYABCHENKOM B.; TULUPOVA, E.; SCHMIDT, E.; WLCEK, K.; BUCHBAUER, G.; JIROVETZ, L. Investigation of anticancer and antiviral properties of selected aroma samples. **Natural Product Communications**, v. 3, n. 7, p. 1085–1088, 2008

SABIR, U. *et al.* Downregulation of hepatic fat accumulation, inflammation and fibrosis by nerolidol in purpose built western-diet-induced multiple-hit pathogenesis of NASH animal model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 150, p. 112956, 2022.

SAITO, A. Y. *et al.* Antimalarial activity of the terpene nerolidol. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 641–646, 2016.

SANTANA, J. E. G. *et al.* Comparative Antibacterial and Efflux Pump Inhibitory Activity of Isolated Nerolidol, Farnesol, and  $\alpha$ -Bisabolol Sesquiterpenes and Their Liposomal Nanoformulations. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 22, p. 7649, 2023.

SEEBALUCK, R.; GURIB-FAKIM, A.; MAHOMOODALLY, F. Medicinal plants from the genus *Acalypha* (Euphorbiaceae)–A review of their ethnopharmacology and phytochemistry. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 30, n. 159C, p. 137–157. 2015.

SILVA, M. P.; OLIVEIRA, G. L.; DE CARVALHO, R. B.; DE SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M.; PINTO, P. L.; DE MORAES, J. Antischistosomal activity of the terpene nerolidol. **Molecules**, v. 19, n. 3, p. 3793–3803, 2014.

SCHUBERT, V.; DIETRICH, A.; ULRICH, T.; MOSANDL, A. The stereoisomers of nerolidol: Separation, analysis and olfatoric properties. **Z. Naturforsch. C**, v. 47, p. 304–307, 1992.

TOUMI, H. R. *et al.* The Effect of Nerolidol on Renal Dysfunction following Bilateral Ureteral Obstruction. **Biomedicines**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 2285, 2024.

TÜRKMEN, N. B. *et al.* The Ameliorate Effects of Nerolidol on Thioastamide-induced Oxidative Damage in Heart and Kidney Tissue. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–8, 2022.

UDAVANT, P. *et al.* Preclinical Evaluation of Nerolidol's Hepatoprotective and Nephroprotective Potential. **Biomedical and Pharmacology Journal**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 2083–2097, 2023.

WANG, X.; WANG, K.; DU, H. Anticancer potential of nerolidol on acute lymphoblastic leukemia cells through the interactions with the NF- $\kappa$ B/STAT-3 and PI3K/Akt signaling pathways. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, [s. l.], v. 34, n. 10, p. 0–0, 2025.

WATTENBERG, L. W. Inhibition of azoxymethane-induced neoplasia of the large bowel by 3-hydroxy-3,7,11-trimethyl-1,6,10-dodecatriene (nerolidol). **Carcinogenesis**. v.12, n. 1, p. 151–2. 1991.

YAMANE, M. A., WILLIAMS, A. C., BARRY, B. W. Terpene penetration enhancers in propylene glycol/water co-solvent systems: effectiveness and mechanism of action. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 47, n. 12A, p. 978–989, 2013.

ZHANG, J.; LI, Y.; ZHOU, T. Nerolidol Attenuates Cerebral Ischemic Injury in Middle Cerebral Artery Occlusion-Induced Rats via Regulation of Inflammation, Apoptosis, and Oxidative Stress Markers. **Pharmacognosy Magazine**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 186–196, 2023.

---

**USO MEDICINAL DE CANABINOIDES COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA  
ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Isadora Viana Amorim<sup>1</sup>, Francisco Mayron de Sousa e Silva<sup>2</sup>, Vera Lúcia de Sousa Silva<sup>1</sup> & Tacyana Pires de Carvalho Costa<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul; <sup>2</sup>Universidade Federal do Piauí

**RESUMO**

Este capítulo tem como objetivo analisar os efeitos dos canabinoides como coadjuvantes no tratamento da esclerose múltipla. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura baseada em artigos publicados entre 2018 e 2022, nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, ScienceDirect e National Library of Medicine. Foram incluídos 15 artigos, sendo cinco (33,3%) publicados em 2018, três (20%) em 2019, quatro (26,7%) em 2020 e três (20%) em 2021. A maioria das publicações corresponde a pesquisas experimentais, representando 40% do total. Os canabinoides, especialmente os compostos THC:CBD e seus derivados sintetizados, demonstram forte interação com os receptores CBI e CB2. Os sintomas secundários da esclerose múltipla podem influenciar significativamente a adesão ao tratamento, exigindo uma abordagem qualificada e manejo clínico voltado à mitigação dos sintomas. Observa-se uma crescente produção científica sobre os efeitos da Cannabis no tratamento da esclerose múltipla.

**Palavras-chave:** Esclerose múltipla. *Cannabis sativa*. Tetrahydrocannabinol. Canabidiol. Tratamento.

**1 INTRODUÇÃO**

A esclerose múltipla (EM) foi inicialmente descrita pelo cientista francês *Jean Charcot* como uma condição que afeta os nervos espinhais e a medula central. No Brasil, a EM acomete, predominantemente, mulheres brancas, com início dos sintomas por volta dos 30 anos de idade e diagnóstico confirmado, em média, aos 45 anos, o que indica uma progressão significativa da doença (Cassiano *et al.*, 2020; Huang; Chen; Zhang, 2017).

A EM é uma enfermidade caracterizada por um processo progressivo de desmielinização no sistema nervoso central, com manifestações autoimunes e degenerativas, que podem ocasionar prejuízos cognitivos, sensoriais e motores (Cassiano *et al.*, 2020). A maior prevalência da doença é observada em países do norte da Europa, na região central da América do Norte e no sul da Austrália. Fatores climáticos, sociodemográficos e o estilo de vida têm sido relacionados ao seu desenvolvimento, embora as evidências ainda não sejam conclusivas (Sacramento *et al.*, 2018).

---

\*Autor correspondente: tacyanabiom@gmail.com

A patogênese da EM envolve um intenso processo inflamatório mediado por respostas autoimunes, resultando na perda funcional da bainha de mielina e na evolução contínua do quadro esclerosante (Guerreiro *et al.*, 2019). Os sintomas podem se manifestar precocemente, muitas vezes de forma transitória, com duração aproximada de uma semana, o que leva à subvalorização por parte dos pacientes, caracterizando a forma remitente-recorrente da doença. Em estágios mais avançados, os sintomas se agravam e levam a disfunções clínicas severas, configurando a forma progressiva da EM (Sacramento *et al.*, 2018).

A esclerose múltipla não possui cura, sendo o tratamento voltado para a redução das incapacidades neurológicas decorrentes da inflamação. Utilizam-se, com frequência, corticosteroides para suprimir a atividade imunológica, além de inibidores de mediadores inflamatórios, antiespásticos, relaxantes musculares e benzodiazepínicos (Rabelo, 2019).

A busca por terapias complementares para a EM tem despertado o interesse científico acerca dos efeitos da *Cannabis sativa*, planta de origem asiática com propriedades medicinais, hedonistas e industriais (Rossi *et al.*, 2024). Já se demonstrou que os canabinoides exercem efeitos sobre diversos sistemas do organismo, incluindo os sistemas imunológico, reprodutivo e, notadamente, o sistema nervoso central, onde se observam os efeitos terapêuticos mais relevantes até o momento (Gurgel *et al.*, 2019).

O sistema endocanabinoide é composto, principalmente, por THC e CBD. O THC possui propriedades psicoativas e euforizantes, enquanto o CBD é não psicoativo e apresenta efeitos depressores. Ambos atuam sobre o sistema nervoso central e podem ser considerados antagonistas funcionais (Silva *et al.*, 2018).

A introdução de canabinoides como adjuvantes no tratamento da esclerose múltipla baseia-se em sua interação com os receptores CB1 e CB2, amplamente distribuídos no organismo, com alta expressão no sistema nervoso central. Essa interação pode promover alívio dos sintomas, como espasticidade e dor, além de melhorar a função motora, o que representa um desafio terapêutico significativo (Mollinar *et al.*, 2020; Uzair *et al.*, 2023).

A presente investigação justifica-se pela necessidade de aprofundar o conhecimento sobre a utilização do CBD no manejo da esclerose múltipla, especialmente diante dos desafios enfrentados pela indústria farmacêutica para a formulação e disponibilização de medicamentos contendo tais substâncias como princípios ativos. A proposta é contribuir para a área da farmácia, bem como para os profissionais da saúde e a população afetada pela doença, ampliando a produção científica e promovendo maior visibilidade e discussão sobre o tema.

Nesse contexto, compreender os mecanismos de ação dos canabinoides (CBD e THC) como agentes coadjuvantes na terapêutica da esclerose múltipla possibilita a expansão do conhecimento sobre alternativas farmacológicas. Assim, o objetivo deste estudo é descrever os efeitos e mecanismos de ação dos canabinoides no tratamento complementar da esclerose múltipla.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Foram utilizados artigos disponíveis nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *ScienceDirect* e *National Library of Medicine* (PubMed). Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram: *Multiple Sclerosis*, *Cannabis sativa*, *Tetrahydrocannabinol* (THC), *Cannabidiol* (CBD) e *Treatment*.

A amostra dos estudos selecionados foi definida com base nos seguintes critérios de inclusão: artigos científicos primários, publicados entre os anos de 2018 e 2022, nos idiomas, português ou inglês, que abordassem a temática proposta. Foram excluídos os estudos que não tratavam especificamente da relação entre CBD e esclerose múltipla, que apresentavam inconsistência com os descritores utilizados ou que não atendiam aos objetivos da presente pesquisa. A seleção dos artigos seguiu as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão, sistematizando o processo de coleta de dados realizado a partir da associação dos descritores definidos.

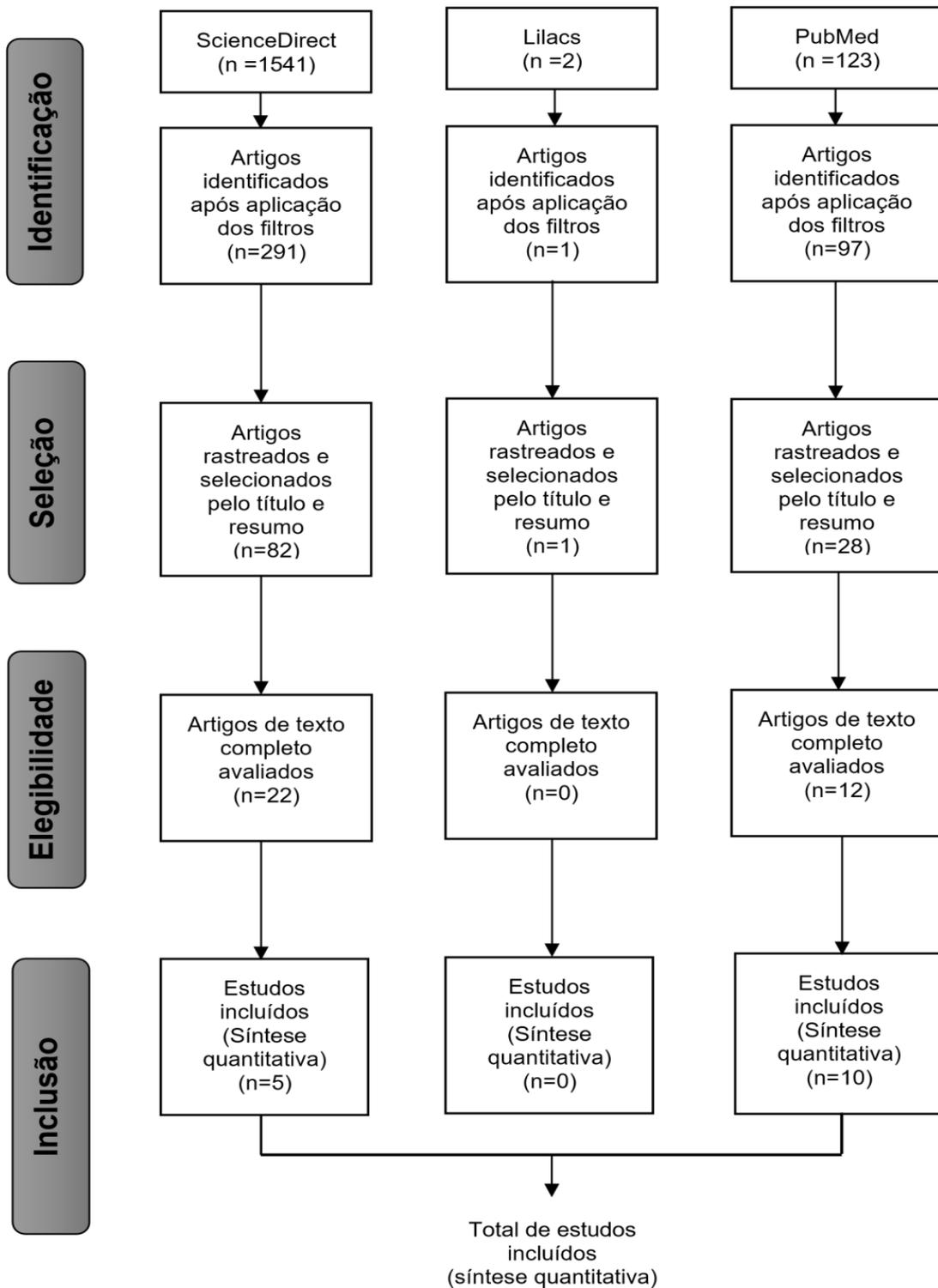
## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da busca realizada nas bases ScienceDirect, Lilacs e PubMed, foram inicialmente identificados 1.666 estudos, dos quais 389 permaneceram após a aplicação de filtros específicos. Desses, 111 artigos foram selecionados para triagem por título e resumo, culminando na avaliação de 34 textos completos, dos quais 15 atenderam plenamente aos critérios estabelecidos e foram incluídos na síntese quantitativa (Figura 1). Foram examinados os títulos, autores, anos de publicação, delineamentos metodológicos e objetivos de cada estudo, conforme apresentado na Quadro 1.

A análise cronológica revelou que cinco artigos (33,3%) foram publicados em 2018, três (20%) em 2019, quatro (26,6%) em 2020 e três (20%) em 2021, evidenciando maior concentração em 2018 e sugerindo que parte significativa das pesquisas foi conduzida em anos anteriores. Dessa forma, a literatura publicada entre 2018 e 2022 fornece evidências relevantes sobre o uso do canabidiol (CBD) como tratamento coadjuvante na esclerose múltipla, conforme ilustrado no fluxograma PRISMA, garantindo rigor metodológico e adequada representatividade dos estudos selecionados.

Em relação ao delineamento metodológico, observou-se que a maioria dos estudos apresenta abordagem experimental (40%). Também foram identificados dois estudos multicêntricos, quatro estudos transversais e três ensaios clínicos randomizados. Os objetivos dos estudos foram diversos: três (20%) investigaram a redução da atividade inflamatória mediada por THC e CBD; cinco (33,3%) avaliaram o uso de spray oromucoso na redução da espasticidade e sintomas neurológicos associados à EM. Outros estudos exploraram os efeitos clínicos do uso prolongado, os efeitos imediatos, compostos sintéticos derivados de canabinoides, a administração oral de cannabis e a interação dos canabinoides com neuroreceptores.

**Figura 1** - Fluxograma Prisma da seleção dos artigos incluídos na revisão.



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

**Quadro 1** – Distribuição dos estudos segundo título, autor/ano de publicação e objetivo.

Nº	TÍTULO	AUTOR/ANO	DELINEAMENTO	OBJETIVO
1	Cannabidiol Attenuates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Model of Multiple Sclerosis Through Induction of Myeloid-Derived Suppressor Cells.	(Elliott <i>et al.</i> , 2018)	Estudo experimental	Determinar o efeito de tratamento com CBD na neuroinflamação, focando especificamente sobre o papel dos supressores derivados de células mieloides.
2	Hypoxia mimetic activity of VCE-004.8, a cannabidiol quinone derivative: implications for multiple sclerosis therapy.	(Navarrete <i>et al.</i> , 2018)	Estudo experimental	Verificar a atividade mimética do derivado de CBD quinona no tratamento da atividade inflamatória da esclerose múltipla.
3	Palatability and oral cavity tolerability of THC:CBD oromucosal spray and possible improvement measures in multiple sclerosis patients with resistant spasticity: a pilot study.	(Lus <i>et al.</i> , 2018)	Ensaio clínico randomizado	Explorar os benefícios do uso de goma de mascar sem açúcar e/ou spray oral de THC/CBD na melhoria da percepção do paladar e tolerabilidade da mucosa oral em pacientes com queixa de espasticidade resistente pela esclerose múltipla.
4	Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial.	(Riva <i>et al.</i> , 2019)	Ensaio clínico randomizado	Explorar a segurança e efeitos de um sistema padronizado de spray oromucoso (nabiximols), contendo uma combinação definida de THC e CBD na espasticidade relacionada à doença neurônio motor.
5	Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray in Patients With Multiple Sclerosis: A Pilot Study on the Plasma Concentration-Effect Relationship.	(Contin <i>et al.</i> , 2018)	Estudo multicêntrico	Avaliar a possível relação entre o intrassujeito THC/CBD oromucoso, perfis de plasma de spray e efeitos clínicos provocados por dosagem subaguda em pacientes cronicamente tratados com esclerose múltipla (EM).
6	Application device for THC:CBD oromucosal spray in the management of resistant spasticity: preproduction testing.	(Montero-Escribano; Vila Silván, 2019)	Estudo quantitativo	Avaliar a facilidade de uso do spray THC:CBD, sua validade, o folheto de instruções e a satisfação do usuário com o dispositivo.
7	Cannabinoid derivatives acting as dual PPAR $\gamma$ /CB2 agonists as therapeutic agents for Systemic Sclerosis.	(García-Martín <i>et al.</i> , 2019)	Estudo experimental	Identificar semelhanças e diferenças em um modelo murino de esclerose sistêmica e comparar a assinatura farmacotranscriptômica de ambos os candidatos a drogas.
8	Combination of Cannabinoids, $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol, Ameliorates Experimental Multiple Sclerosis by Suppressing Neuroinflammation Through	(Al-Ghezi <i>et al.</i> , 2019)	Estudo experimental	Demonstrar o efeito da combinação de THC e CBD na supressão da neuroinflamação, através da regulação de vias de sinalização mediadas por miRNA para melhora da esclerose múltipla.

	Regulation of miRNA-Mediated Signaling Pathways.			
9	Cannabis use for symptom relief in multiple sclerosis: A cross-sectional survey of webinar attendees in the US and Canada.	(Hildebrand; Minnier; Cameron, 2020)	Estudo transversal	Examinar associações entre o uso de cannabis para MS e o status legal local da cannabis, bem como os dados demográficos e relacionados a doenças variáveis.
10	Cannabinoids in multiple sclerosis: a neurophysiological analysis.	(Vecchio <i>et al.</i> , 2020)	Estudo quantitativo	Investigar a ação dos canabinoides na espasticidade e dor na esclerose múltipla secundária progressiva, por meio de índices neurofisiológicos.
11	Long-term assessment of the cognitive effects of nabiximols in patients with multiple sclerosis: A pilot study.	(Alessandria <i>et al.</i> , 2020)	Estudo observacional prospectivo	Avaliar os efeitos a longo prazo de um THC-spray oral de THC/CBD (Sativex®) na cognição, humor e ansiedade.
12	Nabiximols discontinuation rate in a large population of patients with multiple sclerosis: a 18-month multicentre study.	(Chisari <i>et al.</i> , 2020)	Estudo observacional multicêntrico	Fornecer informações da vida real, com dados de resultados clínicos em uma grande população de pacientes italianos tratados a longo prazo com THC:CBD e avaliar preditores de THC: continuação da terapia com CBD.
13	Cannabinoids and bladder symptoms in multiple sclerosis.	(Kim-Fine <i>et al.</i> , 2021)	Estudo transversal	Descrever as tendências atuais do consumo de produtos de cannabis entre pessoas com EM (PwMS) e sua associação com benefícios percebidos nos sintomas de esclerose múltipla.
14	Carbon-silicon switch led to the discovery of novel synthetic cannabinoids with therapeutic effects in a mouse model of multiple sclerosis.	(Duan <i>et al.</i> , 2021)	Estudo experimental	Projetar e sintetizar uma variedade de novos canabinoides, com base nas espinhas dorsais estruturais de THC e CBD usando a estratégia de troca de carbono-silício.
15	Short and long term effects of Nabiximols on balance and walking assessed by 3D-gait analysis in people with Multiple Sclerosis and spasticity.	(Blasiis <i>et al.</i> , 2021)	Ensaio clínico randomizado	Avaliar quantitativamente os efeitos imediatos de Nabiximols na caminhada e equilíbrio e sua manutenção após 4 semanas em pwMS e espasticidade.

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

A literatura analisada destaca que a utilização de canabinoides tem se mostrado promissora como alternativa terapêutica na EM, ainda que grande parte dos estudos incluídos tenha sido conduzida com modelos animais. A perspectiva de translação desses resultados para humanos é crescente, especialmente com o avanço de formulações mais estáveis e dispositivos de administração específicos.

Estudos como o de Vechio *et al.* (2019), com 15 pacientes com EM secundária, demonstraram que o uso de spray contendo THC/CBD promoveu redução da espasticidade e dor, com melhora clínica evidenciada por aumento do período silencioso cutâneo. Em modelo murino, Navarrete *et al.* (2018) avaliou o derivado VCE-004.8, uma aminoquinona de CBD, demonstrando estabilização do fator indutor de hipóxia e neuroproteção frente à desmielinização, o que foi corroborado por Duan *et al.* (2021), ao sintetizar derivados mais estáveis com alta afinidade por receptores CB1 e CB2.

O papel imunomodulador do CBD também foi evidenciado em estudos como o de Elliott *et al.* (2018), que demonstraram redução da infiltração de células T e menor atividade de IL-17 e IFN- $\gamma$  no sistema nervoso central. De forma semelhante, Al-Ghezi *et al.* (2019) e García-Martin *et al.* (2019) mostraram a ação de derivados canabinoides em camundongos, com ativação dos complexos CB2/PPAR $\gamma$  e aumento da angiogênese e vasculogênese em quadros de EM.

A administração de canabinoides por *spray* oromucoso tem se mostrado uma via promissora. Chisari *et al.* (2019), em estudo com 1.845 pacientes italianos acompanhados por 18 meses, relatou que 81,4% apresentaram melhora clínica. Blasiis *et al.* (2021) randomizou 32 pacientes e constatou melhora significativa na espasticidade após quatro semanas de tratamento, com base em escalas específicas e na análise da marcha tridimensional. Estudos como os de Lus *et al.* (2018) e Contin *et al.* (2018) reforçam a importância da dose administrada e da palatabilidade na adesão ao tratamento, mostrando que a resposta clínica é dependente do regime terapêutico.

Além disso, Montero-Escribano e Silván (2019) destacam que pacientes com comprometimento de membros superiores relataram melhora da espasticidade e da autoadministração do *spray*, quando utilizado de forma contínua, sugerindo que a periodicidade e adesão ao tratamento são determinantes para os resultados clínicos.

No tocante ao uso recreativo versus terapêutico da cannabis, Hildebrand, Minnier e Cameron (2020) apontam controvérsias relacionadas à legalidade. Em um estudo com 1.035 pacientes nos Estados Unidos e Canadá, observou-se maior uso entre homens e em regiões com legislação mais flexível. No Canadá, Kim-Fine *et al.* (2021) demonstraram, em estudo com 775 participantes, que o uso oral, fumado ou mastigado de cannabis esteve associado à melhora de sintomas como espasmos musculares, distúrbios do sono, ansiedade e disfunções urinárias.

A cognição também tem sido alvo de investigação. Alessandria *et al.* (2020), ao estudar 20 pacientes em uso de nabiximols por até 12 meses, observaram melhora significativa nos processos cognitivos auditivos e verbais nos primeiros seis meses, embora não tenha havido alterações expressivas no humor ou nos níveis de ansiedade.

A evolução da percepção clínica também foi evidenciada por melhorias nas escalas numéricas de avaliação subjetiva.

Em síntese, a literatura reforça que os canabinoides, em diferentes formas farmacêuticas, apresentam potencial terapêutico relevante no manejo da esclerose múltipla, especialmente na redução da espasticidade, controle da dor, modulação imunológica e preservação de funções cognitivas. Contudo, o uso medicinal da cannabis ainda enfrenta barreiras regulatórias e sociais, que precisam ser superadas por meio de evidências clínicas robustas e formulações seguras.

#### 4 CONCLUSÃO

A presente pesquisa evidenciou que os canabinoides, especialmente o THC e o CBD, assim como seus compostos sintéticos, apresentam significativa afinidade pelos receptores CB1 e CB2, desempenhando papel relevante na modulação neuroimune. Os estudos revisados demonstraram, de forma consistente, a capacidade dessas substâncias em reduzir a resposta inflamatória e a atividade de células T no sistema nervoso central, tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo*, no contexto da esclerose múltipla (EM).

Entre as formulações avaliadas, o spray oromucoso destacou-se por sua efetividade na redução da espasticidade e da dor neuropática, sintomas comuns e debilitantes da EM. Essa via de administração promoveu benefícios clínicos expressivos, como melhora da sensibilidade e da mobilidade, contribuindo para um maior conforto e funcionalidade dos pacientes. Observou-se também que os quadros secundários da doença influenciam significativamente na adesão ao tratamento, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas individualizadas e de um manejo clínico que valorize a melhora do período silencioso cutâneo.

Constata-se, portanto, a urgência e relevância da continuidade das investigações científicas acerca do uso medicinal da cannabis no tratamento da esclerose múltipla. Além de consolidar sua aplicação como terapia coadjuvante, é necessário avançar no desenvolvimento de novas formulações e protocolos que permitam sua integração como uma opção terapêutica eletiva, segura e eficaz, com vistas à melhoria da qualidade de vida e da sobrevida dos pacientes acometidos por essa condição neurológica.

#### REFERÊNCIAS

ALESSANDRIA, G.; MELI, R.; INFANTE, M. T.; VESTITO, L.; CAPELLO, E.; BANDINI, F. Long-term assessment of the cognitive effects of nabiximols in patients with multiple sclerosis: A pilot study. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s. l.], v. 196, p. 105990, set. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105990>.

AL-GHEZI, Z. Z.; MIRANDA, K.; NAGARKATTI, M.; NAGARKATTI, P. S. Combination of Cannabinoids,  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol, Ameliorates Experimental

Multiple Sclerosis by Suppressing Neuroinflammation Through Regulation of miRNA-Mediated Signaling Pathways. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 10, p. 1921, 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01921>.

BLASIIS, P. D.; SIANI, M. F.; FULLIN, A.; SANSONE, M.; MELONE, M. A. B.; SAMPAOLO, S.; SIGNORIELLO, E.; LUS, G. Short and long term effects of Nabiximols on balance and walking assessed by 3D-gait analysis in people with Multiple Sclerosis and spasticity. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 51, 1 jun. 2021. DOI 10.1016/j.msard.2021.102805. Disponível em: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(21\)00071-7/abstract](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(21)00071-7/abstract). Acesso em: 8 maio 2025.

CASSIANO, D. P.; SANTOS, A. H. R. D.; ESTEVES, D. D. C.; ARAÚJO, G. N. D.; CAVALCANTI, I. C.; ROSSI, M. D.; SENA, M. S.; SOUZA, R. D. O. Estudo epidemiológico sobre internações por esclerose múltipla no brasil comparando sexo, faixa etária e região entre janeiro de 2008 a junho de 2019 / Epidemiological study on multiple sclerosis hospitalization in brazil comparing sex, age and region between january 2008 to june 2019. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. 19850–19861, 2020. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-359>.

CHISARI, C. G.; SOLARO, C.; ANNUNZIATA, P.; *et al.* Nabiximols discontinuation rate in a large population of patients with multiple sclerosis: a 18-month multicentre study. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, [s. l.], v. 91, n. 9, p. 914–920, set. 2020. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322480>.

CONTIN, M.; MANCINELLI, L.; PERRONE, A.; SABATTINI, L.; MOHAMED, S.; SCANDELLARI, C.; FOSCHI, M.; VACCHIANO, V.; LUGARESI, A.; RIVA, R. Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray in Patients With Multiple Sclerosis: A Pilot Study on the Plasma Concentration-Effect Relationship. **Clinical Neuropharmacology**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 171–176, 2018. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000294>.

DUAN, W.; SUN, Y.; WU, M.; ZHANG, Z.; ZHANG, T.; WANG, H.; LI, F.; YANG, L.; XU, Y.; LIU, Z.-J.; HUA, T.; NIE, H.; CHENG, J. Carbon-silicon switch led to the discovery of novel synthetic cannabinoids with therapeutic effects in a mouse model of multiple sclerosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 226, p. 113878, 15 dez. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113878>.

ELLIOTT, D. M.; SINGH, N.; NAGARKATTI, M.; NAGARKATTI, P. S. Cannabidiol Attenuates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Model of Multiple Sclerosis Through Induction of Myeloid-Derived Suppressor Cells. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 9, p. 1782, 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01782>.

GARCÍA-MARTÍN, A.; GARRIDO-RODRÍGUEZ, M.; NAVARRETE, C.; CAPRIOGLIO, D.; PALOMARES, B.; DEMESA, J.; ROLLAND, A.; APPENDINO, G.; MUÑOZ, E. Cannabinoid derivatives acting as dual PPAR $\gamma$ /CB2 agonists as therapeutic agents for systemic sclerosis. **Biochemical**

**Pharmacology**, [s. l.], v. 163, p. 321–334, maio 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.02.029>.

GUERREIRO, C. T.; BAPTISTELA, B. L.; MACHADO, O. A.; ALMEIDA, E. C. de S.; VIEIRA, M. R. Esclerose Múltipla e os componentes de Estrutura e Função do Corpo, Atividade e Participação do Modelo da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF). **Revista Atenas Higeia**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 25–30, 13 mar. 2019.

GURGEL, H. L. de C.; LUCENA, G. G. C.; FARIA, M. D. de; MAIA, G. L. de A. Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil. **Saúde e Sociedade**, [s. l.], v. 28, p. 283–295, 7 out. 2019. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902019180812>.

HILDEBRAND, A.; MINNIER, J.; CAMERON, M. H. Cannabis use for symptom relief in multiple sclerosis: A cross-sectional survey of webinar attendees in the US and Canada. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 38, p. 101516, fev. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101516>.

HUANG, W.-J.; CHEN, W.-W.; ZHANG, X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. **Experimental and Therapeutic Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 6, p. 3163–3166, jun. 2017. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4410>.

KIM-FINE, S.; GREENFIELD, J.; CHAPUT, K. H.; ROBERT, M.; METZ, L. M. Cannabinoids and bladder symptoms in multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, [s. l.], v. 54, p. 103105, set. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103105>.

LUS, G.; CANTELLO, R.; DANNI, M. C.; RINI, A.; SARCHIELLI, P.; TASSINARI, T.; SIGNORIELLO, E. Palatability and oral cavity tolerability of THC:CBD oromucosal spray and possible improvement measures in multiple sclerosis patients with resistant spasticity: a pilot study. **Neurodegenerative Disease Management**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 105–113, abr. 2018. <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0056>.

MOLLINAR, A. B. P.; LEAL, A. D. L.; BARLETA, C. P.; PEREIRA, I. D. P. C.; SALVADOR, J. M.; ARAÚJO, J. S. F.; GUIMARÃES, M. C. M.; REAL JUNIOR, M. M. F. O USO DA MACONHA PARA O TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLO / THE USE OF MARIJUANA FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 6, n. 10, p. 77565–77575, 2020. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n10-256>.

MONTERO-ESCRIBANO, P.; VILA SILVÁN, C. Application device for THC:CBD oromucosal spray in the management of resistant spasticity: pre-production testing. **Expert Review of Medical Devices**, [s. l.], v. 16, n. 9, p. 835–840, set. 2019. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1653182>.

NAVARRETE, C.; CARRILLO-SALINAS, F.; PALOMARES, B.; MECHA, M.; JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, C.; MESTRE, L.; FELIÚ, A.; BELLIDO, M. L.; FIEBICH, B. L.; APPENDINO, G.; CALZADO, M. A.; GUAZA, C.; MUÑOZ, E. Hypoxia mimetic activity of VCE-004.8, a cannabidiol quinone derivative: implications for multiple sclerosis therapy. **Journal of Neuroinflammation**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 64, dez. 2018. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1103-y>.

RABELO, A. Q. Uso terapêutico de canabinóides na Esclerose Múltipla. **Ensaio USF**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 12–26, 19 dez. 2019. <https://doi.org/10.24933/eusf.v3i1.134>.

RIVA, N.; MORA, G.; SORARÙ, G.; LUNETTA, C.; FERRARO, O. E.; FALZONE, Y.; LEOCANI, L.; FAZIO, R.; COMOLA, M.; COMI, G.; CANALS STUDY GROUP. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. **The Lancet. Neurology**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 155–164, fev. 2019. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30406-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30406-X).

ROSSI, G. B.; RIBEIRO FERREIRA, J.; ZWANG, I. C.; ABE DANTAS, V.; HEMMI FERREIRA, S.; BORGES GONÇALVES, G.; MELO TERRA, V.; BEKARI SOUZA WALTER, I. Indicações do Uso do Canabidiol em Neurologia. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s. l.], v. 6, n. 12, p. 2222–2234, 19 dez. 2024. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p2222-2234>.

SACRAMENTO, T. de O.; NASCIMENTO, R. J. M.; LEMAIRE, D. C.; BENDICHO, T. F. Associação entre esclerose múltipla e alelos hla-drb1\* em uma população miscigenada de Salvador, Ba, Brasil. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 9–15, 27 jun. 2018. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v17i1.22695>.

SILVA, A. S.; GOMES, J.; PALHANO, M. B.; ARANTES, A. C. Y. A MACONHA NAS PERSPECTIVAS CONTEMPORÂNEAS: BENEFÍCIOS E MALEFÍCIOS: Imagem: StockPhotos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 786–795, 15 dez. 2018. <https://doi.org/10.31072/rcf.v9i2.670>.

UZAIR, M.; QAISER, H.; ARSHAD, M.; TAHSEEN, S.; BASHIR, S. Neurobiology of Cannabinoids and Medical Cannabis in Therapeutic Intervention for Multiple Sclerosis: Understanding the Molecular Mechanisms of Action. In: ZEINE, R. R.; TEASDALE, B. W. (orgs.). **Advances in Medical Diagnosis, Treatment, and Care**. [s. l.]: IGI Global, 2023. p. 187–216. DOI 10.4018/978-1-6684-5652-1.ch008. Disponível em: <https://services.igi-global.com/resolvedoi/resolve.aspx?doi=10.4018/978-1-6684-5652-1.ch008>. Acesso em: 25 maio 2025.

VECCHIO, D.; VARRASI, C.; VIRGILIO, E.; SPAGARINO, A.; NALDI, P.; CANTELLO, R. Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis. **Acta Neurologica Scandinavica**, [s. l.], v. 142, n. 4, p. 333–338, out. 2020. <https://doi.org/10.1111/ane.13313>.

---

**RESISTÊNCIA MICROBIANA: UMA REVISÃO DAS PRINCIPAIS BACTÉRIAS ENVOLVIDAS EM PROCESSOS INFECCIOSOS EM HUMANOS**

Arnor Rodrigues da Silva<sup>1</sup>, Antonia Amanda Cardoso de Almeida<sup>2</sup>, Ronaldo Costa<sup>1</sup>,  
Tacyana Pires de Carvalho Costa<sup>1</sup> & Iluska Martins Pinheiro<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul; <sup>2</sup>Universidade Estadual do Maranhão

**RESUMO**

A resistência microbiana configura-se como uma das mais graves ameaças à saúde pública global, comprometendo significativamente a eficácia terapêutica no tratamento de infecções graves. Este estudo teve como objetivo analisar a prevalência e os fatores determinantes da disseminação da resistência microbiana, bem como identificar os principais patógenos envolvidos em infecções humanas. Para tal, foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, abrangendo estudos publicados entre 2020 e 2024, indexados nas bases de dados LILACS, NCBI, PubMed e SciELO, utilizando descritores em língua inglesa relacionados à resistência bacteriana. Os achados evidenciaram taxas alarmantes de resistência microbiana, frequentemente associadas a fatores como uso inadequado de antimicrobianos, realização de procedimentos invasivos, longos períodos de hospitalização e falhas nas práticas de prevenção e controle de infecções. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* foram os patógenos mais prevalentes, estando principalmente implicados em infecções do trato urinário, respiratório e da corrente sanguínea. A resistência microbiana, além de contribuir para o aumento da morbimortalidade, compromete a eficácia dos regimes terapêuticos disponíveis e acarreta impacto substancial nos sistemas de saúde. Esses resultados ressaltam a urgência do fortalecimento de políticas públicas de vigilância e controle da resistência, do incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e da atuação efetiva dos profissionais de saúde. Nesse contexto, destaca-se o papel essencial do farmacêutico na promoção do uso racional de antimicrobianos e na educação da população, visando mitigar a progressão desse problema emergente.

**Palavras-chave:** Antibióticos. Atenção farmacêutica. Bactérias resistentes. Automedicação. Saúde pública.

**1 INTRODUÇÃO**

A resistência aos antimicrobianos (RAM) é atualmente reconhecida como uma das dez principais ameaças à saúde pública global e ao desenvolvimento socioeconômico. De acordo com Zogonel *et al.* (2021), na União Europeia (UE), aproximadamente quatro milhões de pessoas adquirem infecções bacterianas associadas ao uso inadequado desses fármacos, resultando em cerca de 33 mil óbitos anuais. Esse cenário gera expressivo impacto econômico, com custos estimados em 1,5

---

\*Autor correspondente: [iluskasmartins@uol.com.br](mailto:iluskasmartins@uol.com.br)

bilhão de euros relacionados ao tratamento e à perda de produtividade. Em regiões de recursos limitados, a situação é ainda mais grave, com taxas de mortalidade associadas a infecções resistentes significativamente elevadas (Melo *et al.*, 2020).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, 2020), a resistência microbiana ocorre quando microrganismos — incluindo bactérias, fungos e parasitas — desenvolvem mecanismos que lhes permitem sobreviver e proliferar mesmo na presença de medicamentos antimicrobianos, como antibióticos, antivirais, antifúngicos e antiparasitários. Esse fenômeno compromete a eficácia terapêutica, dificulta o controle de infecções e eleva o risco de falhas terapêuticas (Brasil, 2020).

Os mecanismos de resistência bacteriana podem ser classificados em intrínsecos, quando decorrem de características genéticas naturais da espécie, ou adquiridos, quando resultam da transferência de material genético entre microrganismos da mesma espécie ou espécies distintas. Esse material pode incluir genes que codificam enzimas capazes de degradar ou inativar antimicrobianos (Cerezo *et al.*, 2020). Além disso, determinadas espécies bacterianas exibem alta capacidade adaptativa, evoluindo rapidamente — com ciclos de replicação de 20 a 30 minutos — sob pressão seletiva exercida pelo uso inadequado de antimicrobianos, em ambientes que englobam os domínios humano, animal e ambiental (Barth; Caierão, 2020).

Os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais utilizados em hospitais e em contextos ambulatoriais. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as principais infecções bacterianas incluem doenças sexualmente transmissíveis, infecções do trato urinário e respiratório, septicemias hospitalares, pneumonia e tuberculose. O aumento progressivo da resistência a esses agentes limita as opções terapêuticas, eleva a gravidade clínica e a mortalidade, e favorece a disseminação de patógenos resistentes, reforçando a urgência na implementação de estratégias globais para o enfrentamento da RAM (Abrantes; Nogueira, 2021).

Como resposta, a OMS, em parceria com as Nações Unidas e outras entidades, lançou o Plano de Ação Global sobre Resistência Antimicrobiana (GAP), visando conter a emergência e disseminação da RAM por meio de ações coordenadas em diversos setores (Carvalho *et al.*, 2021). No Brasil, a Anvisa implementou o Programa Brazilian Stewardship (2023), em colaboração com a Associação Brasileira dos Profissionais de Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar (ABIH), com foco na otimização do uso de antimicrobianos e na manutenção da eficácia terapêutica desses fármacos (Paschoal *et al.*, 2023).

Apesar dessas iniciativas, ainda existem lacunas científicas significativas quanto à magnitude e às tendências da resistência antimicrobiana em escala nacional e global (Ferreira *et al.*, 2024). Assim, torna-se fundamental aprofundar o entendimento sobre os fatores que favorecem o surgimento e a disseminação de cepas resistentes, bem como sobre o impacto desse fenômeno na saúde pública e no tratamento de infecções humanas (Andrade; Darini, 2020).

Este estudo justifica-se pela complexidade crescente da RAM e pela necessidade de ampliar o conhecimento científico sobre seus determinantes e consequências.

Busca-se contribuir para a identificação dos principais patógenos resistentes de relevância clínica e subsidiar a formulação de diretrizes eficazes para o uso racional de antimicrobianos e para a prevenção da disseminação dessas cepas.

Destaca-se, nesse contexto, o papel estratégico do farmacêutico na equipe multiprofissional de saúde. Sua atuação é essencial na promoção do uso racional de antimicrobianos por meio de práticas de atenção farmacêutica, educação em saúde e monitoramento terapêutico, impactando diretamente a prevenção da resistência microbiana. Essa atuação contribui não apenas para a melhoria dos desfechos clínicos, mas também para o desenvolvimento de novos fármacos e o fortalecimento das políticas de saúde pública voltadas ao enfrentamento desse desafio global.

Portanto, o objetivo deste estudo é analisar a prevalência e os fatores que contribuem para a disseminação da resistência microbiana, destacando os principais patógenos resistentes envolvidos em infecções humanas.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo configura-se como uma revisão integrativa da literatura, conduzida com base em estudos disponíveis que abordam a resistência microbiana, com foco nas principais bactérias associadas a processos infecciosos em humanos. O objetivo foi reunir, analisar criticamente e sintetizar conceitos e evidências que contribuam para a compreensão aprofundada do fenômeno, bem como oferecer subsídios teóricos que orientem futuras estratégias de intervenção.

Conforme ressaltado por Sousa e Bezerra (2023), a revisão integrativa é um método que possibilita a inclusão de estudos experimentais e não experimentais, proporcionando uma análise abrangente da produção científica sobre determinado tema. Essa abordagem favorece a consolidação do conhecimento existente, a identificação de lacunas na literatura e a organização das informações disponíveis de maneira sistemática e crítica.

Para a construção desta revisão, foram empregados os descritores indexados aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Antibióticos*, *Atenção Farmacêutica*, *Bactérias Resistentes*, *Automedicação* e *Saúde Pública*, combinados entre si ou não com o operador booleano AND. As buscas foram realizadas utilizando as respectivas palavras-chave em inglês, nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), National Center for Biotechnology Information (NCBI), National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Os critérios de inclusão contemplaram artigos completos publicados entre 2020 e 2024, em português ou inglês, envolvendo estudos com seres humanos e delineamento metodológico compatível com os objetivos propostos. Foram excluídos artigos duplicados e aqueles que não atendiam aos critérios previamente estabelecidos.

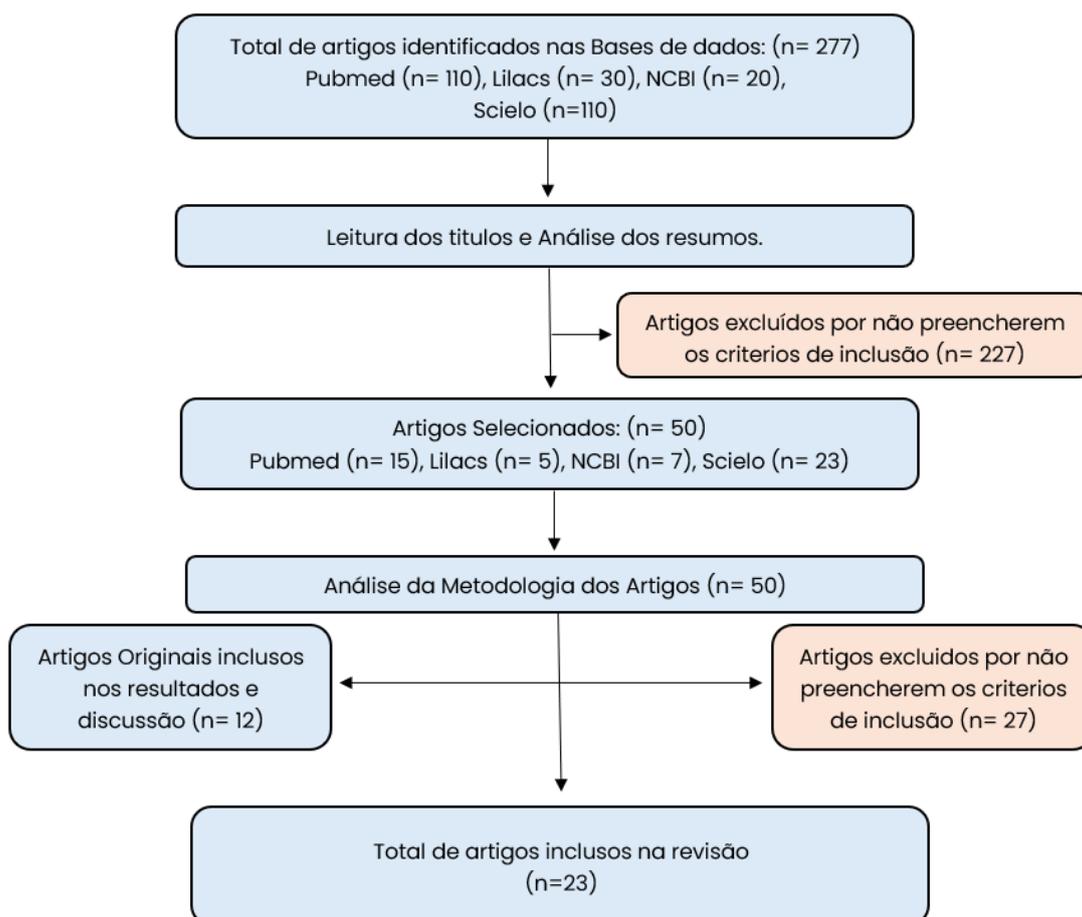
A organização e análise dos dados foram conduzidas de forma qualitativa, permitindo a comparação crítica, a categorização temática e a integração dos resultados obtidos. Essa sistematização possibilitou consolidar o conhecimento

científico disponível sobre a resistência microbiana, fornecendo subsídios para a discussão e a formulação de conclusões fundamentadas, alinhadas às evidências mais recentes.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise preliminar das publicações, realizada com base na leitura dos títulos, resultou na identificação de 277 artigos científicos após a aplicação dos filtros de busca. Em seguida, procedeu-se à leitura crítica dos resumos, aplicando rigorosamente os critérios de inclusão previamente estabelecidos, o que culminou na exclusão de 227 artigos. Assim, 50 estudos foram selecionados para leitura completa e análise aprofundada, considerando aspectos como referências bibliográficas, ano de publicação, periódico, objetivos, metodologia, principais resultados e conclusões. Nessa etapa, foram excluídos artigos duplicados, estudos com acesso restrito, amostras reduzidas ou ausência de dados relevantes, resultando em 27 exclusões adicionais (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa.



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

A amostra final foi composta por 23 artigos, dos quais 12 estudos originais foram incluídos para análise dos resultados e discussão. O Quadro 1 foi elaborado com o objetivo de sintetizar as informações essenciais dos 12 artigos incluídos nesta revisão,

facilitando a análise comparativa e a visualização dos principais dados. Entre esses, identificaram-se seis estudos observacionais transversais retrospectivos, três estudos quantitativos transversais retrospectivos, dois estudos qualitativos transversais e um estudo ecológico qualitativo transversal.

Os estudos analisados investigaram prontuários médicos e aplicaram questionários estruturados com o objetivo de avaliar fatores associados à resistência bacteriana, incluindo prevalência de patógenos resistentes, taxas de mortalidade, padrões de uso de antimicrobianos, tempo de internação, perfil socioeconômico (idade, sexo, renda) e tipos de procedimentos hospitalares. Amostras biológicas, como sangue e urina, foram os materiais mais utilizados para isolamento bacteriano. As populações analisadas variaram de 28 a 944.520 pacientes, enquanto o número de espécies bacterianas identificadas variou entre 19 e 373 isolados resistentes.

Os principais patógenos identificados, independentemente do delineamento ou dos objetivos dos estudos, foram *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterobacter cloacae*. Essas bactérias estiveram frequentemente associadas a infecções graves do trato urinário, respiratório e da corrente sanguínea. Em relação aos fatores predisponentes, observou-se alta frequência do uso inadequado de antimicrobianos, procedimentos invasivos, internações prolongadas, limitações na infraestrutura hospitalar – sobretudo em unidades de terapia intensiva (UTIs) – e falhas nas práticas assistenciais de controle de infecção.

Novales *et al.* (2020) evidenciaram taxas de resistência variando entre 80% e 100% para cefalosporinas e  $\beta$ -lactâmicos em UTIs, associadas ao uso inadequado de antimicrobianos. Entretanto, observaram-se níveis mais baixos de resistência de *E. coli* e *K. pneumoniae* aos carbapenêmicos (<20%), sugerindo que o uso racional ainda pode preservar a eficácia desse grupo. Barth *et al.* (2023) relataram padrões alarmantes de multirresistência envolvendo *E. coli* e *K. pneumoniae* aos carbapenêmicos e resistência disseminada de *P. aeruginosa* e *A. baumannii* à polimixina B, atribuídas ao uso precoce e rotineiro desses fármacos.

Boszczowski *et al.* (2020) destacaram que determinantes socioeconômicos, como saneamento precário, superlotação hospitalar, baixa renda e acesso restrito a serviços de saúde, amplificam a resistência microbiana em países em desenvolvimento. Nessas condições, observou-se alta prevalência de *A. baumannii*, *K. pneumoniae* e *S. aureus* resistentes à meticilina e à vancomicina, especialmente em UTIs, com infecções da corrente sanguínea atingindo prevalência de 90% entre pacientes hospitalizados, incluindo crianças.

**Quadro 1** – Apresentação dos artigos incluídos na revisão integrativa quanto aos autores/ano de publicação, tipo de estudo, objetivos e principais resultados.

<b>Autores (ano)</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Principais Resultados</b>
Novales <i>et al.</i> , (2020).	Estudo observacional retrospectivo transversal	Analisar a situação atual da resistência antimicrobiana e do uso de antibióticos em ambiente hospitalar.	Das 4.382 amostras 90% foram positivas para infecções urinárias e sanguíneas. O uso excessivo de antibióticos em ambientes hospitalares e as limitações terapêuticas foram os principais fatores associados à disseminação de <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Acinetobacter baumannii</i> . A resistência entre esses patógenos variou entre 80% e 100%, para cefalosporinas, carbapenêmicos e $\beta$ -lactâmicos. <i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i> , exibiram taxas inferiores a 20% para carbapenêmicos.
Boszczowski <i>et al.</i> , (2020).	Estudo ecológico qualitativo transversal	Avaliar o impacto do uso de antimicrobianos na incidência de infecções em UTIs.	O estudo abrangeu 309 hospitais em 105 municípios, com maior incidência em mulheres de 40 a 60 anos, de baixa renda e com acesso limitado a serviços de saúde e saneamento básico. 90% dos pacientes testaram positivos a <i>Acinetobacter sp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus sp.</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> . associados a infecções na corrente sanguínea.
Euzébio <i>et al.</i> , (2021).	Estudo quantitativo transversal retrospectivo	Avaliar a prevalência de infecções microbianas em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, associada a fatores predisponentes.	Entre 510 prontuários, 99,98% dos pacientes da UTI apresentaram resistência microbiana, com prevalência em homens de 30 a 60 anos (55,3%). Principais fatores incluíram dispositivos invasivos, contato manual e uso excessivo de antibióticos. Patógenos como <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> foram associados a infecções sanguíneas e urinárias.
Simionatto <i>et al.</i> , (2021).	Estudo qualitativo transversal	Identificar as características epidemiológicas e moleculares de patógenos resistentes isolados de pacientes hospitalizados.	Dos 28 pacientes, 43% eram do sexo feminino, entre 1 e 84 anos. As UTI foram identificadas como o principal foco de disseminação de patógenos resistentes, devido ao uso intensivo de antibióticos como carbapenêmicos e a procedimentos invasivos. <i>P. aeruginosa</i> foi o mais resistente associado a altas taxas de mortalidade e encontrado tanto em cepas sensíveis quanto em multirresistentes, afetaram principalmente os sistemas respiratório e urinário.
Almeida <i>et al.</i> , (2023).	Estudo quantitativo	Investigar as características dos	Entre 380 pacientes, 373 microrganismos foram isolados, com 58,6% das infecções em mulheres acima de 60 anos. Observou-se fatores como, automedicação de

	transversal retrospectivo	pacientes e microrganismos e a relação entre o consumo de antimicrobianos em UTIs.	antibióticos e uso inadequado de cateter urinário, resultou em 38,8% de mortalidade. Principais microrganismos resistentes incluíram <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> e <i>E. coli</i> , com destaque para multirresistência a oxacilina e carbapenêmicos. Infecções urinárias e na corrente sanguínea foram prevalentes.
Barth <i>et al.</i> , (2023).	Estudo quantitativo transversal retrospectivo	Avaliar e identificar a sensibilidade antimicrobiana de bactérias Gram-negativas.	Entre 284 amostras clínicas, 19 espécies bacterianas foram identificadas, todas ligadas a infecções sanguíneas e urinárias. Observou-se pacientes com o histórico de uso frequente de antibióticos. Os Patógenos, prevalentes incluíram <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Escherichia coli</i> (carbapenêmicos) e <i>Acinetobacter baumannii</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (polimixina B).
Siqueira, (2023).	Estudo qualitativo transversal	Avaliar o perfil microbiológico das bactérias isoladas de amostras clínicas e caracterizar os padrões de resistência antimicrobiana.	Das 440 amostras analisadas, 85% eram de urina de crianças entre 0 e 17 anos. A disseminação da resistência microbiana foi associada a procedimentos invasivos, internações prolongadas, alta prescrição de antimicrobianos e contato manual de profissionais de saúde. Os principais patógenos foram <i>Escherichia coli</i> (resistente ao trimetoprim e sulfametoxazol), <i>Klebsiella pneumoniae</i> 20%, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 16,6% e <i>A. baumannii</i> , relacionados a altas taxas de infecção urinária e mortalidade.
Debaco <i>et al.</i> , (2024).	Estudo observacional retrospectivo transversal	Avaliar e analisar a taxa de infecções bacterianas em pacientes hospitalizados.	Entre 672 pacientes analisados, a mortalidade foi de 25,4% (171 óbitos). Fatores associados à resistência bacteriana incluíram alta admissão em UTIs, uso de procedimentos invasivos (69%), e corticosteroides (46% em casos de coinfeção). O sistema respiratório foi o principal foco das infecções, com <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (69%), <i>Enterobacter sp.</i> (15,96%) e <i>Klebsiella pneumoniae</i> (15,4%) predominando. Na corrente sanguínea, <i>Acinetobacter baumannii</i> foi identificado em 47,54% dos casos.
Bai <i>et al.</i> , (2024).	Estudo observacional retrospectivo transversal	Analisar os dados de resistência a medicamentos de isolados clínicos, visando fornecer subsídios eficazes para o tratamento e controle da resistência bacteriana.	Durante o período do estudo, foram analisadas 2.411 amostras de pacientes hospitalizados. O uso e manejo inadequado de dispositivos invasivos, internações prolongadas (média de 34 dias), contribuíram para a disseminação de multirresistência de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> apresentaram alta resistência. em infecções respiratórias, urinárias e da corrente sanguínea.

Waterlow <i>et al.</i> , (2024)	Estudo observacional transversal retrospectivo	Analisar a incidência de infecções, entre diferentes bactérias e antibióticos na Europa.	Entre 944.520 casos analisados, 38 espécies bacterianas foram isoladas, com 95% de resistência em pacientes de 1 a 66 anos. Observou-se que exposição a ambientes de saúde e alterações imunológicas dos pacientes contribuíram para a disseminação. Os principais patógenos resistentes incluíram <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> e <i>Acinetobacter</i> , associados a infecções graves na corrente sanguínea e trato urinário.
Duarte <i>et al.</i> , (2024).	Estudo observacional retrospectivo transversal	Descrever a evolução temporal da resistência antimicrobiana em pacientes internados em ambiente hospitalar.	Foram analisadas 9.949 amostras clínicas de pacientes <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA), 86 espécies isoladas. 42% continham o gene SCCmec tipo II e IV, associados a altas taxas de resistência entre pacientes masculinos 61,6%, 0 e 98 anos. 21% vieram a óbito e 59,9% apresentaram infecções na corrente sanguínea resistentes a $\beta$ -lactâmicos. As cepas portadoras do SCCmec foram associadas a ambientes hospitalares 61,9%, ambulatoriais 55,3% e comunitários 23,8%.
Meirelles <i>et al.</i> , (2024)	Estudo observacional retrospectivo transversal	Descrever os padrões de uso de medicamentos antimicrobianos e o perfil de resistência dos microrganismos associados.	O estudo incluiu 72 microrganismos isolados de 211 pacientes internados, o sexo feminino entre 15 e 89 anos foi mais prevalente com 88%. 55,45% desses pacientes infecções graves no trato urinário e respiratório. A disseminação de resistência foi associada ao uso prévio de antibióticos e a realização de procedimentos invasivos. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 13,98%, <i>Staphylococcus aureus</i> 13,44% e <i>Acinetobacter baumannii</i> 11,83%, com cepas resistentes e sensíveis a cefalosporinas, penicilinas e macrolídios.

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

Euzébio *et al.* (2021) enfatizaram a associação entre o uso de dispositivos invasivos (cateteres, ventiladores) e taxas de resistência próximas de 99,98%, destacando falhas na higienização e na manipulação desses equipamentos como pontos críticos de disseminação. Simionatto *et al.* (2021) reforçaram o impacto clínico de *P. aeruginosa*, associada a elevadas taxas de mortalidade em pacientes com internações prolongadas.

Siqueira (2023) evidenciou que a prescrição precoce de antimicrobianos sem confirmação diagnóstica, especialmente em infecções pediátricas do trato urinário por *E. coli* e *K. pneumoniae*, contribui para o agravamento clínico e aumento da resistência.

Almeida *et al.* (2023) relataram mortalidade de 38,8% em infecções graves associadas a *S. aureus*, *K. pneumoniae* e *A. baumannii*, associando dispositivos invasivos como fator predisponente. Debaco *et al.* (2024) documentaram mortalidade intra-hospitalar de 25,4% em infecções respiratórias por *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, frequentemente associadas ao uso de corticosteroides e coinfeções. Duarte *et al.* (2024) identificaram taxa de mortalidade menor (21%) e destacaram a presença do elemento genético SCCmec em 42% dos isolados de MRSA, associando infecções comunitárias graves a clones adaptados ao ambiente hospitalar.

Bai *et al.* (2024) associaram internações superiores a 34 dias e falhas de gestão hospitalar ao aumento da resistência, ressaltando a eficácia de medidas preventivas, como desinfecção rigorosa, higiene das mãos e isolamento de pacientes com MDR, na redução das taxas de infecção. Waterlow *et al.* (2024) descreveram prevalências de resistência de até 95% na Europa, destacando *E. coli* e *S. aureus* como patógenos prioritários e associando fatores culturais e uso indiscriminado de antibióticos à sua disseminação.

Por fim, Meirelles *et al.* (2024) enfatizaram o crescimento das infecções comunitárias, sobretudo do trato urinário e respiratório em mulheres, associadas à automedicação e às falhas nos serviços de saúde pública. Ressaltaram que entre 25% e 50% dos antimicrobianos não atingem o efeito terapêutico esperado, resultando em custos elevados e maior morbimortalidade, e defenderam a necessidade de regulamentação rigorosa para a venda de antibióticos e campanhas educativas para uso racional desses fármacos.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados desta revisão evidenciam que a resistência microbiana configura-se como um dos mais significativos desafios para a saúde pública global, marcada pela elevada prevalência de patógenos multirresistentes, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Esses microrganismos estão amplamente associados a infecções graves do trato urinário, respiratório e da corrente sanguínea, com repercussões expressivas em termos de morbimortalidade. O aumento progressivo das taxas de resistência está diretamente relacionado ao uso indiscriminado de antimicrobianos, à realização de procedimentos invasivos, às internações hospitalares prolongadas e às falhas nos protocolos de

controle de infecção. Além disso, observa-se que esse fenômeno extrapola o ambiente hospitalar, sendo também impulsionado pela automedicação, práticas inadequadas de higiene e barreiras no acesso aos serviços básicos de saúde.

Diante desse cenário, tornam-se urgentes estratégias integradas que englobem o fortalecimento de políticas públicas para o uso racional de antimicrobianos, a implementação de programas educativos em saúde e a adoção rigorosa de medidas de controle de infecção. A capacitação contínua de profissionais, especialmente farmacêuticos, é essencial, considerando seu papel estratégico na orientação terapêutica e na promoção do uso seguro e adequado de medicamentos. As limitações desta revisão, relacionadas à heterogeneidade metodológica dos estudos e ao período temporal restrito, reforçam a necessidade de futuras investigações que ampliem a análise para diferentes contextos epidemiológicos – hospitalar, comunitário e ambiental – e explorem novas abordagens terapêuticas e tecnologias diagnósticas rápidas, capazes de aprimorar o monitoramento e a resposta clínica frente à resistência microbiana.

## REFERÊNCIAS

ABRANTES, J.; NOGUEIRA, J. Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas – RBAC**, Rio de Janeiro, v. 53, ed. 3, p. 219 – 223, ago./set. 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1368021>. Acesso em: 12 ago. 2024.

ANDRADE, L.; DARINI, A. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos. **Curso Básico de Antimicrobianos**, [S. l.: s. n.], 2020. Disponível: [https://edisciplinas.usp.br/pligofile.php/4145358/mod\\_folder/content/0/3.%2020mecanismos%20resistencia.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pligofile.php/4145358/mod_folder/content/0/3.%2020mecanismos%20resistencia.pdf). Acesso em: 12 ago. 2024.

ALMEIDA, V. *et al.* Avaliação de dados epidemiológicos e resistência antimicrobiana de infecções do trato urinário em pacientes adultos críticos em um hospital brasileiro de referência. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 141, ed. 6, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/spmj/a/4yrjR7LLLDD69ZGXRSCSD6X/>. Acesso em: 29 out. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Resistência microbiana: saiba o que é e como evitar**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-oque-e-como-evitar>. Acesso em: 12 ago. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Anvisa publica plano nacional para prevenção e controle da resistência microbiana**. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-publica-plano-nacional-para-prevencao-e-controle/debacterias>. Acesso em: 14 ago. 2024.

BARTH, A.; CAIERÃO, J. **Detecção dos principais mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos**. [S. l.: s. n.], 2020.

BARTH, P. *et al.* Identificação bacteriana rápida por MALDI-TOF MS diretamente de hemoculturas e teste rápido de suscetibilidade: uma abordagem simples para reduzir o tempo de resposta das hemoculturas. **Revista Brasileira de Infectologia**, Rio Grande do Sul, v. 27, ed. 1, jan./fev. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36462577>. Acesso em: 29 out. 2024.

BAI, H. *et al.* Análise epidemiológico da resistência antimicrobiana em departamentos hospitalares de 2020 a 2023. **Revista de Saúde, População e Nutrição**, [s. l.], v. 43, n. 39, mar. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38449053/>. Acesso em: 29 out. 2024.

BOSZCCZOWSK, I. *et al.* Uso total de antibióticos em um estado de abrangência e padrões de resistência em hospitais brasileiros: um estudo ecológico. **Revista Brasileira de Infectologia**, São Paulo, v. 24, ed. 6, p. 479 - 488, nov./dez. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867020301409>. Acesso em: 29 out. 2024.

CEREZO, S.; PRECIADO, J.; OTERO, M.; LÓPEZ, F.; CURIEL, M. Resistencia antimicrobiana. Importância e esforços para contê-la. **Revista Médica**, [S. l.; s. n.], p. 171 - 178, jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285851/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

DEBACO, I. *et al.* Coinfecções bacterianas em pacientes hospitalizados com COVID-19. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Porto Alegre, v. 70, ed. 2, p. 04 - 69, mar. 2024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/gcSrWgZyp6mfRygnhxskTxN/?lang=en#>. Acesso em: 29 out. 2024.

DUARTE, F. *et al.* *Staphylococcus aureus*: alterações no perfil de sensibilidade antimicrobiana e sua relação com SCCmec entre isolados clínicos. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Paraná, v. 14, ed. 2, p. 287 - 294, abr./jun. 2024. Disponível em: <https://pesquisas.bvlalud.org/portal/ressouce/pt/biblio-1577158>. Acesso em: 29 out.2024.

EUZÉBIO, D. *et al.* Perfil epidemiológico das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva no período de 2019 a 2020. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Sergipe, v. 10, n. 17, p. 2525 - 3409, dez. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/sDnLGny8cZgQtVVfX5q3X7G/#>. Acesso em: 29 out. 2024.

FERREIRA, R. *et al.* Síntese de antimicrobianos: caracterização dos mecanismos de ação principais características farmacológicas e suas implicações clínicas. **Ciências da Saúde**. [s. l.], v. 28, ed. 131, fev. 2024. Disponível em: [https://revistaft.com.br/scielo/sintese\\_de\\_medicamentos\\_caracterizados\\_dos\\_medicamentos\\_deaço\\_farmacologia](https://revistaft.com.br/scielo/sintese_de_medicamentos_caracterizados_dos_medicamentos_deaço_farmacologia). Acesso em: 16 ago. 2024.

MELO, R.; ARAUJO, B.; BORTOLI, M.; TOMA, T. Gestão das intervenções de prevenção e controle da resistência a antimicrobianos em hospitais: revisão de evidências. **Pan American Journal of Public Health**, São Paulo, v. 44, ed. 35, 23 set. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498289/>. Acesso em: 10 ago. 2024.

MEIRELLES, L. *et al.* Prescrição antimicrobiana e resistência bacteriana em uma Unidade de Terapia Intensiva Brasileira, **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Rio Grande do Sul, v. 14, ed. 1, p. 81 – 87, jan./mar. 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1567543>. Acesso em: 04 nov. 2024.

NOVALES, M. *et al.* Resistencia antimicrobiana e consumo de antibióticos em ambiente hospitalar. **Saúde Pública Mex.** [s. l.], v. 62, ed. 1, p. 42 – 49, jan./fev. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nih.gov/3286560>. Acesso em: 01 nov. 2024.

PASCHOAL, J. *et al.* Resistencia bacteriana em pacientes internados em unidade de terapia intensiva: revisão interativa da literatura. **Ciências Biológicas & Ciências da Saúde**, [s. l.], ed. 12, p. 23, ago. 2023. Disponível em: <https://revistaft.com.br/resistencia-bacteriana-empacientes-de-unidades-de-terapia-intensiva>. Acesso em: 16 ago. 2024.

SIMIONATTO, S. *et al.* Cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenêmicos: um problema de saúde preocupante em unidades de terapia intensiva. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, Mato Grosso do Sul, v. 63, ed. 71, p. 27, abr./mai. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/remtsp/a/M3GmZ5RfCxNYPfPxxVGPq9N/?lang=en#>. Acesso em: 04 nov. 2024.

SIQUEIRA, R. R. **Resistencia bacteriana a antimicrobianos em pacientes pediátricos hospitalizados**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2023.

SOUSA, M.; BEZERRA, A. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Revista Observatório de La economia LatinoAmericana**, Curitiba, v. 21, n. 10, p. 18448 – 18483, set./out. 2023.

WATERLOW, N. *et al.* Prevalência de resistência antimicrobiana na infecção da corrente sanguínea em 29 países europeus por idade e sexo: um estudo observacional. **Plos Medicina**, Reino Unido, v. 21, ed. 3, p. 104 - 301, jan./mar. 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/pmc10939247/>. Acesso em: 04 nov. 2024.

ZOGONEL, J. *et al.* Resistência bacteriana a antibióticos: uma breve revisão. **Realize Editora - V Conapesc**, [S.l.: s. n.], p. 976 - 990, fev. 2021. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/74025>. Acesso em: 18 ago. 2024.

## IMPACTOS DA AUTOMEDICAÇÃO POR ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS NA SAÚDE DO IDOSO

Marília Isabela dos Santos Pereira<sup>1</sup>, Thalita Brenda dos Santos Vieira<sup>2</sup>, Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho<sup>1</sup> & Lyghia Maria Araújo Meirelles<sup>\*3</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul; <sup>2</sup>Universidade Federal do Piauí; <sup>3</sup>Centro Universitário Santo Agostinho

### RESUMO

O envelhecimento é um processo natural que envolve diversas alterações fisiológicas, resultando frequentemente em doenças crônicas que exigem o uso contínuo de medicamentos. Entre os idosos é comum a automedicação, principalmente com anti-inflamatórios não esteroidais devido à alta incidência de dores e inflamações. No entanto, o uso prolongado desses fármacos pode levar a interações medicamentosas perigosas, potencializando efeitos adversos e complicações. Os AINEs também podem interagir com medicamentos oncológicos e anticoagulantes, provocando dor abdominal intensa, nefropatias, agudas e crônicas, e broncoespasmos. Dada a vulnerabilidade dos idosos e a complexidade de suas terapias medicamentosas, torna-se essencial investigar os impactos dessa automedicação para promover o uso seguro dos medicamentos. Neste sentido, este estudo de revisão bibliográfica narrativa teve como objetivo identificar os possíveis impactos da automedicação de AINEs na saúde do idoso, abrangendo a gravidade das interações medicamentosas e os efeitos adversos mais frequentes, intensificados pelas alterações fisiológicas do envelhecimento. A pesquisa foi realizada por meio da análise de artigos publicados entre 2019 e 2023 nas bases de dados Scielo, Science direct e Pubmed e sites institucionais, utilizando as palavras-chave “anti-inflamatório”, “idoso” e “automedicação”. Os impactos causados pela automedicação na saúde do idoso podem ser relacionados às interações medicamentosas, à baixa adesão terapêutica e às reações adversas graves como problemas renais, gastrointestinais e cardiovasculares. O farmacêutico é um dos profissionais responsáveis por orientar quanto ao uso de medicamentos, e a sua atuação pode beneficiar o idoso por meio do acompanhamento farmacoterapêutico e da orientação segura sobre o uso dos medicamentos.

**Palavras-chave:** Anti-inflamatório. Idoso. Automedicação. Uso racional de medicamentos. Reações adversas.

### 1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde define o envelhecimento como um processo individual, mas que apresenta grande heterogeneidade, sendo fortemente influenciada por fatores como nível de renda, gênero, raça/cor, etnia, território e outros. Esses fatores,

---

\*Autor correspondente: lyghia@ymail.com

consequentemente podem contribuir para a evolução de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), como diabetes mellitus, hipertensão, obesidade e doenças cardiovasculares (Brasil, 2023).

Muitos idosos, devido a essas condições, recorrem à automedicação, prática na qual os indivíduos utilizam medicamentos sem prescrição médica para tratar doenças ou sintomas menores. Esses medicamentos, quando usados corretamente, têm eficácia e segurança comprovadas (Anvisa, 2020).

Contudo, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) alerta para o fato de que os medicamentos são a principal causa de intoxicação no Brasil. Dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificações (Sinan Net), do Ministério da Saúde (MS), mostram que, em 2022, os medicamentos foram responsáveis por 58,3% dos casos de intoxicação registrados no país. Entre os afetados, 72,15% eram adultos e idosos (CFF, 2023). Como se percebe, os idosos constituem o grupo mais vulnerável no que tange às intoxicações medicamentosas, o que pode estar intimamente relacionado com casos de automedicação e uso inadequado de medicamentos.

A automedicação ocorre frequentemente com medicamentos isentos de prescrição médica (MIPs), que podem ser adquiridos sem receita (Anvisa, 2024). Entre os MIPs mais consumidos estão os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que atuam inibindo a enzima cicloxigenase (COX), responsável pela conversão do ácido araquidônico em substâncias inflamatórias. Em 2023, houve um aumento significativo na venda de AINEs, com destaque para medicamentos como Dorflex (composto por dipirona, cafeína e citrato de orfenadrina) e Novalgina (dipirona) (Abradilan, 2023; Lucas *et al.*, 2019).

O uso irracional desses medicamentos sem a orientação de profissional de saúde, como médicos ou farmacêuticos, pode causar impactos graves na saúde do idoso como interações medicamentosas, nefropatias, problemas cardiovasculares, toxicidade hepática e, em casos mais graves, o óbito (Anjos *et al.*, 2023).

A automedicação com AINEs pode levar a sérios problemas de saúde, os quais podem ser agravados devido ao envelhecimento e ao uso inadequado desses medicamentos. Os AINEs, frequentemente utilizados para tratar dores e inflamações, podem causar efeitos adversos significativos, como a disfunção renal, que é particularmente prejudicial em idosos, os quais já apresentam comorbidades ou déficit no funcionamento de alguns órgãos (Silva *et al.*, 2019).

Os AINEs podem resultar em uma série de efeitos adversos, como úlceras, problemas gastrointestinais, cardiovasculares e renais. O risco de complicações gastrointestinais por AINEs aumenta em 2,5–5,0% em idosos com histórico de complicações nessa região. Além de causar problemas gastrointestinais, os AINEs apresentam um risco significativo de danos renais, que incluem múltiplas complicações nefrológicas, como lesão renal aguda (LRA) e doenças renais crônicas (DRC), abrangendo desequilíbrio eletrolítico, necrose papilar renal, hipertensão induzida por retenção de líquidos, hiponatremia e hipercalemia (Bindu *et al.*, 2020).

A automedicação com AINEs pode ter sérios impactos na saúde dos idosos, como problemas cardiovasculares, pois essa classe de medicamentos pode aumentar a prevalência de infarto, bem como o surgimento de úlceras gástricas e sangramentos gastrointestinais, pois a mucosa gástrica do idoso já está mais vulnerável pelo processo natural de envelhecimento ou pelo uso de outros medicamentos (Oliveira, 2022). Nesse contexto, existe uma escala adotada para identificar quais os medicamentos são inapropriados para os idosos, chamada de critérios de Beers.

Os critérios de Beers correspondem a uma estratégia adotada para identificar fármacos que são inapropriados para os idosos, visando à prevenção de eventos adversos. Os medicamentos incluídos nesta lista baseiam-se nos riscos e benefícios, considerando as comorbidades e a polifarmácia. Essa lista é classificada em cinco categorias que incluem: medicamentos altamente inadequados aos idosos; medicamentos que devem ser evitados em casos de idosos com doenças cardiovasculares e problemas gastrointestinais; medicamentos que requerem cuidados quando prescritos para pacientes idosos com mais de 70 anos; medicamentos que apresentam interação medicamento-medicação, causando efeitos adversos; e medicamentos que necessitam de redução de dose, principalmente em idosos com problemas renais (AGS, 2023).

Dentre os fármacos pertencentes a estas listas, encontram-se alguns AINEs, como o ácido acetilsalicílico. Portanto, o risco de sangramento grave aumenta com o avanço da idade, devendo o seu uso ser evitado para prevenção primária de doenças cardiovasculares em idosos. Seu uso também é inapropriado em casos de interação entre medicamentos e quando houver comorbidades, como histórico de doenças gastrintestinais, já que pode agravar úlceras existentes ou causar novas lesões (AGS, 2023).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo destacar os impactos da automedicação com AINEs na saúde dos idosos, e propor cuidados para o uso seguro desses medicamentos nesta faixa etária.

## 2 METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão bibliográfica do tipo narrativa. Esse tipo de estudo determina quais as informações e as fontes que serão necessárias para a resposta da pergunta de sua pesquisa. Nesse tipo de revisão o pesquisador deve buscar uma variedade de trabalhos já publicados com aspectos centrais do tema escolhido (Canuto, 2020).

A seleção de dados foi feita por meio de bases de dados eletrônicas (Pubmed, Scielo e Science Direct), obtendo-se artigos científicos de acesso livre publicados entre os anos de 2019 a 2023, além de sites institucionais. Durante a busca foram selecionados estudos em português e inglês, a partir do emprego das palavras-chaves “anti-inflamatório”, “idoso”, “automedicação” e seus respectivos correspondentes no idioma inglês “*anti-inflammatory*”, “*elderly*”, “*self medication*”. Para refinar os resultados e garantir que os estudos selecionados abordassem esses conceitos de forma integrada

foi utilizado o operador booleano AND, permitindo uma associação lógica entre os termos e uma busca mais precisa e direcionada.

Os artigos selecionados trataram sobre quais os impactos causados na saúde do idoso pela automedicação por uso de AINEs, abordando questões como os potenciais riscos decorrentes de interações medicamentosas e seus efeitos adversos mais frequentes. Portanto, buscou-se compreender como esses fatores podem comprometer a qualidade de vida dos idosos, considerando o aumento da vulnerabilidade desse grupo ao uso inadequado de medicamentos.

Foi realizada a contagem das reações adversas causadas pela automedicação apresentadas nos artigos escolhidos para compor esse trabalho e após essa contagem foi utilizado o software Microsoft Excel para calcular as respectivas porcentagens e plotar o gráfico das classificações das reações adversas mais frequentemente causadas por AINEs na saúde do idoso. As interações medicamentosas também foram investigadas, com o objetivo de identificar e descrever os desfechos mais prevalentes decorrentes do uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) com outras classes de fármacos e com o consumo de álcool.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 Alterações fisiológicas no idoso**

O processo de envelhecimento está intimamente ligado com alterações funcionais em órgãos e tecidos aumentando a sua fragilidade; modificações no perfil epidemiológico das doenças, que compreendem especialmente patologias crônico-degenerativas. Conseqüentemente, se faz necessário utilizar mais medicamentos de modo contínuo, tornando a automedicação ainda mais perigosa (Chaves *et al.*, 2020).

Com o processo de envelhecimento a composição da massa corporal total aumenta, o teor de água diminui, e a massa muscular reduz levando ao surgimento de sarcopenia, alterando assim a distribuição de medicamentos. Como resultado, o volume de distribuição medicamento lipofílico aumenta, e diminui o de medicamentos hidrofílicos. Além disso, a concentração de proteínas plasmáticas sofre alteração com a idade incluindo albumina e glicoproteína ácida- alfa 1, cuja suas principais funções são transporte e armazenamento das substâncias exógenas e endógenas na corrente sanguínea (Bleszynskal *et al.*, 2020).

O enfraquecimento dos mecanismos homeostáticos e as várias mudanças na saúde dos idosos estão associados a alterações na resposta do organismo a diferentes medicamentos. As hipotensões ortostáticas, disfunções renal e intestinal, além de alterações metabólicas, estão diretamente relacionadas à função orgânica na faixa etária avançada. Além disso, ocorrem modificações nas interações entre os fármacos e seus receptores, o que pode resultar em alterações nos efeitos dos medicamentos (Oliveira; Corradi, 2018).

### 3.2 Mecanismo de ação dos AINEs

Os AINEs agem através da inibição da enzima COX, de modo a reduzir a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos. As prostaglandinas são substâncias que são liberadas após uma resposta traumática no organismo, essas substâncias agem na vasodilatação, aumentando a permeabilidade vascular e a sensibilidade à dor. Portanto, ao bloquear essa enzima, os AINEs promovem uma ação anti-inflamatória, analgésica e antitrombótica (Silva *et al.*, 2019).

A isoforma COX-1 é uma enzima constitutiva presente em vários tecidos, essa isoforma é fundamental para a manutenção fisiológica normal de alguns tecidos do corpo. A COX-1 produz as prostaglandinas que ajudam na proteção da mucosa gástrica, no controle do fluxo sanguíneo renal, na agregação plaquetária e homeostase vascular. Já a COX-2 é uma enzima indutiva, presente nos locais de inflamação, originando prostaglandinas indutoras que contribuem para o desenvolvimento de edema, rubor, febre e dor exacerbada (Silva *et al.*, 2019).

### 3.3 Reações adversas comumente relacionadas aos AINEs

Como a maioria dos AINEs não realiza o bloqueio específico de uma determinada isoforma dessa enzima resulta em efeitos colaterais, sendo muitos deles indesejados. As reações adversas dos AINEs geralmente correlacionam-se à inibição da COX-1, a enzima constitutiva, e podem variar conforme a dosagem e a frequência do uso desses medicamentos, levando a complicações como insuficiência renal, problemas cardiovasculares e gastrintestinais, além de elevação da pressão arterial (Oliveira *et al.*, 2019).

A Figura 1 expõe a frequência dos principais efeitos adversos relatados nos artigos identificados nessa pesquisa. Os problemas gastrointestinais foram os mais encontrados (42%), seguidos por problemas renais (23%),

**Figura 1** – Classificação das reações adversas mais frequentemente causadas por AINEs no idoso.



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

As prostaglandinas atuam como agentes protetores da mucosa gastrointestinal, inibindo a secreção ácida do estômago, assim aumentando o fluxo sanguíneo na região e estimulando a produção do muco protetor (Silva *et al.*, 2019). Portanto, o uso de AINEs

em longo prazo reduz os níveis de prostaglandinas e pode causar efeitos adversos gastrointestinais, sendo o evento mais preocupante a gastrite hemorrágica (Borges *et al.*, 2022).

No idoso, cuja mucosa gástrica já pode estar comprometida devido ao envelhecimento ou ao uso de outros medicamentos, a ingestão não supervisionada desses fármacos pode exacerbar esses problemas, levando a consequências graves como hemorragias internas (Larissa *et al.*, 2023).

Tinôco *et al.* (2021) descreveu que a quantidade de medicamentos consumidos pode elevar as chances de interações medicamentosas e reações adversas. Esses riscos são agravados em idoso devido ao acometimento de doenças crônicas e uso concomitante de outros medicamentos, intensificando a morbidade associada ao uso prolongado de AINEs. Dependendo da dose e tempo, tais efeitos podem comprometer vários órgãos, sendo o rim um dos mais vulneráveis, devido à diminuição da taxa de filtração glomerular e aumento da nefrotoxicidade (Lucas *et al.*, 2019).

Nos rins, as prostaglandinas atuam como vasodilatadores na arteríola aferente, aumentando a perfuração renal e direcionando o fluxo do córtex para os néfrons na região medular renal (Lucas *et al.*, 2019). Os AINEs bloqueiam a produção de prostaglandinas, que são cruciais para regular o fluxo sanguíneo renal, a filtração glomerular e a homeostase da água e dos eletrólitos. Portanto, o consumo excessivo de AINEs pode causar lesão renal crônica, nefrite intersticial crônica e outras patologias (Clive *et al.*, 2020).

As altas taxas de prescrição médica contendo AINEs, especialmente entre mulheres, contribuem para que os idosos assimilem essa classe terapêutica como uma alternativa válida pelos prescritores, induzindo a automedicação recorrente envolvendo AINEs. Nesse sentido Al-Zayzhi *et al.* (2020) evidenciaram em seu estudo que o uso elevado de AINEs entre idosos e a associação com outros medicamentos pode aumentar a nefrotoxicidade ou sangramento gastrointestinal. Eles observaram que uma em cada três prescrições envolvia um AINE, sendo o ácido acetilsalicílico o mais prescrito. As principais associações foram com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) e diuréticos.

Além dos riscos da automedicação já citados, também é possível que o uso de AINEs retarde o diagnóstico de algumas doenças como artrite reumatoide. Ademais alguns AINEs podem interferir nos resultados dos exames, como o exame do tempo de coagulação, podendo levar a um quadro hemorrágico. O uso de medicamentos inadequados, métodos de administração incorretos, dosagens erradas e o uso prolongado deste medicamento podem causar maiores danos à saúde, como reações alérgicas, hepatopatias, úlceras e possivelmente morte (Ju *et al.*, 2023).

Mehuys *et al.* (2022) realizaram um estudo sobre o uso concomitante de AINEs e antitrombóticos em um grupo de participantes com idade média de 68 anos. Os AINEs mais identificados foram ibuprofeno (43%) e diclofenaco (20,3%), e os agentes antitrombóticos predominantemente usados foram os antiplaquetários (89,1%), em especial a aspirina (78,8%). O uso concomitante desses medicamentos causou reações

adversas, como o sangramento gastrointestinal, pois os AINEs podem comprometer a formação do muco necessário ao revestimento do estômago.

A capacidade dos rins de metabolizar e eliminar medicamentos diminui com a idade, e o uso prolongado de AINEs pode sobrecarregar ainda mais essa função, resultando em insuficiência renal. Essa condição pode se manifestar por sintomas como retenção de líquidos, aumento da pressão arterial e alterações nos níveis de eletrólitos, que podem agravar problemas de saúde pré-existentes no idoso (Bleszynskal *et al.*, 2020).

### 3.4 Interações medicamentosas envolvendo o uso de AINEs

Interação medicamentosa é uma causa frequente de efeitos adversos. Isso acontece quando a ação de um medicamento é alterada pela presença de outro fármaco, bebida, alimento ou substância química. Uma interação medicamentosa pode prejudicar a saúde do paciente, levando ao aumento da toxicidade do medicamento ou à diminuição de sua eficácia terapêutica (Amaral *et al.*, 2020).

As interações medicamentosas encontradas nessa pesquisa foram organizadas no Quadro 1, a seguir, onde serão expostos quais são os desfechos mais frequentes da interação medicamentosa decorrentes do uso concomitante de AINEs com outros medicamentos e etanol.

**Quadro 1** – Principais interações entre AINEs e outros medicamentos e etanol.

<b>AINES</b>	<b>OUTROS FÁRMACOS</b>	<b>INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA</b>	<b>FONTE</b>
Ácido Acetilsalicílico	Enalapril	Redução do efeito hipotensor e vasodilatação.	ABDU <i>et al.</i> , 2020
Ácido Acetilsalicílico	Losartana	Os AINEs podem aumentar a pressão arterial.	MENDES <i>et al.</i> , 2020
Ácido Acetilsalicílico	IECAs	Os AINEs podem aumentar a pressão arterial.	CABASSI <i>et al.</i> , 2019
Ácido Acetilsalicílico	Etanol	Eleva o risco de sangramento no estômago.	MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023
Paracetamol	Etanol	Causa danos hepáticos.	MESQUITA, 2023
Dipirona	Etanol	Aumenta o risco de úlcera gástrica e sangramento.	MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023
Naproxeno	Rofecoxib	Ocorreu um aumento na prevalência de infarto agudo do miocárdio.	OLIVEIRA JUNIOR; UHLMMANN, 2021
Dipirona	Prednisona	Pode elevar o risco de sangramento ou úlcera gastrintestinal.	AMARAL <i>et al.</i> , 2020
Diclofenaco sódico	Sulfonilureias	O uso combinado pode causar hipoglicemia.	SANTOS <i>et al.</i> , 2023

Nimesulida	Metotrexato	A rota de eliminação do metotrexato, é excreção tubular renal, é inibida pelos AINEs, podendo agravar o quadro em pacientes com insuficiência renal.	SILVA <i>et al.</i> , 2020
Ácido Acetilsalicílico	Ciprofloxacino	Causa risco de convulsões.	SILVA <i>et al.</i> , 2021
Ácido Acetilsalicílico	Sertralina	A sertralina pode potencializar o efeito do Ácido Acetilsalicílico, aumentando assim o risco de sangramento.	SILVA <i>et al.</i> , 2021
Ácido Acetilsalicílico	Rivaroxabana	Resultou em sangramento e eventos isquêmicos.	ZHANG. <i>et al.</i> , 2022

**Fonte:** Elaborado pelos autores. **Legenda:** AINEs: anti-inflamatórios não esteroides.

Em relação à interação com anti-hipertensivos, foi observado que o uso de AINE com enalapril pode causar redução de efeito hipotensor e vasodilatação (Abdu *et al.*, 2020). Segundo Macintyre *et al.* (2022), o uso de paracetamol com um anti-hipertensivo aumenta a pressão arterial em cerca de 5mmHg, o resultado dessa interação é o risco de um problema cardiovascular. Esse efeito ocorre, pois os AINEs bloqueiam a síntese de prostaglandinas PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>, reduzindo assim o natriurese e a vasodilatação.

Um estudo conduzido por Mendes *et al.* (2020) sobre possíveis interações medicamentosas entre o ácido acetilsalicílico e losartana, deve como resultado o aumento da pressão arterial devido o AINEs, causando assim a redução das prostaglandinas, isso ocorreu, pois, os AINEs inibem sua produção. Já Abdu *et al.* (2020) descrevem que o uso de ácido acetilsalicílico e enalapril resultou em redução do efeito hipotensor e vasodilatador, também decorrente da inibição das prostaglandinas.

Cabassi *et al.* (2019) relataram que os AINEs podem aumentar a pressão arterial e diminuir o efeito de anti-hipertensivos, como diuréticos, tiazídicos e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), por meio da inibição das prostaglandinas. Então, se faz necessário que haja o monitoramento da pressão arterial e verifique-se a necessidade de um possível ajuste de dose do medicamento anti-hipertensivo quando este é usado junto a um AINEs.

Segundo Baker e Perazella (2020) o uso combinado de AINEs com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e diuréticos tem sido associada a um aumento na pressão arterial. Esse efeito foi observado após o primeiro mês de uso. No entanto Júnior *et al.* (2008) relataram que o principal mecanismo que envolve o aumento da pressão arterial com o uso concomitante com os AINEs é a inibição da enzima COX, essa inibição reduz a síntese das prostaglandinas, essas que mantêm o bom funcionamento do tônus vascular e a liberação da renina.

Um estudo realizado por Abdu *et al.* (2020) identificou que 66,7% dos pacientes possuíam doenças crônicas, sendo as mais prevalentes a hipertensão e o diabetes.

Além disso, 35% dos participantes apresentaram distúrbios gastrointestinais, e 23,9% das prescrições incluíam dois ou mais AINEs, como ácido acetilsalicílico, diclofenaco e ibuprofeno. Os pacientes com diabetes e problemas cardíacos estavam mais sujeitos a polifarmácia. Notou-se também dos 42% dos pacientes eram usuários crônicos de AINEs, sendo que aqueles com diabetes ou hipertensão estavam mais expostos. Outro dado relevante, é que 48,7% se automedicavam com medicamentos que apresentavam interações potenciais com os AINEs, aumentando o risco à saúde.

O álcool e o paracetamol são metabolizados pelo citocromo P450 (CYP450). A CYP2E1 é uma das principais enzimas metabolizadoras em humanos, e é encontrada principalmente no fígado. O envolvimento da CYP2E1 no metabolismo do álcool e do paracetamol pode aumentar o risco de efeitos carcinogênicos ou tóxicos com seu uso excessivo (Kumar *et al.*, 2022). Portanto, o uso de paracetamol e álcool pode causar sérios danos hepáticos, como hepatite (Mesquita, 2023).

Segundo Amaral *et al.* (2020), o uso concomitante de dipirona e prednisona pode causar sangramento ou úlcera gastrointestinal, isso ocorre por meio da inibição das prostaglaninas. Já McAlindon e Tai (2021) descrevem que os inibidores da bomba de prótons (IBPs) reduzem o aparecimento de úlcera causado por uso indiscriminado de AINEs.

A interação entre diclofenaco de sódio e as sulfonilureias tem como consequência a hipoglicemia, devido à alteração no metabolismo da glicose causado pelo diclofenaco. Essa interação causa um maior risco na saúde do idoso diabético, já que o diclofenaco age na abertura dos canais de potássio sensíveis à adenosina trifosfato (ATP), apresentando um efeito contrário ao das sulfonilurêias. Isso pode causar uma redução dos efeitos do diclofenaco, fazendo o idoso aumentar a dose na tentativa de alcançar o efeito desejado, segundo descrito por Santos *et al.* (2023).

Além disso, o uso de diclofenaco pode estar associado a reações adversas, como sangramento, convulsões, dor abdominal, náuseas, diarreia com sangue, rash cutâneo e agravamento de condições pré-existentes, como doenças cardiovasculares, úlcera gástricas e colite ulcerativa (Anvisa, 2022).

Silva *et al.* (2020) afirmam que o uso de metotrexato e nimesulida pode agravar o quadro de pacientes com problemas renais. A nimesulida interfere na eliminação do metotrexato, aumentando seus níveis plasmáticos e, conseqüentemente, o risco de toxicidade renal. O metotrexato é diretamente tóxico para os rins devido ao seu acúmulo no órgão, enquanto a nimesulida age como vasoconstritor renal em situações de função renal comprometida, reduzindo o fluxo sanguíneo para os rins. Assim, a combinação de ambos os medicamentos sobrecarrega os rins, elevando o risco de insuficiência renal aguda, além aumentar as enzimas hepáticas e alterações no equilíbrio eletrolítico.

Silva *et al.* (2021) descreveram em um estudo que o uso de ciprofloxacino com ácido acetilsalicílico pode aumentar riscos de efeitos no sistema nervoso central, como convulsões e tremores. O ciprofloxacino atua inibindo os receptores ácido gama-aminobutírico (GABA). Já o ácido acetilsalicílico, apesar de não ser um inibidor direto

dos receptores GABA, pode, em doses elevadas, potencializar alterações na barreira hematoencefálica, contribuindo para episódios convulsivos (Brunton; Chabner; Knollmann, 2019).

Um estudo realizado por Silva *et al.* (2021) descreve que o uso concomitante de sertralina e ácido acetilsalicílico pode acarretar no aumento do efeito antiplaquetário, causando assim, o risco de sangramento. Isso ocorre porque a sertralina age inibindo a recaptção de serotonina no cérebro, o que resulta em uma maior quantidade dessa substância circulando livremente. Como a serotonina também está presente nas plaquetas, seu acúmulo pode afetar a função dessas células, comprometendo a coagulação sanguínea. Por outro lado, o ácido acetilsalicílico inibe a enzima COX-1, responsável por formar um dos mediadores que regulam a coagulação, os tromboxanos. Quando esses medicamentos são usados juntos, seus efeitos sobre a coagulação podem ser potencializados, aumentando o risco de sangramentos (Hung *et al.*, 2023).

O ácido acetilsalicílico é um inibidor da enzima COX e acetilador de tromboxano A2, o que proporciona sua ação antiagregante plaquetária. Logo, com base nessa alteração na agregação plaquetária, é indicado para reduzir o risco de infarto do miocárdio. Todavia, quando é usado junto a um coagulante, o ácido acetilsalicílico aumenta o risco de sangramento e, em doses elevadas, aumenta o risco de úlceras (Conceição *et al.*, 2020). Segundo Zhang *et al.* (2022) o uso de rivaroxabana, medicamento usado para tratar trombose e embolia pulmonar, seu mecanismo de ação é inibir o fator X ativado, comprometendo a coagulação sanguínea. Portanto, a associação com ácido acetilsalicílico resulta em sangramento e eventos isquêmicos.

### **3.5 Cuidados Farmacêuticos do Paciente Idoso sob Uso de AINEs**

Com o envelhecimento, surgem várias doenças crônicas não transmissíveis, cujos sintomas, mesmo que apenas inicialmente, se apresentam de forma simples, causando a busca espontânea por medicamentos sem orientação médica. Além disso, a dificuldade de acesso a uma consulta médica é também um dos fatores que leva à automedicação, que resulta na aquisição dos MIPs (Muniz *et al.*, 2019).

Contudo, a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos é ligeiramente alterada nos idosos, demandando maior cuidado ao fazerem uso de medicamentos. O farmacêutico, por ser um profissional acessível nas farmácias e drogarias, poderá orientar sobre o uso correto desses medicamentos, reduzindo os quadros de ineficácia terapêutica, a ocorrência de efeitos adversos e até mesmo os riscos de intoxicação (Maicon *et al.*, 2022).

O farmacêutico é o profissional mais indicado para orientar o idoso a respeito da automedicação por AINEs, esse profissional deve orientar o idoso sobre o uso correto desse medicamento, a forma de armazenamento e principalmente explicar as possíveis interações que esse tipo de medicamento pode causar com uso de outros medicamentos que o mesmo consome, uma das interações mais recorrentes em idosos que pratica a automedicação é interação AINEs e anti-hipertensivos, causando

assim aumentou da pressão arterial em cerca de 5 mmHg, elevando, assim, o risco de complicações cardiovascular (Junior *et al.*, 2021).

Segundo Lucas *et al.* (2019), o uso de AINEs pode causar problemas gastrointestinais. Por esse motivo, o uso de um protetor gástrico junto com AINEs e uma orientação adequada para limitar o tempo de consumo, pode diminuir os riscos de complicações mais graves. Embora o farmacêutico não esteja apto a prescrever os inibidores da bomba de prótons, como omeprazol e pantoprazol, ele poderá encaminhar o paciente para o médico especialista avaliar a possibilidade de revisar a farmacoterapia do paciente.

A Resolução RDC nº 585/2013 estabelece as atribuições do farmacêutico na promoção, proteção e recuperação da saúde da população, detalhando suas responsabilidades com o objetivo de monitorar e otimizar a farmacoterapia (CFF, 2013). Dentre os principais serviços prestados pelo farmacêutico nas farmácias e drogarias, destacam-se a orientação sobre o uso correto do medicamento, a forma adequada de armazenamento e, mediante o acompanhamento farmacoterapêutico, identificar e prevenir possíveis interações e orientar sobre os potenciais reações adversas, podendo melhorar a adesão dos idosos ao tratamento e assegurar o uso racional dos medicamentos (CFF, 2020).

O farmacêutico, além de orientar sobre o uso correto dos medicamentos, pode oferecer serviços de aferição de pressão arterial, contribuindo diretamente com o monitoramento das reações adversas dos AINEs e outros medicamentos, aferir glicemia capilar e realizar exames de análises clínicas para fins de monitoramento da terapia, podendo ainda, quando habilitado, aplicar medicamentos injetáveis (Anvisa, 2023).

#### **4 CONCLUSÃO**

Durante o processo de envelhecimento, ocorrem alterações fisiológicas significativas associadas ao aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e artrites. Nesse contexto, muitos idosos recorrem à automedicação para o alívio de sintomas, especialmente com o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), cuja venda é frequentemente isenta de prescrição. Esses fármacos atuam pela inibição não seletiva da enzima ciclo-oxigenase (COX), reduzindo a síntese de mediadores inflamatórios essenciais, mas também interferindo na homeostase de outros sistemas fisiológicos. Embora considerados seguros e eficazes quando administrados de forma adequada, seu uso indiscriminado acarreta riscos expressivos.

As evidências analisadas indicam que a automedicação entre idosos contribui para o aumento da incidência de eventos adversos, como distúrbios gastrointestinais, nefrotoxicidade, cardiotoxicidade e interações medicamentosas que potencializam toxicidade ou reduzem a eficácia terapêutica. Assim, torna-se imprescindível o envolvimento de profissionais de saúde, especialmente farmacêuticos, na orientação quanto ao uso racional de medicamentos, na prevenção de riscos e no monitoramento dos efeitos clínicos. Conclui-se, portanto, que a atuação qualificada desses profissionais

é fundamental para mitigar os impactos negativos da automedicação, promovendo maior segurança terapêutica, melhor qualidade de vida e redução das complicações associadas ao uso inadequado de AINEs na população idosa.

## REFERÊNCIAS

ABDU, N.; MOSAZGHI, A.; TEWELDEMEDHIN, S.; ASFAHA, L.; TESHALE, M. KIBREAD, M.; ANAND, I. S.; TESHAMARIAM, E. H.; RUSSOM, M. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Usage and co-prescription with other potentially interacting drugs in elderly: A cross-sectional study. **PLOS ONE**, v. 15, n. 10, p. e0238868, 9 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33035226/>. Acesso em: 13 nov. 2024.

AL-AZAYZIH, A.; AL-AZZAM, S. I.; ALZOUBI, K. H.; JARAB, A. S.; KHARABA, Z.; AL-RIFAI, R. H.; ALNAJJAR, M. S. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Utilization Patterns and Risk of Adverse Events due to Drug-Drug Interactions among Elderly Patients: A Study from Jordan. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 4, p. 504–508, 1 abr. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016420300566>. Acesso em: 07 nov. 2024.

AMARAL *et al.* **Interações Medicamentosas Potenciais em pacientes idosos**. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com/index.php/revista/article/download/687/668/298>. Acesso em: 12 nov. 2024.

AGS – AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. American Geriatrics Society 2023 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 71, n. 7, 2023. Disponível em: <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.18372>. Acesso em: 21 nov. 2024.

CAVALCANTE, M. L.; DINIZ, R. V.; ANJOS, Y. P. M.; MELO, W. C.; ALMEIDA, A. C. G. **Revista FT**, v. 27, ed. 128. O Uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais e seus impactos na saúde da pessoa idosa: uma revisão sistemática da literatura. Disponível em: <https://revistaft.com.br/o-uso-indiscriminado-de-anti-inflamatorios-nao-esteroidais-e-seus-impactos-na-saude-da-pessoa-idosa-uma-revisao-sistematica-da-literatura/>. Acesso em: 22 ago. 2024.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos isentos de prescrição**. Brasília, DF, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/medicamentos-isentos-de-prescricao>. Acesso em 21 ago. 2024.

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa esclarece dúvidas sobre realização de exames de análises clínicas em farmácias.** Brasília, DF, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-esclarece-duvidas-sobre-realizacao-de-exames-de-analises-clinicas-em-farmacias>. Acesso em: 20 nov. 2024.

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resultado da Consulta de Bulário Eletrônico.** Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=154230317>. Acesso em: 22 nov. 2024.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medicamentos isentos de prescrição.** Brasília, DF, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/medicamentos-isentos-de-prescricao>. Acesso em: 22 ago. 2024.

ABRADILAN – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DISTRIBUIÇÃO E LOGÍSTICA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS. **Confira os dez MIPs mais vendidos no MAT 09/2023.** Disponível em: <https://www.abradilan.com.br/mercado/confira-os-dez-mips-mais-vendidos-no-mat-09-2023/>. Acesso em: 12 nov. 2024.

BAKER, M.; PERAZELLA, M. A. NSAIDs in CKD: Are They Safe? **American Journal of Kidney Diseases**, v. 76, n. 4, maio 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638620307241>. Acesso em: 14 nov. 2024.

BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Bio Pharmacology**, [S.l.], v. 180, n. 1, p. 114147, Out. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000629522030383X>. Acesso em: 10 nov. 2024.

BŁESZYŃSKA, E.; WIERUCKI, L.; ZDROJEWSKI, T.; RENKE, M. Pharmacological Interactions in the Elderly. **Medicina**, v. 56, n. 7, 28 jun. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7404696/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

BORGES, A.; ANTUNES, C.; DONATO, P. Visualização de Gastrite Erosiva Grave Induzida por AINES: Tratamento Endovascular Minimamente Invasivo. **Acta Radiológica Portuguesa**, v. 34, n.1, p. 21-23, 2022. Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/actaradiologica/article/view/24568/19616>. Acesso em: 12 out. 2024.

BRASIL. Secretaria Nacional da Política de Cuidados e Família. **Nota Informativa nº 5/2023: Envelhecimento e o direito ao cuidado** [s.l.: s.n.]. Disponível em: [https://www.gov.br/mds/pt-br/noticias-e-conteudos/desenvolvimento-social/noticias-desenvolvimento-social/mds-lanca-diagnostico-sobre-envelhecimento-e-direito-ao-cuidado/Nota\\_Informativa\\_N\\_5.pdf](https://www.gov.br/mds/pt-br/noticias-e-conteudos/desenvolvimento-social/noticias-desenvolvimento-social/mds-lanca-diagnostico-sobre-envelhecimento-e-direito-ao-cuidado/Nota_Informativa_N_5.pdf). Acesso em: 10 nov. 2024.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C (org). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019. 222 p.

CABASSI, A.; TEDESCHI, S.; PERLINI, S.; VERZICCO, I.; VOLPI, R.; GONZI, G.; CANALE, S. D. Non-steroidal anti-inflammatory drug effects on renal and cardiovascular function: from physiology to clinical practice. **Eur J Prev Cardiology**, [s.l.], v. 27, n. 8, p. 850–867, 14 mai 2019. DOI 10.1177/2047487319848105. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/27/8/850/5924934>. Acesso em: 13 abr. 2024.

CANUTO, L. T.; OLIVEIRA, A. A. S. DE. MÉTODOS DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA NOS ESTUDOS CIENTÍFICOS. **Psicologia em Revista**, v. 26, n. 1, p. 83–102, 13 abr. 2020. Disponível em: [https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-11682020000100006](https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-11682020000100006). Acesso em: 13 nov. 2024.

CFF – CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Atividades e serviços farmacêuticos no sus: proposta para a gestão municipal**. Brasília, DF, 2020. Disponível em: [https://www.cff.org.br/userfiles/file/atividades%20e%20servi%3%a7os%20farmac%3%aauticos%20no%20SUS\\_14122020\(1\).pdf](https://www.cff.org.br/userfiles/file/atividades%20e%20servi%3%a7os%20farmac%3%aauticos%20no%20SUS_14122020(1).pdf). Acesso em: 11 nov. 2024.

CFF – CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>. Acesso em: 22 nov. 2024.

CFF – CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Roleta Russa de Medicamentos: perigoso jogo de automedicação entre jovens viraliza em rede social**. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/04/10/2023/roleta-russa-demedicamentos-perigoso-jogo-de-automedicacao-entre-jovens-viraliza-em-redesocial#top>. Acesso em: 06 abr. 2024.

CHAVES, M. R.; RODRIGUES, M. H. A.; SALES, S. B. S.; PEREIRA, A. B. S.; SEGATI, K. D.; PINTO, E. M. H.; MENDES, M. A. S.; LABRE, L. V. Q.; BERNARDES, C. T. V.; OLIVEIRA, A. P. M. Farmacovigilância em idosos: observações acerca da prática de polifarmácia. **Braz J Development**, Curitiba, v. 6, n. 11, p. 87568–87578, nov. 2020. DOI 10.34117/bjdv6n11-251. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/19781/1580>. Acesso em: 04 abr. 2024.

CLIVE, D. M.; CLIVE, P. H. Chapter 65 – Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Opioids in Chronic Kidney Disease. **Chronic Renal Disease**, [S.l.], 2nd ed, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128158760000656>. Acesso em: 12 de out. 2024.

CONCEIÇÃO, J. V. S. **O Uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroides e suas implicações para a saúde: uma revisão bibliográfica**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Maria Milza, Bahia, 2020. Disponível em: <http://131.0.244.66:8082/jspui/bitstream/123456789/1887/1/pdf>. Acesso em: 12 out. 2024.

HUANG, Y., *et al.* "Serotonin and platelet function: A review of the role of serotonin in hemostasis and the effects of selective serotonin reuptake inhibitors". **Thrombosis and Haemostasis**, v. 122, n. 7, 2023, p. 1040-1049. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004938481000547>. Acesso em: 26 nov. 2024.

JU, Z. SHANG, Z.; MAHMUD, T.; FANG, J.; LIU, Y.; PAN.; LIN, X.; CHEN, F. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of the Natural Cyclooxygenase2 Inhibitor Axinelline A and Its Analogues. **J Nat Products**, [S.l.], v. 86, n. 4, p. 958– 965, 7 mar. 2023. DOI 10.1021/acs.jnatprod.2c01153. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.2c01153>. Acesso em: 10 mar. 2024.

JUNIOR, E. M.; ABREU T. Atuação do profissional farmacêutico na automedicação. **IAHC Educação**, Iguaçu, v. 7, n. 9, 3 out. 2021. DOI 10.51891/rease.v7i9.2151. Disponível: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2151>. Acesso em: 06 abr. 2024.

SILVA JÚNIOR, E. D.; SETTE, I. M. F.; BELÉM, L. F.; PEREIRA, G. J. S.; BARBOSA, J. A. A. Interação medicamentosa entre anti-inflamatórios não-esteróides e anti-hipertensivos em pacientes hipertensos internados em um hospital público: uma abordagem em farmacovigilância. **Rev Baiana Saúde Pública**, v. 32, n. 1, p. 18-28, 2008. Disponível em: <https://rbsp.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/1379/1014>. Acesso em: 24 nov. 2024.

KUMAR, S.; SINGLA, B.; SINGH, A. K. THOMAS-GOOCH, S. M.; ZHI, K.; SINGH, U. P. Hepatic, Extrahepatic and Extracellular Vesicle Cytochrome P450 2E1 in Alcohol and Acetaminophen-Mediated Adverse Interactions and Potential Treatment Options. **Cells**, [S.l.], v. 11, n. 17, p. 2620, 1 jan. 2022. DOI 10.3390/células11172620. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36078027/>. Acesso em: 06 abr. 2024.

SILVA, L. A.; MORAES, A. R. C. S.; SANTOS, E. C.; FREITAS, R. B.; BEZERRA, C. F. G.; ROZENDO, I, F. V. N.; COSTA, L. G. F.; LIMA, J. F.; MARTINS, K. C.; SANTOS, E. C. Efeitos adversos do uso de anti-inflamatórios não esteroides por idosos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 11, p. e14223–e14223, 1 dez. 2023. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/14223>. Acesso em: 23 ago. 2024.

LUCAS, G. N. C.; LEITÃO, A. C. C.; ALENCAR, R. L.; XAVIER, R. M. F.; DAHER, E. F.; SILVA JUNIOR, G. B. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 1, p. 124–130, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/MbxwF9ZHqk4rfcK3VN7N6Nz/>. Acesso em: 22 ago. 2024.

MACINTYRE, I. M.; TURTLE, E.; FARRAH, T.; GRAHAM, C.; QUERIDO, J. W.; WEBB, D. J. Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP Trial. **Circulation**, v. 145, n. 6, p. 416–423, 8 fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130054/>. Acesso em: 10 ago. 2024.

OLIVEIRA, A. M.; VARALLO, F. R.; RODRIGUES, J. P. V.; PEREIRA, L. R. L. Protocol for the implementation of pharmaceutical care in geriatrics: strategy for safety in health care. **Revista Gaúcha de Enfer**, v. 43, 1 jan. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgenf/a/B8gXGxcVdjynBCCbKRb5H4J/?lang=en>. Acesso em: 01 nov. 2024.

MEHUYS, E.; BACKER, T.; KEYSER, F.; CHRISTIAENS, T.; HEES, T. V.; DEMARCHE, S.; TONGELEN, I. V.; BOUSSERY, K. Prevalence and management of drug interactions between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antithrombotics in ambulatory care. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 88, n. 8, p. 3896–3902, 2 mar. 2022. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15288>. Acesso em 10 nov. 2024.

MENDES, D. D. S.; LOPES, Y. G. G.; DUARTE, G. M. Interações medicamentosas mais comuns com os anti-hipertensivos: Uma revisão de literatura. **Rev Científ Núcleo Conhecimento**, v. 17, p. 103–113, nov. 2020. Disponível em: [https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/anti-hipertensivos#google\\_vignette](https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/anti-hipertensivos#google_vignette). Acesso em: 15 nov. 2024.

MESQUITA, C. E. S. Interação da função química do álcool etílico e paracetamol. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, 1 dez. 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/12330/5630>. Acesso em: 01 nov. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE 2023. **Mistura de álcool com remédios pode custar caro à saúde; confira os riscos.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt->

br/assuntos/noticias/2023/fevereiro/mistura-de-alcool-com-remedios-pode-custar-caro-a-saude-confira-os-riscos. Acesso em: 01 nov. 2024.

MUNIZ, E. C. S.; MARIN, M. J. S.; LAZARINI, C. A.; GOULART, F. C.; RUIZ, D. Automedicação por idosos usuários de plano de saúde suplementar. **Rev Baiana de Saúde Pública**, v. 43, n. 1, 2019. Disponível em: <https://rbsp.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/2536>. Acesso em: 10 nov. 2024.

OLIVEIRA, D. DA S. *et al.* Utilização de anti-inflamatórios não esteroides em idosos: uma revisão integrativa. **Revista Saúde.com**, v. 18, n. 1, 22 abr. 2022. Disponível em: <https://periodicos2.uesb.br/index.php/rsc/article/view/9372/6764>. Acesso em: 12 nov. 2024

OLIVEIRA, H. S. B. DE; CORRADI, M. L. G. Aspectos farmacológicos do idoso: uma revisão integrativa de literatura. **Revista de Medicina**, v. 97, n. 2, p. 165, 15 jun. 2018. Disponível em: <https://revistas.usp.br/revistadc/article/view/140603/140789>. Acesso em: 24 nov. 2024.

SANTOS, C. R. L.; LEITE, D. R. B.; MIGUEL, I. D.; FERNANDES, I. C.; DALARMI, L.; MONTRUCCHIO, D. P.; MIGUEL, O. G.; DIAS, J. F. G.; MIGUEL, M. D. O uso de aines e fármacos hipoglicemiantes por idosos diabéticos: interações e farmacoterapia. **Rev Interfaces**, v. 11, n. 4, 2023. Disponível em: <https://interfaces.unileao.edu.br/index.php/revista-interfaces/article/view/1208/1042>. Acesso em: 22 nov. 2024.

SILVA, M. M.; OLIVEIRA, M. C.; COUTO, V. F.; MOREIRA, T. M.; COELHO, Y. N.; NUNES, C. P. O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. **Revista Caderno de Medicina**, v. 2, n. 2, 2019. Disponível em: <https://revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1374>. Acesso em: 06 nov. 2024.

SILVA, G. G. S.; SILVA, J. A.; SOUZA, E. B.; GOMES, S. A. C.; SANTANA, N. B. L.; GALINDO, J. A.; TENÓRIO, E. M. A.; MELO, R. K. S.; SOUZA, A. P.; BARROS, D. P. O. Importância do farmacêutico clínico na diminuição das interações medicamentosas ao paciente oncológico na unidade de terapia intensiva. **Braz J H Review**, [S.l.], v. 3, n. 5, p. 15542–15556, 1 nov. 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/19182>. Acesso: 23 ago. 2024.

SILVA, J. B.; REGO, M. S.; SANTOS, L. R. B.; MUELLER, A. Potential drug-drug interactions related with repurposed drugs for COVID-19. **Scientific Electronic Archives**, v. 14, n. 11, 29 out. 2021. Disponível em: <https://scientificelectronicarchives.org/index.php/SEA/article/view/1450>. Acesso em: 01 nov. 2024.

SILVA, L. S.; BUENO, R. G. P.; FREITAS, R. M. C. C.; MACIEL, M. S. P.; MARCELINO, T. P. Incidência da automedicação no uso indiscriminado de antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais entre universitários de ImperatrizMA. **Braz J H Review**, Imperatriz, v. 2, n. 2, p. 862–887, 31 jan. 2019. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/1235>. Acesso em: 12 out. 2024.

MCALINDON, M. E.; TAI, F. W. D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. **Clinical Medicine**, v. 21, n. 2, p. 131–134, mar. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8002800/pdf/clinmed-21-2-131.pdf>. Acesso em 08 ago. 2024.

TINÔCO, E. E. A.; COSTA, E. J.; SOUSA, K. C.; MARQUES, J. D.; MARQUES, T. F. A. S.; MARTINS, V. A.; BARCELAR JUNIOR, A. J.; SALIBA, W. A. Polifarmácia em idosos: consequências de polimorbidade. **Braz J Surg Clinical Research**, Minas Gerais, v. 35, n. 2, p. 2317–4404, jun. 2021. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210711\\_101859.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210711_101859.pdf). Acesso em: 12 mar. 2024.

ZHANG, Q.; DING, Q.; YAN, S.; YUE, Q. Y. Fatal adverse events of rivaroxaban combined with aspirin: an analysis using data from Vigibase. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 78, n. 9, p. 1521–1526, 1 jul. 2022. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365742/pdf/228\\_2022\\_Article\\_3357.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365742/pdf/228_2022_Article_3357.pdf). Acesso em: 07 nov. 2024.

## LEVANTAMENTO DO USO DE MEDICAMENTOS OFF-LABEL EM PEDIATRIA: ESTUDO SITUACIONAL EM UM HOSPITAL MUNICIPAL DO MARANHÃO

Beatriz Rolins Mendes<sup>1</sup>, Sara da Silva Lima<sup>2</sup>, Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho<sup>1</sup> & Lyghia Maria Araújo Meirelles<sup>\*3</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul; <sup>2</sup>Universidade Federal do Piauí; <sup>3</sup>Centro Universitário Santo Agostinho

### RESUMO

O presente estudo investigou o uso de medicamentos off-label na pediatria, com enfoque na análise de prescrições realizadas no Hospital Municipal Dr. Adrian Berrospi Trinidad, localizado em Presidente Dutra - MA. A pesquisa consistiu em um estudo transversal, retrospectivo e descritivo, com coleta de dados de 103 prontuários pediátricos, dos quais 60 foram incluídos na análise. Os resultados indicaram que 22,22% das prescrições eram off-label, sendo os broncodilatadores, corticoides e antimicrobianos as classes mais prevalentes. A hidrocortisona destacou-se como o medicamento com maior índice de uso off-label (22,22%), principalmente em tratamentos de complicações respiratórias. Os achados ressaltam a importância do uso criterioso desses medicamentos, devido aos riscos de eventos adversos, como nefrotoxicidade e efeitos colaterais relacionados à dose inadequada. O estudo conclui que, embora o uso de medicamentos off-label seja uma prática frequente e necessária em pediatria, são fundamentais o monitoramento contínuo, a capacitação de profissionais e a ampliação de pesquisas clínicas específicas para crianças, a fim de garantir a segurança e a eficácia dos tratamentos.

**Palavras-chave:** Medicamentos off-label. Pediatria. Farmacoterapia. Segurança medicamentosa. Broncodilatadores.

### 1 INTRODUÇÃO

Ao escolher um medicamento para ser administrado em uma criança, o prescritor deve ter em mente que seu paciente não se trata de um pequeno adulto, pois ambos se diferenciam em vários parâmetros fisiológicos e anatômicos, inclusive entre as diversas fases do desenvolvimento infantil há grandes mudanças. Tais divergências resultam em alterações no comportamento farmacocinético e farmacodinâmico frente a um paciente adulto (Medeiros; Oliveira, 2020).

Dentre as alterações farmacocinéticas, podemos citar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção, que sofrem interferência devido a imaturidade fisiológica, conforme a faixa etária da criança. Os recém-nascidos (RN), por exemplo, apresentam características bioquímico-fisiológicas em evolução. Nesse grupo o pH está sujeito a transformações, gerando desequilíbrio tanto na estabilidade, como no grau de

\*Autor correspondente: lyghia@ymail.com

ionização dos fármacos administrados via oral, interferindo no processo de absorção e na eficácia do tratamento (Barros, 2020).

Ainda existem consequências associadas à distribuição, em virtude da abundância de água presente no corpo de bebês ou crianças, dificultando a passagem do fármaco através das membranas, sendo necessária a correção de dose. Também é válido ressaltar que, quando o público-alvo é infantil, a função renal ainda é limitada, dificultando a excreção de substâncias por essa via (Medeiros; Oliveira, 2020). Em meio essas e outras divergências, se debate sobre as possíveis intervenções que assegurem o bem-estar da criança no decurso de um tratamento farmacológico.

Diante das limitações da farmacologia, os medicamentos off-label surgem como uma alternativa promissora. Definidos como aqueles utilizados em situações diferentes das indicadas na bula, esses medicamentos podem incluir modificações na indicação, faixa etária/peso, dose, posologia, apresentação ou via de administração (Anvisa, 2021). Esses fármacos são aplicados em situações diferentes daquelas orientadas pelo Ministério da Saúde em sua bula. Um estudo realizado na Índia concluiu que dentre 2.000 prescrições, 1045 envolviam medicamentos off-label, ou seja, mais de 50%. Enquanto isso, no Brasil, os hospitais públicos comprovaram que 45,8% dos pacientes, tiveram seus tratamentos associados a medicamento off-label (Krominski; Lopes; Foncesca, 2020).

Os riscos e a carência de medicamentos pediátricos são eventos que refletem uma realidade mundial. Tal cenário é justificado pelo fato de crianças geralmente não integrarem a parte da população avaliada nos testes clínicos realizados durante o desenvolvimento de medicamentos (Koszma *et al.*, 2021). Uma coleta de dados em cinco regiões brasileiras, no ano de 2014, avaliou 4.633 prescrições pediátricas onde 13,4% se referiam a medicamentos off-label (Krominski; Lopes; Foncesca, 2020).

Consequentemente os dados apresentados alertam que as prescrições baseadas em medicamentos off-label devem envolver condições clínicas, morais e seguras, pois não há disponibilidade de instruções, sendo a responsabilidade de quem prescreve, dispensa e administra. Portanto, para o uso do tratamento off-label, especialmente no paciente pediátrico, deve ser levado em consideração o risco-benefício (Leite; Araújo; Oliveira, 2021).

Apesar de várias controvérsias, o uso de medicamentos off-label não é considerada uma prática ilícita ou errônea, e tem como interesse viabilizar o tratamento de muitas doenças ou grupos de pacientes desassistidos. Os dados apresentados anteriormente comprovam a necessidade de estímulos para estudos destinados à avaliação de medicamentos considerados off-label para o grupo etário de 0 a 12 anos (Diel *et al.*, 2020). Entre as classes terapêuticas mais prescritas em hospitais pediátricos, destacam-se os analgésicos, antitérmicos, antimicrobianos, anti-histamínicos, corticoides e vitaminas. A aplicação desses medicamentos geralmente resulta na melhora ou atenuação do quadro clínico inicial, trazendo benefícios que superam os riscos.

O público infantil é vulnerável quando se trata de tratamentos farmacológicos, pois nessa faixa etária não são realizados ensaios clínicos com frequência, gerando insegurança a respeito da eficácia e segurança de diversos medicamentos. Além disso, há dificuldades no acesso a tratamentos em formas farmacêuticas e doses ajustadas para esse público, o que exige maior cautela na seleção dos medicamentos usados na prática clínica (Turner *et al.* 2019; Santos *et al.* 2020).

Os medicamentos off-label representam uma alternativa para suprir a lacuna no tratamento pediátrico. Apesar de seu uso não ser formalmente autorizado, esses medicamentos podem proporcionar resultados positivos e contribuir para o desenvolvimento de novas diretrizes sobre a padronização de indicações e doses. No entanto, os pacientes pediátricos estão sujeitos a desfechos clínicos indesejados, como o agravamento do quadro, reações adversas ou ineficácia terapêutica. Portanto, conhecer os medicamentos off-label mais utilizados no contexto pediátrico e os ajustes necessários é fundamental para fornecer informações essenciais sobre os riscos e benefícios envolvidos.

Assim, o objetivo deste estudo é investigar o perfil de dispensação de medicamentos off-label no setor pediátrico hospitalar, com a finalidade de identificar os medicamentos mais utilizados e discutir estratégias para seu uso seguro. Além disso, busca-se relatar os riscos e benefícios associados ao uso de destes medicamentos em pediatria.

## 2 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em um estudo transversal, retrospectivo e descritivo. Segundo Pinto *et al.* (2021), o estudo transversal é um tipo de estudo observacional que utiliza dados já disponíveis para avaliar características específicas de uma população em um determinado ponto no tempo. Quanto à abordagem descritiva, esta permite observar e descrever a prevalência de uma condição específica, possibilitando uma avaliação mais detalhada dos fatores que podem impactar a condição estudada. Já no estudo retrospectivo, são coletadas informações precedentes dos fatores de exposição (Camargo; Silva; Meneguetti, 2019).

A coleta de dados foi realizada no Hospital Municipal Dr. Adrian Berrospi Trinidad, localizado em Presidente Dutra, no estado do Maranhão. A cidade consiste em um centro urbano com um grande fluxo de pacientes, ocupando uma área de 771,574km<sup>2</sup> e contendo 45.155 habitantes, de acordo com o Censo Demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - 2022 ("Presidente Dutra (MA)", [s.d.]). Com base no seguimento das normas éticas relacionadas à pesquisa com seres humanos, assegurou-se a proteção à privacidade e à confidencialidade dos dados, mantendo-se o anonimato da identidade dos pacientes envolvidos na pesquisa.

Os dados foram coletados por meio da análise documental de receituários entre os meses de agosto e setembro de 2024, onde foram extraídas somente informações relevantes sobre o tratamento, como o fármaco, a dose, a via de administração, a forma farmacêutica, a posologia, a condição clínica do paciente, e a idade da criança.

Adotou-se como critério de inclusão os prontuários dos atendimentos mais recentes (março a julho de 2024), considerando-se apenas os receituários emitidos para pacientes com idade menor ou igual a 12 anos, atendidos tanto em regime ambulatorial quanto de internação no referido hospital. Foram excluídos prontuários ilegíveis, pacientes cuja idade fosse superior a 12 anos, prontuários com informações insuficientes ou que possam representar duplicidade, ou seja, a mesma criança teve o mesmo medicamento prescrito no período avaliado.

Para avaliação dos dados, os pacientes foram divididos quanto à idade de acordo com a classificação da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP): lactentes (até 2 anos), pré-escolares (entre 2 e 7 anos), escolares (entre 7 e 10 anos) e adolescente (entre 10 e 12 anos). Para a definição dos medicamentos prescritos utilizou-se o Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), e em casos de inexistência de dados sobre os medicamentos na plataforma, consultou-se a bula fornecida pelo fabricante online.

Para análise da classificação terapêutica dos medicamentos foi utilizada a plataforma ANVISA. Por fim, os dados foram organizados em planilha do Microsoft Office Excel por meio de quadros e gráficos, proporcionando a visualização da classificação pediátrica e identificação dos medicamentos off-label.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a realização da pesquisa no Hospital Municipal da cidade de Presidente Dutra – MA, foram avaliadas, em média, 101 receitas de pacientes pediátricos, abrangendo atendimentos de urgência, atenção básica e internações. No entanto, apenas 60 receitas foram incluídas na análise, enquanto 41 foram excluídas devido à duplicidade ou à ilegibilidade dos prontuários. Entre março e julho, 52 crianças foram atendidas, das quais 30 (57,7%) eram do sexo feminino e 22 (42,3%) do sexo masculino. O maior percentual de atendimentos foi observado na faixa etária dos lactentes, com 24 crianças (46,16%), seguido pelo público pré-escolar, com 11 crianças (21,15%).

Os recém-nascidos somaram 8 (15,38%), os adolescentes 6 (11,54%) e as crianças em idade escolar, 3 (5,76%). Dentre os recém-nascidos, 50% tinham apenas 1 dia de vida, enquanto os outros 50% estavam na faixa etária de 3 a 28 dias. Quanto aos lactentes, 33,33% tinham 1 ano, 8,33% tinham 2 anos, e os 58,34% restantes estavam entre 1 e 10 meses. A faixa etária pré-escolar, por sua vez, apresentou o maior percentual, com crianças de 5 anos representando 36,30%.

O total de medicamentos prescritos por paciente variou entre 1 à 9, apresentando uma média de  $4,08 \pm 1,75$  itens por paciente, totalizando 243 medicamentos prescritos, dos quais 22,22% (54) correspondem a prescrições off-label. Foi obtido um total de 18 classe medicamentosas, abrangendo 39 princípios ativos. As classes medicamentosas dispensadas com maior prevalência foram: antibióticos 73 (30,04%), corticoides 37 (15,22%), analgésicos 44 (18,10%), antieméticos 30 (12,34%), broncodilatadores 28 (11,52%), e outros 19 (10,69%). Dipirona teve maior prevalência nas prescrições, sendo indicada em 37 casos (15,22%), seguida do antiemético cloridrato de ondansetrona, que foi

prescrito em 27 situações (11,11%). O Quadro 1 apresenta a frequência de prescrições por classe terapêutica.

**Quadro 1** – Frequência de prescrições por classes farmacêuticas

CLASSES	MEDICAMENTOS (FREQUÊNCIA)	PRONTUARIOS (%)
Analgésico	Dipirona (37), Paracetamol (7)	18,1%
Broncodilatadores	Sulfato de Salbutamol (21), Brometo de ipratrópio (7)	11,52%
Corticoides	Hidrocortisona (23), Dipropionato de beclometasona (10), Prednisolona (1), Dexametasona (3)	15,21%
Antiemético	Cloridrato de ondansetrona (27), Bromoprida (3)	12,34%
Antimicrobianos	Penicilina (4), Tobramicina (1), Ampicilina (21), Ceftriaxona (19), Bezentacil (6), Gentamicina (4), Amicacina (3), Oxacilina (3), Cefalexina (1), Cefalotina (1), Garamicina (1), Metronidazol (6), Mupirocina (3)	29,86%
Mucolítico	Acetilcisteína (1)	0,41%
Suplemento	Biozinc (1), Comp B + Vit C (3), Unizinc (3)	2,87%
Antiespasmódicos	Buscopan (1)	0,41%
Anticoagulante	Enoxaparina sódica (1)	0,41%
Anti- alérgico	Desloratadina (2)	0,82%
Ansiolítico	Diazepam (1)	0,41%
Probiótico	Enterogermina (1) Florax (1), Provance (2)	1,64%
Vasocontrutor	Ergotrate (1)	0,41%
Anticonvulsionante	Fenitoina (1), Fenobarbital (1)	0,82%
Anti-inflamatório	Ibuprofeno (2), Tenoxicam (1)	1,23%
Laxante	Lactulona (1)	0,41%
Antiácidos	Omeprazol (1)	0,41%
Antiflatulência	Simeticona (6)	2,46%

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

O uso de medicamentos off-label, caracterizado pela administração de fármacos em condições não previstas nas bulas ou em populações não indicadas, tem se mostrado uma alternativa frequente no tratamento pediátrico. De acordo com os dados obtidos, 22,22% dos medicamentos prescritos foram classificados como off-label, o que reflete a realidade de muitos serviços de saúde que lidam com a escassez de medicamentos adequados e a falta de estudos clínicos focados na população infantil.

A literatura revisada corrobora com os achados do estudo, indicando que, em diversas partes do mundo, a utilização de medicamentos off-label é uma prática comum em pediatria, especialmente devido à ausência de ensaios clínicos direcionados para essa faixa etária. Segundo Krominski, Lopes e Fonseca (2020), cerca de 45,8% das prescrições pediátricas em hospitais públicos no Brasil envolvem

medicamentos off-label, o que está em consonância com os dados encontrados nesta pesquisa. Esse uso extensivo pode ser atribuído à falta de medicamentos específicos para crianças ou à inadequação dos tratamentos existentes, considerando a grande diversidade nas características fisiológicas e farmacocinéticas dos pacientes pediátricos (Koszma *et al.*, 2021).

Sendo assim, a prescrição de medicamentos off-label no município de Presidente Dutra apresentou-se em níveis reduzidos, possivelmente em decorrência da restrita variedade de insumos disponíveis no município. Segundo Diel *et al.* (2020), uma pesquisa conduzida no ano 2000 na Holanda, baseada em dados de prescrições registradas em farmácias, mostrou que 22,7% dos medicamentos prescritos para crianças de 0 a 16 anos foram classificados como off-label, aproximando-se dos obtidos nesse estudo. No entanto, tal porcentagem está abaixo de outros estudos brasileiros, onde a sua maioria oscila entre 37,6% a 99,5% dos insumos prescritos na pediatria.

A utilização de medicamentos off-label, ou seja, medicamentos com indicação ou faixa etária diferente das previstas na bula, tornou-se uma prática comum em pediatria, principalmente em situações clínicas específicas, como pneumonia em crianças. A hidrocortisona, um corticosteroide sintético usado principalmente para tratar doenças inflamatórias e autoimunes, correspondeu a 22,22% dos medicamentos off-label, para tratar complicações respiratórias associadas à pneumonia, embora sua bula não forneça informações sobre essa condição. Ao ser administrada em doses terapêuticas, a hidrocortisona visa diminuir a inflamação, regular a resposta imunológica excessiva e aprimorar a capacidade respiratória.

O uso de corticosteroides na pediatria pode resultar em riscos em decorrência aos eventos adversos, como retardo de crescimento, ganho de peso, limitações no desenvolvimento ósseo e imunológico. Todavia, os benefícios proporcionados pela hidrocortisona têm sido de grande avanço para a equipe multidisciplinar, contudo, as vantagens do uso não prescrito de hidrocortisona em crianças com pneumonia podem ser consideráveis. Quando administrada corretamente e sob supervisão, a hidrocortisona pode contribuir para a diminuição dos sintomas respiratórios e aprimorar a recuperação, particularmente em pacientes com pneumonia severa ou pacientes com alto risco de complicações, como aqueles que possuem broncoespasmo associado. O uso de corticosteroides pode acelerar a recuperação clínica, diminuir o tempo de internação e diminuir a demanda por terapia intensiva em determinadas situações (MORAES *et al.*, 2024).

Portanto, é crucial que a escolha de usar hidrocortisona off-label no tratamento de pneumonia infantil seja fundamentada em uma análise cuidadosa do risco-benefício, com acompanhamento constante dos efeitos colaterais e modificações na dose quando necessário. Ademais, são necessários mais estudos clínicos para garantir a eficácia do tratamento.

O Quadro 2 lista os medicamentos off-label identificados no estudo, com destaque para os broncodilatadores e corticosteroides. Considerando que os

medicamentos off-label podem ser classificados conforme indicação, dose, idade ou forma de administração, o uso da hidrocortisona apresentou irregularidades, uma vez que foi prescrita para patologias ou doenças distintas das indicadas na bula.

**Quadro 2** – Distribuição dos medicamentos off-label prescritos segundo a classe terapêutica e a frequência de prescrição.

CLASSE TERAPÊUTICA	FÁRMACOS PRESCRITOS	FREQUÊNCIA RELATIVA
Antialérgico	Desloratadina	1,82%
Corticoide	Dexametasona	1,82%
	Prednisolona	1,82%
	Dipropionato de beclometasona	1,82%
	Hidrocortisona	14,55%
Ansiolítico	Diazepam	1,82%
Antimicrobiano	Metronidazol	1,82%
	Tobramicina	1,82%
	Ampicilina	3,64%
	Amicacina	3,64%
	Ceftriaxona	5,45%
Antiflatulência	Simeticona	1,82%
Antiemético	Bromoprida	3,64%
	Cloridrato de ondansetrona	9,09%
Broncodilatador	Sulfato de salbutamol	20,0%

**Fonte:** Elaborada pelos autores.

O Salbutamol foi o medicamento mais prescrito (20,0%), sendo utilizado no tratamento de doenças como broncopneumonia que só podem ser justificadas nestes casos, para aliviar tais manifestações clínicas, promovendo a dilatação das vias respiratórias e melhorando a função pulmonar, ainda assim é considerado um off-label por falta de tal indicação pela bula e ANVISA. Em seguida, a hidrocortisona foi o segundo fármaco com maior índice de prescrições off-label (14,55%). Ressalva-se que as prescrições desse fármaco foram classificadas como de uso inadequado, uma vez que desconsideraram a indicação original.

Dentre os medicamentos off-label mais prescritos neste estudo, destacam-se os broncodilatadores, como o salbutamol, e os corticosteroides, como a hidrocortisona. O salbutamol, utilizado no tratamento de broncopneumonia, é um exemplo de medicamento que, embora amplamente prescrito para crianças, carece de uma indicação formal para uso em determinadas condições clínicas. A prática de prescrição off-label do salbutamol é justificada pela sua eficácia em aliviar sintomas respiratórios, como broncoespasmo, que podem ser secundários à infecção. Contudo, o uso do medicamento fora das indicações estabelecidas pela bula apresenta riscos, como efeitos adversos imprevistos e a falta de diretrizes claras sobre a dosagem pediátrica, o que exige cuidado na sua administração (Medeiros; Oliveira, 2020).

Outra classe amplamente prescrita é a dos antimicrobianos, incluindo medicamentos para diferentes tipos de infecções ocasionadas por bactérias e

protozoários. A Amicacina, ao contrário dos outros antimicrobianos mencionados, é considerada uma medicação off-label devido à utilização de uma posologia inadequada, o que pode resultar em nefrotoxicidade, especialmente em crianças. Por outro lado, fármacos como Ampicilina, Ceftriaxona, Metronidazol e Tobramicina são classificados como off-label devido ao seu emprego em terapias que não seguem as indicações originais dos fabricantes. Assim como os medicamentos antieméticos e corticosteroides.

No caso dos antimicrobianos, medicamentos como a amicacina e a ceftriaxona foram amplamente prescritos, sendo, no entanto, classificados como off-label. A amicacina, por exemplo, é considerada off-label devido à posologia inadequada de 6h/6h gerando potenciais efeitos nefrotóxicos, especialmente em crianças, o que justifica sua utilização com cautela. De acordo com a literatura, a terapia antimicrobiana em pediatria é frequentemente ajustada para atender a necessidades terapêuticas específicas, ainda que os medicamentos prescritos não sejam sempre compatíveis com as orientações das bulas (Diel *et al.*, 2020).

É importante destacar que o uso de medicamentos off-label não é considerado ilegal ou necessariamente inadequado, desde que seja feito com a devida avaliação clínica e acompanhamento médico. No entanto, a falta de estudos específicos sobre a eficácia e segurança desses medicamentos para crianças torna a prática arriscada, exigindo a conscientização sobre os potenciais benefícios e danos. Em relação ao perfil de prescrição encontrado neste estudo, observou-se que, apesar de a maior parte dos medicamentos off-label ser associada a classes terapêuticas amplamente utilizadas, como analgésicos e antimicrobianos, a prática continua a apresentar desafios relacionados à falta de evidências clínicas adequadas para garantir a segurança e a eficácia no tratamento pediátrico.

Além disso, a escassez de medicamentos pediátricos registrados e a dificuldade de acesso a formas farmacêuticas adequadas para essa faixa etária resultam em um cenário em que os profissionais de saúde frequentemente recorrem ao uso off-label. Este estudo destaca a importância de iniciativas para a padronização de tratamentos pediátricos e a realização de pesquisas clínicas específicas para essa população. A literatura sugere que o desenvolvimento de medicamentos voltados para o público infantil deve ser uma prioridade, de modo a minimizar os riscos associados ao uso off-label e garantir tratamentos mais eficazes e seguros (Leite; Araújo; Oliveira, 2021).

Portanto, o uso de medicamentos off-label em pediatria, embora comum, deve ser sempre baseado em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, considerando as características clínicas de cada paciente. Além disso, a prescrição de tais medicamentos devem ser monitorada continuamente, com base em dados clínicos atualizados e, sempre que possível, em diretrizes específicas para a população pediátrica.

A tobramicina ilustra uma prática comum, onde um medicamento aprovado para determinados tratamentos é utilizado de forma não indicada pela bula ou pelas regulamentações das autoridades sanitárias, como a ANVISA. A tobramicina, um

antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, tem o uso bem estabelecido no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas, incluindo infecções respiratórias e sistêmicas graves. Sua aplicação é frequentemente vista em adultos e em crianças com doenças graves ou em ambientes hospitalares, mas o uso em neonatos, especialmente para tratar condições específicas, pode ser considerado off-label (Santos *et al.*, 2019).

Embora a bula da tobramicina não preveja explicitamente seu uso no tratamento de sífilis congênita ou em recém-nascidos com risco elevado de infecções graves, sua prescrição nesses contextos ocorre frequentemente, principalmente quando se observa risco de infecções nosocomiais (infecções adquiridas no hospital) em neonatos com condições clínicas delicadas, como prematuridade ou baixo peso ao nascer. Nesse cenário, a tobramicina pode ser usada não só para o tratamento empírico de infecções respiratórias graves, mas também para a profilaxia de infecções bacterianas associadas a complicações em neonatos, como infecções pulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (Silva Filho *et al.*, 2013).

O uso off-label de tobramicina, embora justificado em certos contextos, deve ser cuidadosamente monitorado, especialmente devido aos riscos de toxicidade renal e auditiva. Os neonatos são particularmente suscetíveis a efeitos adversos causados por aminoglicosídeos, o que exige um ajuste rigoroso da dosagem e monitoramento contínuo dos níveis do medicamento no sangue. Além disso, é importante ressaltar que o uso off-label em pediatria, apesar de ser uma prática comum, precisa ser baseado em uma avaliação clínica sólida e ser realizado com base em protocolos ou evidências que comprovem sua eficácia e segurança.

Assim, o uso de tobramicina em recém-nascidos pode ser uma prática válida, mas deve ser sempre respaldada por uma justificativa clínica adequada. As decisões terapêuticas envolvendo medicamentos off-label devem priorizar a segurança do paciente, assegurando o monitoramento adequado e a adequação das doses, evitando danos irreversíveis como a nefrotoxicidade e a ototoxicidade. Esse exemplo evidencia a necessidade de uma abordagem cuidadosa e bem fundamentada no uso de medicamentos fora das indicações formais, sempre com a responsabilidade de garantir a segurança e o bem-estar da criança (Santos *et al.*, 2019).

Outro exemplo é o uso da desloratadina originalmente indicada para o tratamento de rinite alérgica e urticária, aliviando sintomas típicos como coriza, espirros e coceira, a desloratadina tem sido utilizada de forma off-label em crianças para tratar sintomas respiratórios associados a outras condições, como a broncopneumonia (Murdoch; Goa; Keam, 2003).

A broncopneumonia, uma infecção respiratória que afeta principalmente as vias aéreas inferiores, pode causar uma série de sintomas, incluindo tosse, febre e dificuldades respiratórias. Embora a desloratadina não tenha indicação formal para tratar pneumonia ou suas manifestações, em algumas situações clínicas, a medicação pode ser utilizada para aliviar sintomas como a rinorreia (secreção nasal) ou congestão nasal, especialmente quando há uma componente alérgica associada ou sintomas

semelhantes aos de uma rinite. Isso ocorre porque, mesmo em infecções respiratórias graves como a broncopneumonia, os sintomas alérgicos podem coexistir, agravando o desconforto da criança.

Contudo, é importante destacar que o uso de medicamentos off-label, como a desloratadina, para tratar sintomas associados à broncopneumonia, deve ser feito com cautela e somente quando houver uma justificativa clínica bem estabelecida. Isso implica em avaliar cuidadosamente o quadro clínico da criança e considerar se o uso off-label realmente traz benefícios adicionais para o tratamento. A prática de prescrever medicamentos fora das indicações formais pode ser uma ferramenta útil em determinados cenários pediátricos, mas deve sempre ser fundamentada em uma análise crítica e criteriosa por parte dos profissionais de saúde.

#### 4 CONCLUSÃO

Embora a utilização de medicamentos off-label seja uma prática recorrente e inegável na pediatria, é imprescindível que sua aplicação ocorra com extrema cautela, sempre fundamentada nas evidências científicas disponíveis e pautada pelo compromisso inabalável com a segurança e o bem-estar das crianças. Este estudo reforça a necessidade de uma abordagem cautelosa e bem fundamentada ao utilizar medicamentos off-label em pediatria. Entre as estratégias mais eficazes para promover a segurança, destaca-se a avaliação individualizada de cada paciente, o monitoramento constante dos efeitos do tratamento, a capacitação contínua dos profissionais de saúde e a realização de mais pesquisas clínicas focadas em crianças.

#### REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Uso de medicamentos fora das indicações terapêuticas autorizadas** (off-label). Boletim da ANVISA, v. 9, n. 2, 2021.

ANTÔNIO, N. C. L.; DE ALENCAR ARAÚJO, T.; DE SOUSA OLIVEIRA, F. Prescrição off-label de medicamentos: definição, áreas de utilização e regulamentação. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 39, p. 54–60, 2020.

BARROS, D. S. L. Medicamentos não licenciados: uma discussão em pediatria. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e8919109262, 2020.

CAMARGO, L. M. A. *et al.* Tópicos de metodologia de pesquisa: estudo de coorte ou coorte prospectivo e retrospectivo. **Journal of Human Growth and Development**, v. 29, n. 3, p. 433–436, 2019.

CANDIDO, A. M. G. *et al.* O uso não descrito em bula (off label) de medicamentos anti-histamínicos na pediatria. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 5, n. 1, p. E1932023-10, 2 dez. 2023.

DIEL, J. *et al.* Uso Off-Label De Medicamentos Segundo A Idade Em Crianças Brasileiras: Um Estudo Populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 2020.

DOURADO, C. *et al.* Farmacocinética: distribuição, excreção e aspectos clínicos. **Instituto Produzir eBooks**, p. 489–498, 1 jan. 2021.

FERREIRA, M. S. *et al.* Os motivos e os riscos do uso off label de medicamentos em crianças até dois anos de idade: uma revisão narrativa da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 10, p. e11179, 11 out. 2022.

FERREIRA, R. **Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz Instituto De Tecnologia Em Fármacos – Farmanguinhos.** [s.l.: s.n.]. (2019) Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/48022/rafaela\\_silva\\_far\\_mest\\_2019.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/48022/rafaela_silva_far_mest_2019.pdf?sequence=2&isAllowed=y). Acesso em: 5 abr. 2024.

GUIMARAES, C. R.; SOUSA, E. F. DA S.; PINTO, R. R. Riscos e benefícios do uso de off label de medicamentos: Revisão de literatura / Risks and benefits of the use of off label of medicines: Literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 104149–104157, 11 nov. 2021.

KOSZMA, E. I. A. *et al.* Use of off-label medications in a neonatal Intensive Care Unit. **Revista paulista de pediatria: órgão oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo**, v. 39, p. e2020063, 2021.

KROMINSKI, V.; LOPES, R. R.; FONSECA, D. C. A Normatização Do Conceito Criança e Adolescente Numa Perspectiva Históricocultural. [s.l.] **Caderno de Pedagogia UFSCAR**, 2020.

LOPES, C. L. *et al.* Uso off-label de medicamentos para tratamento de doenças cardiovasculares em crianças de 0 a 12 anos. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**, v. 2, n. 1, p. e0482021, 8 nov. 2021.

MARTINS, R. *et al.* Medicamentos Off Label em uma Unidade De Terapia Pediátrica. 2017. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 8, n. 2, p. 14–17.

MEDEIROS, I. A. A.; OLIVEIRA, F. S. Farmacoterapia Pediátrica: As Particularidades Da Utilização De Fármacos Em Pediatria. **Revista Saúde & Ciência Online**, [s.l.: s.n.]. (2020).

MENESE, D. P. DOS S.; MARQUEZ, C. DE O. A importância do farmacêutico na consulta à pacientes pediátricos em uso de medicamentos off-Label. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e208101522896, 16 nov. 2021.

MIRANDA, C. C. DA S. *et al.* O uso off-label de antimicrobianos na pediatria. **Revista de Casos e Consultoria**, v. 12, n. 1, p. e25203–e25203, 24 jun. 2021.

MORAES, P. G. S. *et al.* Principais efeitos colaterais do uso de corticoides em crianças: revisão integrativa da literatura. **Revista Eletrônica Estácio Recife**, v. 10, n. 2024, p. 1-14, [s.d.].

MURDOCH, D.; GOA, K. L.; KEAM, S. J. Desloratadina: Uma atualização de sua eficácia no tratamento de distúrbios alérgicos. **Drugs**, v. 63, n. 19, p. 2051–2077, 2003.

MUSSEL, J. DE O. *et al.* Medicamentos inovadores para a pediatria: uma revisão da literatura / Innovative medicines for pediatrics: a review of the literature. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 69403–69423, 2021.

NOBREGA, E.P.; CHAGAS, S.O; MAGALHÃES I.R.S. Avaliação da adaptação de formas farmacêuticas em um hospital pediátrico de Manaus. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 9, n. 1, p. 1-5 2018.

PINTO, R. S. *et al.* **Tipos de vieses em estudos observacionais**. In: CANTO, G. L.; STEFANI, C. M.; MASSIGNAN, C. (org.). Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático. Florianópolis: Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021. Cap. 4. Disponível em: <https://guiariscodeviescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-4- tipos-de-vieses-em-estudos-observacionais/>. Acesso em: 21 abr 2023.

STEFANI, C. M.; MASSIGNAN, C. Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático. Florianópolis: **Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC**, 2021. Cap. 4.

PRESIDENTE DUTRA (MA). Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ma/presidente-dutra.html>>. Acesso em: 24 set. 2024.

RIBEIRO, J. L. P. Revisão de investigação e evidência científica. **Psicologia, Saúde & Doenças**, v. 15 n. 3, p. 671–682, 2014.

SANTOS, D. B., *et al.* Challenges in pediatric pharmacotherapy: Gaps in drug safety and efficacy for children. **Journal of Pediatric Therapeutics**, v. 26, n. 5, p. 432–439, 2020.

SILVA, M. E. H.; ABREU, C. R. de C. MEDICAMENTOS OFF LABEL. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 4, n. 8, p. 300–308, 2021.

TURNER, M. A., *et al.* Pediatric drug development: The impact of evolving regulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 21, n. 3, p. 191–198, 2019.

SANTOS, J. P. DOS *et al.* Effectiveness of tobramycin and ciprofloxacin against bacterial isolates in canine otitis externa in Uberaba, Minas Gerais. **Ciência animal brasileira**, v. 20, 2019.

SILVA FILHO, L. V. R. F. DA *et al.* Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: scientific evidence regarding clinical impact, diagnosis, and treatment. **Jornal brasileiro de pneumologia**, v. 39, n. 4, p. 495–512, 2013.

**TOXICIDADE DOS FITOTERÁPICOS UTILIZADOS PARA O EMAGRECIMENTO: UM ESTUDO DE REVISÃO**

Ana Paula dos Reis Nascimento<sup>1</sup>, Suyanne Kássia Soares Pereira<sup>2</sup>, Cherley Carreiro Viana<sup>1</sup>, Tacyana Pires de Carvalho Costa<sup>1</sup> & Ronaldo Costa<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul; <sup>2</sup>Universidade Federal do Piauí

**RESUMO**

A utilização de plantas com propriedades medicinais na fórmula de medicamentos como meios de tratamentos, cura e prevenção é vista como uma das formas mais antigas da prática medicinal, na qual várias áreas de pesquisa têm buscado avaliar por meio de experimentos e com base em conhecimentos adquiridos e repassados de geração em geração a veracidade das informações acerca das virtudes dos produtos naturais com finalidade terapêutica. O objetivo foi pesquisar sobre a possível toxicidade dos fitoterápicos utilizados para o emagrecimento através de um estudo de revisão, e de forma específica elencar quais os mais utilizados. Trata-se de um estudo do tipo exploratório, de natureza qualitativa através de uma pesquisa de revisão da literatura do tipo integrativa, através de buscas por artigos científicos nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed/MEDLINE, publicados de 2012 a 2022. As diversas pesquisas que compuseram esta revisão demonstraram as mulheres são as mais adeptas ao uso de fitoterápicos emagrecedores quando comparadas aos homens. Destes, a forma, mas citada é o chá, seguido de cápsulas. O chá verde, chá de Hibiscus e chá de cúrcuma foram os mais informados. Foi possível verificar que há riscos na ingestão de formulações combinadas entre princípios ativos, pois, podem potencializar efeitos tóxicos, principalmente quando administrados em doses acima da recomendada e sem prescrição ao acompanhamento profissional. Faz-se importante que os fitoterápicos emagrecedores tenham uma regulação mais rígida, visto que os artigos mostram que podem ser adulterados e/ou estarem contaminados por metais tóxicos.

**Palavras-chaves:** Intoxicação. Plantas medicinais. Tratamento. Redução de peso.

**1 INTRODUÇÃO**

A utilização de plantas com propriedades medicinais na fórmula de medicamentos como meios de tratamentos, cura e prevenção é vista como uma das formas mais antigas da prática medicinal, na qual várias áreas de pesquisa têm buscado avaliar por meio de experimentos e com base em conhecimentos adquiridos e repassados de geração em geração a veracidade das informações acerca das virtudes dos produtos naturais com finalidade terapêutica (Silva *et al.*, 2021; Maziero, 2020; Teixeira, 2020).

---

\*Autor correspondente: rontac21@gmail.com

No Brasil, o Ministério da Saúde, com interesse popular e institucional pelos fitoterápicos, em parceria com outros órgãos governamentais e não governamentais, com objetivo de garantir à população brasileira acesso seguro e uso racional de fitoterápicos, executou diversas ações e entre elas a publicação, em 2006, da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Brasil, 2020).

Segundo Grinbner e colaboradores (2018), é relevante separar e determinar termos, nos quais comumente se faz a utilização da fitoterapia, onde se observam modos ao se referir como droga vegetal, plantas medicinais, e derivado vegetal. A fitoterapia possibilita o vínculo entre o homem e o ambiente, esta tem a função de auxiliar o organismo na ordenação das funções fisiológicas acometidas por doenças, restaurando a imunidade, na promoção da desintoxicação e no rejuvenescimento (Matos *et al.*, 2018).

Fitoterápicos são preparados obtidas a partir de insumo de princípio ativo vegetal, com ressalva de substâncias isoladas, com funcionalidade preventiva, curativa ou paliativa, compreendendo fármaco fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, simples, quando o ativo provém unicamente por uma espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é resultante de mais de uma espécie vegetal (Carvalho *et al.*, 2012).

Os termos apresentados compõe o grupo definido como matéria-prima vegetal, estes são base dos fármacos fitoterápicos de forma complementar que podem ser caracterizados a partir do conhecimento da sua eficácia e eficiência, essas por sua vez passam a serem compreendidas por meio de evidências clínicas, dos riscos relacionados ao uso destes medicamentos, da capacidade de reprodutibilidade e principalmente da manutenção de sua qualidade (Brasil, 2014).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o produto original fitoterápico o obtido unicamente de matérias-primas das plantas, normatizando que como prova de qualidade, segurança e eficácia, dos mesmos deve ser obedecida a monografia padronizada na farmacopeia oficial através do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (Brasil, 2018).

Cabe à ANVISA legitimar a produção, comercialização e uso, sendo que exclusivamente, as indústrias farmacêuticas certificadas por esse órgão produzem e registram os medicamentos fitoterápicos, que sejam seguros e eficazes, mediante as Boas Práticas de Fabricação (BPF) e obediência às normas técnicas e operacionais para produção de medicamento, assim como o controle de qualidade, sob a responsabilidade do profissional farmacêutico habilitado (Carvalho *et al.*, 2014).

No século XVI a farmácia no Brasil foi umas das primeiras referências, com os boticários, profissionais com experiência, responsáveis pela manipulação e forneciam no país os medicamentos (Firpo, 2015). No Brasil, a prática fitoterápica foi introduzida de forma terapêutica integrativa, de grande utilidade nos programas de atenção primária à saúde, em razão da sua eficiência e ter um custo operacional baixo (Dias *et al.*, 2017). A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), estruturada no ano de 2006, vão

de encontro aos princípios e diretrizes do Sistema Único de Saúde (SUS) e, de forma intersetorial, integram toda a rede produtiva de produtos fitoterápicos (Brasil, 2008; Brasil, 2015).

Dentre as propriedades biológicas dos fitoterápicos estão as de estimular as reações do sistema imune, entre elas, as ações imunomoduladoras, conferindo um aumento da resposta imunológica do indivíduo. Em outras palavras, essa ação atua de maneira simultânea, no qual aumenta os mecanismos de defesa do indivíduo e da imunidade inata e adquirida, através da ativação de células e mediadores (Braga; Silva, 2021).

O não conhecimento sobre possível toxicidade, interações farmacológicas, medicamentosas e alimentares, e o uso indiscriminado em relação a dose, pode acarretar sérios problemas à saúde (Matos *et al.*, 2018). O conhecimento sobre fitoterápicos, faz-se importante, pois a maior parte dos fitoterápicos utilizados pela sociedade ainda não possuem uma rigorosa análise do perfil toxicológico definida no organismo (Garcia; Duarte, 2020).

Uma preocupação em relação a utilização de fitoterápicos é em relação à sua finalidade visto que, a obesidade é constituída como um problema de saúde pública, e as projeções mostram que mundialmente até 2025 estima-se que cerca de 2,3 bilhões de adultos encontrem-se acima do peso, sendo que no Brasil esses índices aumentam a cada ano (Abeso, 2022). Consequentemente, há o risco de mais pessoas fazerem o consumo de forma indiscriminada desses medicamentos.

Não raro, a automedicação se fortalece devido circulação maciça de informações pelas mídias sociais, que corroboram para o culto do corpo perfeito exigida em tempos modernos não havendo lacunas para a gordura (Madureira; Vilhena, 2017). A exemplo de fitoterápicos para fins de emagrecimento, o Chá verde (*Camelia sinensis* L.), Citrimax (*Garcinia cambogia* L.), Alcachofra (*Cynara scolymus* L.) e Sene (*Cassia angustifolia*), bastante utilizados, mas, com um potencial risco se o seu uso for feito de maneira indiscriminada (Junker *et al.*, 2020; Verbinen, 2022; Oliveira, 2018).

Ademais, percebe-se que alguns fitoterápicos são utilizados como agentes emagrecedores de forma irracional (Campos *et al.*, 2016). Vale ressaltar que estes não estão isentos de riscos à saúde e podendo provocar danos ao organismo, além do perigo quando há interação com outros medicamentos (Garcia; Duarte, 2020).

A partir dessas informações busca-se responder a seguinte questão norteadora: até que ponto os fitoterápicos podem ser tóxicos quando utilizados para o emagrecimento?

A escolha pelo tema justifica-se na busca da compreensão acerca do comportamento de usuários na utilização de fitoterápicos, levando em consideração a frequência de uso destes no intuito de alcançar o emagrecimento.

O objetivo principal deste trabalho é pesquisar sobre a possível toxicidade dos fitoterápicos utilizados para o emagrecimento através de um estudo de revisão, e de forma específica elencar quais os mais utilizados.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo exploratório, de natureza qualitativa através de uma pesquisa de revisão da literatura do tipo integrativa. A revisão integrativa busca sintetizar a pesquisa sobre um tema de forma sistemática e abrangente (Ercole; Melo; Alcofarado, 2014). A pesquisa foi realizada através de buscas por artigos científicos sobre a temática, acessados nas bases de dados *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)*, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed/MEDLINE, publicados de 2012 a 2022. Foram aplicados os seguintes descritores: "Toxicidade", "Fitoterápicos" "Tratamento", "Emagrecimento", combinados ou não com o operador booleano AND.

Para o presente estudo foram considerados artigos completos, gratuitos, disponíveis online, nas línguas portuguesa, inglesa. Foram excluídos monografias, teses, dissertações, artigos incompletos, artigos de revisão, artigos de acesso restrito e obras publicadas fora do recorte temporal, ou que não atendessem aos critérios de inclusão.

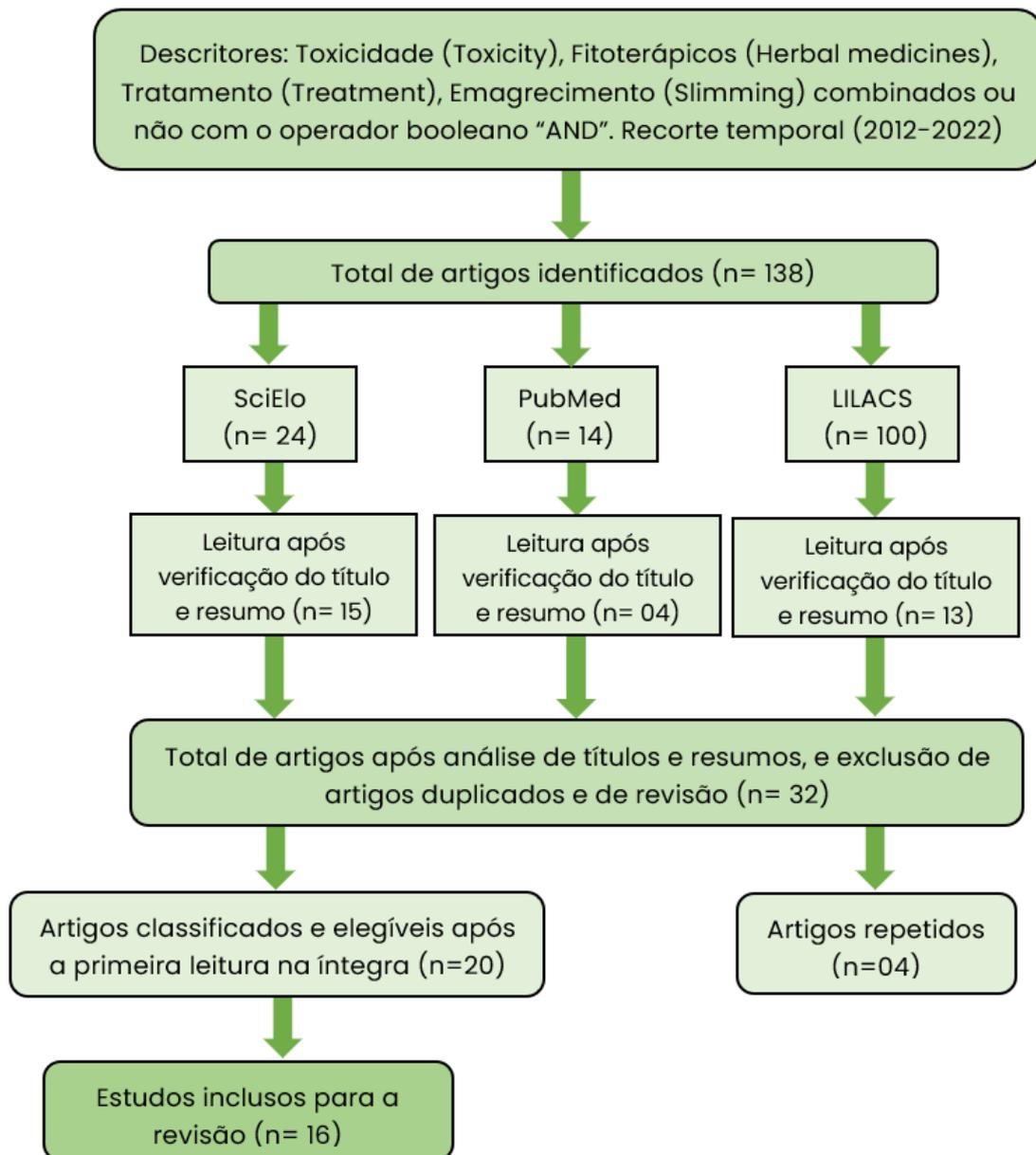
Inicialmente, procedeu-se à triagem preliminar por meio da leitura dos títulos das publicações identificadas, seguida da análise crítica dos respectivos resumos, conforme os critérios de exclusão previamente estabelecidos. Em seguida, foi realizada a leitura integral dos artigos selecionados, com o objetivo de aprofundar a avaliação do conteúdo e verificar sua pertinência ao escopo da pesquisa. Nessa etapa, foram excluídos os artigos duplicados, bem como aqueles cujo objeto de estudo, embora relacionado ao tema toxicidade, não abordasse especificamente o uso de fitoterápicos associados ao emagrecimento, foco central desta investigação.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente, foram identificados 138 artigos nas bases SciELO (n=24), PubMed (n=14) e LILACS (n=100), utilizando os descritores "Toxicidade (Toxicity)", "Fitoterápicos (Herbal medicines)", "Tratamento (Treatment)" e "Emagrecimento (Slimming)", combinados ou não pelo operador booleano "AND" e considerando o recorte temporal de 2012 a 2022. Após a leitura de títulos e resumos, 32 artigos foram selecionados para análise detalhada, com a exclusão de duplicatas e publicações de revisão. Dentre esses, 20 foram considerados elegíveis após leitura integral, sendo posteriormente refinados para 16 estudos incluídos na revisão final, conforme Figura 1. A análise qualitativa das referências, tipo de estudo, objetivos e, principais resultados da amostra final estão apresentados no (Quadro 1).

Nesse contexto, o consumo de medicamentos fitoterápicos tem apresentado crescimento expressivo, especialmente entre indivíduos com sobrepeso ou que se percebem nessa condição. Tal cenário suscita preocupações relevantes, sobretudo no que se refere à procedência desses produtos, à carência de informações qualificadas sobre seu preparo e administração, bem como ao uso indiscriminado, frequentemente desprovido de orientação profissional. Diante desse perspectiva, para aprofundar a compreensão acerca da temática, foram abordados os pontos a seguir.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de busca e seleção dos estudos inclusos na revisão.



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

**Quadro 1** - Síntese dos artigos eleitos para a pesquisa.

AUTORES /ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Andriolo <i>et al.</i> , (2012)	Experimental	Analisar as amostras suspeitas de adição de substâncias anorexígenas, ansiolíticas e/ou antidepressivas apreendidas pela Gerência de Vigilância Sanitária em Medicamentos e Congêneres/Serviço de Vigilância Sanitária de Minas Gerais (GVMC/SVS-MG).	Presença das substâncias sintéticas: femproporex, fluoxetina e clordiazepóxido em associação com fluoxetina ou com femproporex. As amostras analisadas em sua totalidade foram discordantes dos padrões de qualidade aceitáveis, em virtude de adição não declarada de substâncias sintéticas em sua composição, além de associação de anorexígeno e ansiolítico, o que não é permitido pela legislação vigente.
Machado; Silveira; Silveira (2012)	Transversal	Avaliar a prevalência de estratégias de perda de peso entre os indivíduos durante os 12 meses que antecederam estudo e identificar os fatores associados ao uso de substâncias para perda de peso.	Apenas 36% combinaram exercícios físicos e substâncias para emagrecimento. As substâncias de uso mais frequente foram os chás. O sexo feminino, mostrou-se ter a maior autopercepção em relação ao excesso de peso indicando ser um dos principais fatores associados ao uso de substâncias para perda de peso.
Ozdemir <i>et al.</i> , (2013)	Experimental	Identificar a presença de ingredientes nocivos não declarados e contaminação por metais tóxicos de produtos fitoterápicos para perda de peso comercializados na <i>Internet</i> .	Embora todos os produtos tenham sido apresentados como ervas puras, três deles contêm sibutramina, três contêm cafeína e três contêm cafeína + temazepam. A quantidade de sibutramina em cada cápsula foi superior a 10 mg. A análise os níveis de elementos tóxicos e traços nos nove produtos fitoterápicos revelou que esses produtos mesmo em pequenas quantidades, contêm Pb, Al, Ni e Ba.
Vernarelli; Lambert (2013)	Transversal	Avaliar o consumo de chá por meio de questionários de frequência alimentar e teste de 24 horas.	O consumo de chá quente foi inversamente associado à obesidade: os consumidores de chá tiveram menor circunferência abdominal média e menor IMC (25 vs. 28 kg/m <sup>2</sup> em homens; 26 vs. 29 kg/m <sup>2</sup> em mulheres; ambos P<0,001).
Moreira <i>et al.</i> , (2014)	Artigo Informativo (artigo original informativo)	Informar sobre o uso tradicional e segurança de medicamentos fitoterápicos, na Europa e no Brasil.	O uso seguro de medicamentos requer avaliação pré-clínica e avaliação clínica de toxicidade, pós-comercialização e farmacovigilância.
Najafian <i>et al.</i> , (2014)	Estudo de Caso	Discutir sobre complicação adversa do tratamento da obesidade com alguns fitoterápicos.	O uso de fitoterápicos para redução de peso nem sempre é seguro. Além disso, para alguns fitoterápicos o risco é suficiente para mudar a relação risco-benefício.

Stournaras; Tziomalos (2015)	Artigo de Opinião	Informar sobre a associação de medicamentos à base de ervas medicinais e quadros de lesão hepática.	Normas de regulamentação para produtos à base de plantas precisam ser reconsideradas em quesitos eficácia e segurança antes de serem comercializadas.
Geller <i>et al.</i> , (2015)	Transversal	Estimar o número de visitas ao pronto-socorro para eventos adversos relacionados a suplementos alimentares e para identificar as características associadas dos pacientes, produtos e tipos de eventos adversos.	Com base em 3667 casos, estimamou-se que 23.005 visitas ao pronto-socorro por ano foram atribuídas a eventos adversos relacionados a suplementos dietéticos. Produtos nutricionais à base de plantas ou complementares para perda de peso (25,5%; IC 95%, 23,1 a 27,9) foram comumente implicados. A perda de peso ou produtos energéticos causou 71,8% (IC 95%, 67,6 a 76,1) dos eventos adversos relacionados ao suplemento envolvendo palpitações, dor torácica ou taquicardia, e 58,0% (IC 95%, 52,2 a 63,7) envolveram pessoas de 20 a 34 anos de idade.
Schiavo; Schwambach; Colet (2017)	Transversal, quanti-qualitativo	Avaliar o conhecimento sobre plantas medicinais e fitoterápicos por Agentes Comunitários de Saúde (ACS) em uma ESF do município de Ijuí/RS.	Existe uma lacuna de conhecimento a respeito da fitoterapia pelos ACS.
Santos Júnior <i>et al.</i> , (2018)	Estudo de Caso	Análise do caso de uma jovem que fez uso contínuo de <i>Ruellia bahiensis</i> , desenvolvendo disfunção hepática, necessitando de transplante de fígado.	É possível que a espécie responsável pelo dano hepático da paciente tenha sido a <i>Ruellia bahiensis</i> .
Dastjerdi <i>et al.</i> , (2018)	Experimental	Analisar a possível presença de substâncias não declaradas em suplementos de ervas.	Foram detectados presença de Fluoxetina, Tramadol, Metadona, Venlanfaxina, Cafeína, Ritodrina e Rizatriptano.
Alencar; Medeiros; Brito (2020)	Exploratório descritivo	Avaliar o uso de medicamentos fitoterápicos como emagrecedores na população do interior do Maranhão.	Houve uma queda no total de 2018 em relação ao ano de 2017 os Fitoterápicos Gerais foram mais vendidos, com cerca de 90,57% e 9,43% de Fitoterápicos Emagrecedores. A proporção em 2018 não alterou de forma significativa, sendo 95,65% dos Gerais e 5,35% dos Emagrecedores.
Rojos <i>et al.</i> , (2020)	Experimental	Caracterizar a composição de polifenóis do chá verde e avaliar seu potencial efeito.	A ingestão oral de uma mistura concentrada de polifenóis do chá verde (Pol60) por camundongos potencializou os efeitos tóxicos promovidos pela administração intraperitoneal de Ebulina.

Bellikci-Koyu <i>et al.</i> , (2020)	Transversal	Determinar a frequência de uso de produtos à base de plantas para perda de peso e os padrões de uso em excesso.	A prevalência foi maior em mulheres e solteiras ( $p < 0,05$ ). Os produtos mais citados foram chás mistos de ervas (50,9%), chá verde, salsa e canela. Grande parte dos pacientes não informou profissionais de saúde sobre o uso de ervas.
Correia; Silva; Marques (2020)	Transversal	Determinar o perfil dos discentes que consomem os medicamentos fitoterápicos e nutracêuticos, a fim de identificar quais os fitoterápicos e nutracêuticos mais utilizados, verificar se teve alguma prescrição ou foi automedicação, verificar se alcançaram os resultados esperados identificar quais os efeitos adversos que foram apresentados.	Observou-se que 69,8% dos estudantes não utilizaram medicamentos fitoterápicos e nutracêuticos para emagrecimento e dentre os que disseram que usaram, a maioria 27,1% fizeram o uso do chá verde ( <i>Camelia Sinenses</i> ). Dentre os entrevistados 24,2% apresentou ansiedade como o principal efeito adverso acarretado pelo uso dos medicamentos.
Souza <i>et al.</i> , (2021)	Transversal	Analisar os rótulos primários e secundários de medicamentos à base de plantas.	Apenas 4% dos produtos atenderam completamente critérios analisados. Um dos principais problemas observados foi a ausência de um padrão uniforme de apresentação de informações na embalagem.
Werdemberg Dos Santos <i>et al.</i> , (2022)	Experimental	Determinar concentrações de metais e metaloides em plantas medicinais emagrecedoras e seus respectivos chás e avaliar sua segurança de consumo.	O índice de quociente de risco (QG) foi superior a 1 para quase todas as plantas, e o chá <i>Hibiscus sabdariffa</i> em relação ao teor de alumínio. O nível de arsênio esteve acima do limite da Farmacopeia Brasileira em plantas <i>in natura</i> , demonstrando risco em seu consumo. Algumas ervas também apresentaram detecção para chumbo, cádmio e arsênio.

Fonte: Autoria própria (2022).

### 3.1 Perfil de consumidores de fitoterápicos emagrecedores

Machado e colaboradores (2012), ao analisar a prevalência de estratégias utilizadas para perda de peso entre os indivíduos entrevistados, concluíram as mulheres solteiras foram as mais preocupadas em relação ao peso. Um total de 41,5% de obesos dentre os indivíduos e 60,6% de indivíduos não obesos, mas com a percepção de o serem, relataram a tentativa de reduzir o peso. Do total, apenas 36% combinaram exercícios físicos e substâncias para emagrecimento, os demais 64% assumiram fazer uso de fitoterápicos concomitante a outros medicamentos com o intuito de reduzir a medida corporal. As mulheres utilizaram o controle dietético e substâncias mais frequentemente do que homens, enquanto estes utilizaram mais exercícios físicos. Para os autores, no sexo feminino, o excesso de peso, a percepção do excesso de peso, e a alegação de tempo para ir a uma consulta médica foram identificados como os maiores fatores associados ao uso dessas substâncias.

Em outro estudo Bellikci-Koyu *et al.*, (2020), com 464 indivíduos internados em uma clínica de endocrinologia na Turquia, a porcentagem de participantes que utilizaram plantas para fins redutores de peso foi de 24,1% (n:112). A prevalência foi maior em mulheres e solteiras ( $p < 0,05$ ). Sobre o local de aquisição os Herbalistas (56,3%) e mercados locais (24,1%) foram os lugares mais populares para compra dos produtos. Grande parte dos pacientes (88,4%) não informou profissionais de saúde sobre o uso de ervas.

Observa-se que as mulheres são as maiores consumidoras de fitoterápicos emagrecedores, em que maioria dos artigos coloca em evidência a busca pela adequação aos padrões impostos pela indústria da beleza. Outro ponto importante é falta de informações nos rótulos e embalagens sobre condições de armazenamento, as indicações do produto, precauções e efeitos colaterais, configurando a uma não rigorosa padronização de produção aliada um controle de qualidade.

### 3.2 Fitoterápicos emagrecedores mais citados

Machado; Silveira; Silveira (2012), citam em sua pesquisa que as substâncias de uso mais frequente foram os chás verdes, chás de hibisco e chá de cúrcuma, que as participantes evidenciaram as propriedades diuréticas, e promotoras de quebras de gorduras por aceleração do metabolismo.

Vernarelli e Lambert (2013) também relatam que o chá verde sem a presença de cafeína ajuda a promover a redução de peso, devido à ação dos polifenóis no absorvimento da gordura. No estudo realizado por Bellikci-Koyu *et al.*, (2020), mostrou que os produtos mais citados foram chás mistos de ervas (50,9%), chá verde, salsa e canela.

Em outro estudo realizado no município de Colinas estado do Maranhão, Alencar; Medeiros; Brito (2020) verificou que o Hibisco aparecia entre os mais comercializados, seguido de um composto de fibras comercializado com o nome "Seca Barriga". Também no estudo Correia; Silva, Marques (2020) dos 139 acadêmicos de saúde

pesquisados, 27,1% relatam fazer o consumo do chá verde (*Camelia Sinenses*) para emagrecimento por conta própria.

### 3.4 Falta de conhecimento acerca dos fitoterápicos e regulação

Schiavo e colaboradores (2017), analisou o entendimento sobre plantas medicinais e fitoterápicos por Agentes Comunitários de Saúde (ACS) em uma Equipe de saúde da Família do município de Ijuí/RS. Na pesquisa, os autores denotam que existe uma falta de conhecimento a respeito da fitoterapia pelos ACS, o que implica em falhas de informações. De acordo com os autores, a fitoterapia pode e deve ser considerada como um campo de interação de saberes e práticas para isso, é preciso que haja o envolvimento dos profissionais da equipe de saúde, visto que, na atenção primária é necessário que os profissionais tenham uma visão crítica sobre os fitoterápicos.

Rojos *et al.*, (2020), chamam atenção para o consumo exagerado de chás verdes combinados com outras formulações. Para os autores, a indicação e a facilidade de aquisição são alguns dos fatores que culminam com o uso abusivo e quadros de intoxicação.

Em outro estudo Moreira *et al.*, (2014), relatam que as agências reguladoras europeias e brasileiras mostram lentidão quanto à comprovação da eficácia de medicamentos fitoterápicos e terapias alternativas presumivelmente seguras. Segundo os autores, para o uso seguro de medicamentos, é necessário requer uma avaliação pré-clínica, uma rigorosa avaliação clínica de toxicidade, e farmacovigilância. E os pesquisadores Stournaras; Tziomalos (2015), corroboram ao enfatizar que normas de regulamentação para produtos à base de plantas precisam ser reconsideradas nos quesitos eficácia e segurança antes de serem comercializados.

E na pesquisa conduzida por Souza *et al.*, (2021), mostrou que de 100 rótulos de amostras analisadas, apenas 4% atenderam aos critérios de rotulagem, observou-se que as embalagens não apresentavam uniformização em sua apresentação, apenas foram apresentados o nome popular do produto e nome da erva medicinal (7%), e (37%), foram rotuladas de maneira que pudessem induzir o consumidor a se automedicar.

### 3.5 Possíveis toxicidades

O estudo de Rojas e colaboradores (2020) caracterizou a composição de polifenóis de vários extratos aquosos do chá e avaliou seu potencial efeito. Neste estudo, os autores verificaram que a ingestão oral de uma mistura concentrada de polifenóis do chá verde (Pol60) por camundongos potencializou os efeitos tóxicos promovidos pela administração intraperitoneal de Ebulina, uma proteína inibidora de ribossomos tipo 2 com atividade de lectina isolado do sabugueiro anão. A letalidade retardada promovida pelo tratamento combinado levantou a preocupação da ingestão descontrolada e abuso dessas preparações de suplementos alimentares.

Em outro estudo realizado por Santos Júnior *et al.*, (2018), analisou o caso de uma jovem que desenvolveu disfunção hepática ao fazer uso contínuo de *Ruellia bahiensis*.

As características clínicas apresentadas pela paciente, são achados típicos de insuficiência hepática fulminante, comprovado pelos testes de laboratório e exame anatomopatológico.

No estudo de Najafian *et al.*, (2014) acompanhou o caso de um paciente de 19 anos que apresentava obesidade severa pesando 120 kg. O paciente com o intuito de emagrecer, fazia uso de 15 xícaras de chá verde ao dia associado a uma dieta alimentar brusca. O mesmo em 2 meses conseguiu reduzir 30 kg, à época, foi acometido por uma insuficiência ventricular após a realização de exercício, em internação, o paciente entrou em estado vegetativo na 4ª semana. Os autores atribuem o caso de insuficiência provavelmente à mistura do chá verde, relativamente seguro, à sinefrina, ativo que age em receptores de serotonina, e de forma adrenérgica potencializa o estímulo simpático, o que culminou com a deficiência de magnésico pela dieta do paciente, corroborando para a arritmia. E também chamam atenção para os termogênicos, estes geram calor proporcionando a queima de calorias, que se utilizado sem orientação podem trazer aumento da frequência cardíaca e potenciais riscos cardiovasculares.

Stournaras; Tziomalos (2015), mencionam que é fundamental que os médicos devem sempre suspeitar de medicamento à base de ervas ao avaliar um paciente com lesão hepática, arritmias quando se trata de pacientes obesos que afirmam fazer uso de chás medicinais, e lesão renal. Um estudo similar de Gueller *et al.*, (2015), mostrou que de 3667 casos de internações, foram notificados de 2004 a 2013, uma média de 2154 internações anuais devido efeitos em decorrência de consumo de suplementos ou medicamentos à base de plantas medicinais para a redução de peso, sua maioria do sexo feminino.

Estes dados corroboram com os achados de Machado; Silveira; Silveira (2012), e Bellikci-Koyu *et al.*, (2020), ao evidenciarem que o uso de formulações e infusões de ervas com fins terapêuticos são comumente observadas entre as mulheres. Além disso, os autores concordam que o fato desses compostos terem sua venda livre sem a obrigatoriedade da apresentação de uma receita aumenta o seu consumo.

### **3.6 Adulteração em formulações**

Estudos conduzidos por Andriolo *et al.*, (2012), ao analisar 40 amostras de formulações emagrecedoras apreendidas pela Gerência de Vigilância Sanitária em Medicamentos e Congêneres/Serviço de Vigilância Sanitária de Minas Gerais (GVMC/SVS-MG), contataram a adição de substâncias anorexígenas, ansiolíticas e/ou antidepressivas. O ensaio de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) revelou que nas cápsulas presença das substâncias sintéticas: femproporex (52,5%), fluoxetina (25%) e clordiazepóxido em associação com fluoxetina (17,5%) ou com femproporex (5%).

Em um estudo semelhante, Ozdemir *et al.*, (2013), identificaram e quantificaram ingredientes nocivos não declarados em 09 diferentes produtos comercializados na *internet*. Das 09 amostras pesquisadas, três delas continham sibutramina, três continham cafeína e três continham cafeína + temazepam. A quantidade de

sibutramina em cada cápsula foi superior a 10 mg, esta, tem o efeito causador da saciedade, esta ativa os receptores de serotonina e norepinefrina, culminando com a inibição do apetite. A cafeína tem ação termogênica que estimula a diurese e a perda de calorias, porém, requer cautela pois, os níveis pressóricos podem se elevar quando administrado em pessoas hipertensas. O temazepan, é um benzodiazepínico depressor do sistema nervoso central, e o uso prolongado pode causar dependência. No mesmo estudo conduzidos pelos autores, verificou-se a contaminação por metais tóxicos de produtos fitoterápicos para perda de peso comercializados na *internet* Presença de traços de metais tóxicos Chumbo (Pb), Alumínio (Al), Níquel (Ni) e Bário (Ba).

A pesquisa de Dastjerdi *et al.*, (2018), detectou a presença de Fluoxetina (8,2%), Tramadol (21,3%), Metadona (1,6%), Venlanfaxina (6,6%), Cafeína (21,3%), Ritodrina (1,6%), Rizatriptano (11,5%), constatando adulteração dos produtos comercializados.

E no estudo de Werdemberg Dos Santos e colaboradores (2022) ao pesquisar a possível presença de metais em plantas medicinais e chás, verificou que todas as plantas e chás estavam dentro dos limites estabelecidos para o nível de ingestão superior tolerável. Porém, ao avaliar o índice de quociente de risco (QG), este foi superior a 1 para quase todas as plantas, e o chá *Hibiscus sabdariffa* em relação ao teor de alumínio. O nível de arsênio ficou acima do limite da Farmacopeia Brasileira em plantas *in natura*, demonstrando risco em seu consumo. Algumas ervas também apresentaram detecção para elementos sem limites de segurança definidos, como chumbo, cádmio e arsênio.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas nesta revisão evidenciam que as mulheres representam o grupo mais predisposto ao uso de fitoterápicos com finalidade emagrecedora, sendo os chás a forma de consumo mais prevalente, seguidos pelas cápsulas. Diante dos dados apresentados, torna-se evidente a necessidade de regulamentações mais rigorosas para esses produtos, considerando os riscos de adulteração e contaminação por metais tóxicos identificados nos estudos analisados.

Ademais, a ingestão de formulações combinadas demonstrou potencial para intensificar efeitos tóxicos, especialmente quando utilizadas em doses superiores às recomendadas e sem orientação profissional adequada. Assim, conclui-se que é imprescindível fortalecer a atuação dos profissionais de saúde como mediadores de informação e orientação, a fim de promover o uso seguro e racional de fitoterápicos emagrecedores, mitigando riscos à saúde pública e favorecendo práticas terapêuticas baseadas em evidências.

#### REFERÊNCIAS

ALENCAR, F. V. R. S.; MEDEIROS, C. S. BRITO, M. H. R. M. O uso de medicamentos fitoterápicos como emagrecedores em uma cidade do Maranhão. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, e135922098, 2020.

ANDRIOLO, D. S. M. *et al.* Investigação da presença de anorexígenos, benzodiazepínicos e antidepressivos em formulações fitoterápicas emagrecedoras. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 71, n. 1, p. 148-52, 2012.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO. **Mapa da Obesidade**. Abeso.org.br. Acesso: 30 set. 2022.

BELLIKCI-KOYU, Ezgi; ŞARER-YÜREKLI, Banu Pınar; SEÇKINER, Selda; ÖZDEMİR, Nilüfer; BUYUKTUNCER, Zehra. Use of herbal products for weight loss in Turkey. **Progress In Nutrition**, Turkey, v. 3, n. 22, p. 1-8, ago. 2020.

BRAGA, J. C. B.; SILVA, L. R. Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 1, p. 3831-3839, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulariofitoterapico>. Acesso: 30 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 mai. 2014.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS – PNPIC – SUS**. Brasília – DF, 2015.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Brasília – DF, 2008.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consolidado de normas de registro e notificação de fitoterápicos. Gerência de Medicamentos Específicos, Notificados, Fitoterápicos, Dinamizados e Gases Medicinais (GMESP). **Diário Oficial da União**, Brasília, 26 out. 2018.

CAMPOS, S. C.; SILVA, C. G.; CAMPANA, P. R. V.; ALMEIDA, V. L. Toxicidade de espécies vegetais. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais** Campinas, v. 18, n. 1, supl. I, p. 373-382, 2016.

CARVALHO, Ana Cecília Bezerra; RAMALHO, Lívia Santos; MARQUES, Robelma France de Oliveira; PERFEITO, João Paulo Silvério. Regulation of herbal medicines in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 158, p. 503–506, dez. 2014.

CARVALHO, A. C. B. *et al.* Regulação Brasileira em Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Revista Fitos**, v. 7, n. 1, 2012.

CORREIA, M. S.; SILVA, T. P.; MARQUES, A. S. O Consumo de Fitoterápicos e Nutracêuticos como Coadjuvantes no Tratamento da Obesidade em Discentes de uma Instituição de Ensino Superior de Vitória da Conquista. **ID on line. Revista de psicologia**, v. 14, n. 50 p. 975–990, 2020.

DASTJERDI, A. G. *et al.* Principal component analysis of synthetic adulterants in herbal supplements advertised as weight loss drugs. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 31, p. 236–241, 2018.

DIAS, E. C. M. TREVISAN, D. D. NAGAI, S. C. RAMOS, N. A. SILVA, E. M. Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 41, n. 2, a2306,

ERCOLE, F. F.; MELO; ALCOFARADO, G. L.G.C. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 1–260, 2014.

FIRPO, H. M. Fitoterápicos Buscam Novas Opções. **Revista Guia de Farmácia**, v. 23, n. 3, Pub. 03. 2015.

GARCIA L. P.; DUARTE, E. Infodemia: excesso de quantidade em detrimento da qualidade das informações sobre a COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 4, set. 2020.

GRIBNER C.; RATTMANN, Y. D.; GOMES, E. C. Use of industrialized herbal medicines by patients attended at the basic health units in the County of Pinhais, Paraná, Brazil. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y aromáticas**, v. 17, n. 3, p. 238–248, 2018.

GUELLER, A. I. *et al.* Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, p. 1531–40, 2015.

JUNKER, C. M.; SOUZA, H. F.; CONSTATINO, L. S.; ONOFRI, L. O uso de fitoterápicos como coadjuvantes no tratamento da obesidade. **Revista Saúde dos Vales**, v. 1 n. 1, 2020.

MACHADO, E. C.; SILVEIRA, M. F.; SILVEIRA, V.M.F. Prevalence of weight-loss strategies and use of substances for weight-loss among adults: a population study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n.8, p.1439-1449, 2012.

MADUREIRA, B. S.; VILHENA, J. Emagrecendo na rede: Um estudo acerca do universo das #instafits. **Interação em Psicologia**, v. 21, n. 3, 2017.

MATTOS, G.; CAMARGO, A.; SOUSA, C. A.; ZENI, A. L. B. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 11, 2018.

MAZIERO, M.; TEIXEIRA, M. P. A expansão da utilização de fitoterápicos no Brasil. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 9, n. 2, 3 mar. 2020.

MOREIRA, D. L.; TEIXEIRA, S. S.; MONTEIRO, M. H. D.; *et al.* Traditional use and safety of herbal medicines. **Revista Brasileira Farmacognosia** v. 24, p. 248-257, 2014.

NAJAFIAN, J. *et al.* Safety of herbal medicine in treatment of weight loss. **ARYA Atheroscler**, v. 10, n. 1, 2014.

OZDEMIR, B.; SAHIN, I.; KAPUCU, H.; *et al.* How safe is the use of herbal weight-loss products sold over the Internet? **Human and Experimental Toxicology**, v. 32, n. 1, p. 101-106, 2013.

PINTO, D. C. M. **A fitoterapia no tratamento da obesidade**. 203. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2023. Disponível em: <https://www.proquest.com/openview/96b50bf00998f2025f3c46329917fb52/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2026366&diss=y>. Acesso em: 30 jul. 2022.

ROJOS, M. A.; GARROSA, M.; JIMÉNEZ, P.; *et al.* Unexpected Toxicity of Green Tea Polyphenols in Combination with the Sambucus RIL Ebulin. **Toxins**, v. 12, p. 542, 2020.

SILVA, E. D.; MATIAS, S. M. S.; BARROS, B. G. A.; OLIVEIRA, F. J. V. A importância do uso das plantas medicinais, frente ao cenário atual da pandemia causada pelo SARS-CoV-2. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. e399101119834, 2021.

SANTOS JÚNIOR, G. O.; FERREIRA FILHO, R. P.; CODES, L. M. *et al.* Fulminant hepatic failure caused by herbal supplies. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 3:e17418, 2018.

SCHIAVO, M.; SCHWAMBACH, K. H.; COLET, C.F. Conhecimento sobre plantas medicinais e fitoterápicos de agentes comunitários de saúde de Ijuí/RS. **Revista Pesquisa** (Univ. Fed. Estado Rio J., Online); v. 9, n. 1, p. 57-63, 2017.

SOUZA, A. B. *et al.* Herbal product labels: do they guide rational or irrational use? **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 43, p. e760, 2020.

STOURNARAS, E.; TZIOMALOS, K. Herbal medicine-related hepatotoxicity. **World Journal Hepatology**, v. 7, n. 19, p. 2189-2193, 2015.

VERBINEN, A.; OLIVEIRA, V. B. A utilização da *Garcinia cambogia* como coadjuvante no tratamento da obesidade. **Visão Acadêmica**, v. 19, n. 3, p. 61-73. Curitiba, 2018. Disponível em acessado em 15/09/2022.

VERNARELLI, J. A.; LAMBERT, J. D. Tea consumption is inversely associated with weight status and other markers for Metabolic Syndrome in U.S. adults. **European Journal of Nutrition**, v.52, n.3, p: 1039-1048, 2013.

WERDEMBERG DOS SANTOS, L. C.; ARAKAKI, D. G.; MELO, E. S. P. *et al.* Health Hazard Assessment Due to Slimming Medicinal Plant Intake. **Biological Trace Element Research**, v. 200, n. 3, p. 1442-1454, 2022.

**TOXICIDADE DOS FITOTERÁPICOS UTILIZADOS PARA O EMAGRECIMENTO: UM ESTUDO DE REVISÃO**

Yêzha Maria Guimarães Silva<sup>1</sup>, Antonia Amanda Cardoso de Almeida<sup>2</sup> & Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul; <sup>2</sup>Universidade Estadual do Maranhão

**RESUMO**

A dermatite alérgica de contato é uma afecção cutânea caracterizada por reações inflamatórias desencadeadas pela exposição a agentes sensibilizantes. A crescente popularidade dos produtos de coloração capilar tem ampliado a exposição de consumidores e profissionais da área a diversos compostos químicos, alguns dos quais estão associados a reações alérgicas de intensidade variável, incluindo manifestações graves. A identificação desses agentes sensibilizantes é fundamental para a saúde pública, considerando o uso disseminado dessas formulações e os potenciais efeitos adversos, que podem evoluir desde irritações cutâneas localizadas até quadros crônicos debilitantes. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o risco potencial do uso de tinturas capilares no desenvolvimento de dermatite alérgica de contato, bem como identificar os principais insumos químicos associados a essa condição. Trata-se de uma pesquisa de caráter quantitativo, conduzida por meio de revisão de literatura abrangendo artigos publicados entre 2019 e 2023, selecionados nas bases de dados ScienceDirect e PubMed. Foram utilizados os descritores "dermatite de contato/contact dermatitis" e "tinturas para cabelo/hair dyes", combinados nos idiomas português e inglês. Como critérios de exclusão, foram descartados estudos que não abordassem diretamente a temática investigada ou que não apresentassem o texto completo disponível. A análise da literatura revelou que a parafenilenodiamina é o principal agente sensibilizante implicado no desenvolvimento de dermatite alérgica de contato associada ao uso de tinturas capilares, permanecendo como um desafio relevante devido à sua ampla utilização e elevado impacto na saúde dermatológica. Esses achados reforçam a necessidade de incentivar o desenvolvimento de alternativas mais seguras, além de promover maior conscientização sobre os riscos associados ao uso desses produtos cosméticos.

**Palavras-chave:** Dermatite de contato. Tinturas para cabelo. Parafenilenodiamina. Cosméticos. Alérgenos.

**1 INTRODUÇÃO**

A Dermatite Alérgica de Contato (DAC) corresponde a aproximadamente 20% dos casos de dermatoses de contato e é definida como uma inflamação cutânea decorrente de uma reação de hipersensibilidade tardia, mediada pela resposta imunológica a pequenas moléculas (haptenos) que penetram na pele. Na fase inicial,

---

\*Autor correspondente: [acsgv@hotmail.com](mailto:acsgv@hotmail.com)

ou fase de indução, esses haptenos ligam-se a proteínas dérmicas, formando complexos que ativam células apresentadoras de antígeno e promovem a migração de linfócitos T para o local de exposição. Na fase subsequente, denominada fase de elicitação, a reexposição ao agente sensibilizante desencadeia a resposta inflamatória característica, resultando no desenvolvimento clínico da dermatite (Brites *et al.*, 2020).

Clinicamente, a DAC manifesta-se predominantemente sob duas formas: (i) dermatite eczematosa, caracterizada por eritema, edema, pápulas e vesículas; e (ii) dermatite não eczematosa, menos frequente, associada à presença de bolhas, granulomas e eritema persistente. As lesões tendem a ser mal delimitadas, inicialmente localizadas na área de contato com o agente sensibilizante, podendo, contudo, disseminar-se para regiões adjacentes ou distantes. O prurido intenso é o sintoma mais frequentemente relatado pelos pacientes, configurando-se como um marcador clínico relevante dessa condição (Tramontana *et al.*, 2023).

O teste de contato (*patch test*) é amplamente utilizado para o diagnóstico de DAC em pacientes com sinais clínicos sugestivos da condição. A confirmação diagnóstica requer a identificação do agente sensibilizante, por meio da aplicação e monitoramento das reações cutâneas durante 48 a 96 horas. Além disso, a anamnese detalhada e a avaliação da distribuição anatômica das lesões são essenciais para direcionar a seleção das séries de substâncias a serem testadas. Por exemplo, em casos de sensibilização do couro cabeludo, a escolha das séries está diretamente relacionada à exposição a cosméticos capilares, o que justifica a inclusão de compostos comumente presentes nessas formulações (Johansen *et al.*, 2022).

Nos Estados Unidos e na Europa, a procura por produtos de coloração capilar é significativamente maior entre as mulheres, com prevalência variando entre 50% e 80% na faixa etária acima de 40 anos, enquanto entre os homens a taxa é de apenas 10%. Esse mercado apresenta crescimento contínuo e alta lucratividade, movimentando aproximadamente 30 bilhões de dólares, com previsão de atingir 42 bilhões até 2025 (Pahade *et al.*, 2023). No entanto, o uso frequente dessas formulações pode comprometer a integridade da haste capilar, promover danos estruturais, induzir alterações químicas internas e desencadear reações adversas cutâneas, como irritações, DAC e até aumentar o risco de carcinogênese. Nesse contexto, estudos recentes têm buscado associar a composição química desses produtos aos riscos dermatológicos, propondo o uso de agentes biocompatíveis para minimizar os efeitos nocivos (Ali *et al.*, 2022).

A DAC relacionada ao uso de cosméticos capilares representa uma reação imunológica agressiva frequentemente desencadeada por compostos sensibilizantes presentes nas tinturas. Aminas aromáticas e derivados para-amino, como a parafenilenodiamina (PPD), destacam-se entre os principais agentes envolvidos, constituindo um desafio não apenas clínico, mas também econômico, devido ao impacto sobre os sistemas de saúde (Palaniappan; Karthikeyan; Anusuya, 2022). Tintas permanentes, em particular, apresentam maior potencial de penetração na haste capilar e, conseqüentemente, maior risco de desencadear reações adversas. Sua

formulação envolve precursores (o- e p-aminas aromáticas substituídas), agentes de acoplamento (m-fenilenodiaminas, resorcinol e naftol) e agentes oxidantes, predominantemente o peróxido de hidrogênio em meio alcalino com amônia (Bacarewicz-Szczerbicka *et al.*, 2021).

Em avaliações diagnósticas de cabeleireiros e consumidores com DAC, são utilizadas séries de testes contendo intermediários tóxicos como PPD e p-toluenodiamina (PTD), além de conservantes frequentemente presentes em cosméticos aquosos. Embora a PPD seja reconhecida como o principal sensibilizante, outros compostos contribuem para a sensibilização, ainda que com menor frequência (Uter *et al.*, 2023). Essa exposição acomete principalmente clientes de salões de beleza, profissionais da área e indivíduos que realizam a aplicação domiciliar. Clinicamente, observa-se angioedema e eritema no couro cabeludo e pescoço entre os clientes, enquanto cabeleireiros apresentam lesões predominantemente em mãos e antebraços (Gargano *et al.*, 2022).

O manejo da DAC baseia-se na identificação e eliminação do contato com o agente desencadeante. Caso o alérgeno não seja identificado ou removido, a dermatite pode cronicar, resultando em incapacidade funcional e deterioração da qualidade de vida (He *et al.*, 2023). O tratamento inclui medidas de proteção da barreira cutânea, manutenção do pH fisiológico da pele (~5,5) e uso de corticosteroides tópicos como primeira linha terapêutica (Li; Li, 2021). Adicionalmente, estratégias educativas são essenciais para orientar os pacientes quanto aos fatores desencadeantes e promover mudanças comportamentais que minimizem a resposta inflamatória (Thyssen *et al.*, 2022).

Considerando a ampla gama de efeitos adversos associados às tinturas capilares, torna-se imperativo investir na busca por alternativas mais seguras e na condução de estudos que investiguem sistematicamente os compostos presentes nessas formulações. A crescente demanda por produtos cosméticos capilares e a introdução constante de novos ingredientes reforçam a importância de pesquisas que esclareçam os riscos dermatológicos decorrentes dessa exposição. Assim, este estudo tem como objetivo central identificar os riscos associados ao uso de tinturas capilares no desenvolvimento de DAC e destacar os principais agentes sensibilizantes presentes nessas formulações.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa, elaborada conforme os princípios metodológicos descritos por Gil (2022). O estudo foi fundamentado em levantamento sistemático de artigos científicos originais, obtidos por meio de consultas em bases de dados eletrônicas, com foco na temática proposta.

A busca foi realizada nas bases PubMed e Science Direct, considerando os critérios de inclusão previamente definidos: artigos publicados entre 2019 e 2023, disponíveis na íntegra, redigidos em inglês ou português, de acesso gratuito e

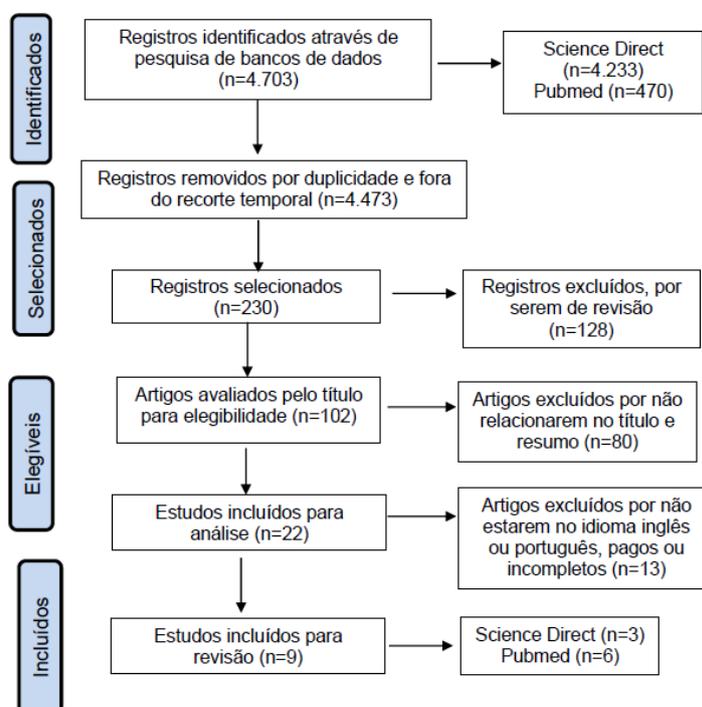
diretamente relacionados ao tema investigado. Foram empregados descritores controlados em ambos os idiomas – *dermatite de contato/contact dermatitis* e *tinturas para cabelo/hair dyes* – combinados por operadores booleanos (“AND”, “OR”), além de filtros específicos de cada base.

O processo de seleção seguiu rigorosamente os critérios estabelecidos, com a exclusão de artigos duplicados, publicações não pertinentes à temática, estudos sem texto completo disponível, relatos de caso, artigos originais fora do escopo e trabalhos que não atenderam aos requisitos de elegibilidade. Para a organização e análise dos dados, foram observados aspectos como ano de publicação, título, objetivos, metodologia empregada e principais resultados. A etapa analítica envolveu leitura crítica e interpretação detalhada dos estudos selecionados, possibilitando a síntese qualitativa dos achados. Posteriormente, os dados foram sistematizados e apresentados em formato tabular, visando à melhor visualização e compreensão dos resultados.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 1 apresentada ilustra o fluxograma de seleção de estudos conforme os critérios PRISMA. Inicialmente, foram identificados 4.703 registros nas bases Science Direct (n=4.233) e PubMed (n=470). Após a remoção de duplicatas e exclusões por desajuste ao recorte temporal (n=4.473), restaram 230 registros selecionados.

**Figura 1** – Fluxograma do processo de seleção para a amostra de acordo com os critérios de exclusão e inclusão.



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

Na etapa seguinte, 128 artigos foram excluídos por se tratarem de revisões. Dos 102 registros avaliados quanto à elegibilidade pelo título, 80 foram descartados por não

apresentarem relação com a temática. Assim, 22 estudos foram submetidos à análise detalhada, dos quais 13 foram excluídos por não atenderem aos critérios de idioma, acesso ou integridade. Por fim, foram incluídos 9 estudos para a revisão sistemática, sendo 3 da Science Direct e 6 da PubMed, demonstrando uma seleção criteriosa e alinhada aos objetivos propostos, o que reforça a validade e confiabilidade da síntese final.

Durante a revisão de literatura, foi possível identificar informações relevantes acerca da Dermatite Alérgica de Contato (DAC) induzida por colorações capilares, conforme apresentado no Quadro 1. Evidenciou-se a presença de diversos agentes sensibilizantes nesses produtos, com destaque para os corantes p-fenilenodiamina (PPD) e p-toluenodiamina (PTD), além de conservantes amplamente utilizados, como os parabenos e a combinação metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (conhecida comercialmente como *Kathon CG*) (Uter *et al.*, 2023).

A revisão enfatiza a necessidade de estratégias eficazes para controle e identificação das fontes de sensibilização cutânea. O teste de contato (patch test) destaca-se como método diagnóstico padrão para detecção de agentes alérgenos e prevenção de reexposições. Adicionalmente, metodologias *in vitro* e análises em tecidos humanos têm sido propostas como abordagens complementares para avaliar a segurança dermatológica desses produtos (Johansen *et al.*, 2022).

No estudo conduzido por Boonchai *et al.* (2019), baseado em prontuários clínicos e testes de contato realizados em 2.842 pacientes com diagnóstico de DAC em uma clínica na Tailândia (2009–2018), aproximadamente 7% dos indivíduos apresentaram reações positivas a componentes de tinturas capilares. Os principais agentes identificados foram p-aminofenol, seguido de tolueno-2,5-diamina e 2-nitro-p-fenilenodiamina (2-NPPD). Além disso, um teste específico com PPD aplicado a todos os participantes resultou em 6,4% de positividade, corroborando sua relevância como principal agente sensibilizante.

Os compostos tolueno-2,5-diamina e sulfato de tolueno-2,5-diamina (PTD) são amplamente utilizados como intermediários primários em formulações de tinturas permanentes, visando a obtenção de tons castanhos e loiros. Embora o PTD seja frequentemente escolhido como alternativa menos sensibilizante ao PPD, estudos recentes relatam aumento de casos de DAC e reações cruzadas envolvendo ambos os agentes, especialmente entre cabeleireiros e indivíduos previamente sensibilizados (Piapan *et al.*, 2020; Gregoriu *et al.*, 2020).

A reação clínica à PPD apresenta variabilidade significativa, mas está majoritariamente associada à DAC. Trata-se de um precursor incolor que requer oxidação para formar complexos pigmentares durante o processo de coloração. Durante esse mecanismo, subprodutos oxidados podem interagir com proteínas cutâneas, formando complexos hapteno-proteína, que desencadeiam respostas imunológicas características de hipersensibilidade tardia (Bacarewicz-Szczerbicka *et al.*, 2021).

**Quadro 1** - Distribuição dos artigos selecionados, organizados por ordem alfabética.

<b>AUTOR/ANO</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>RESULTADO</b>
Boonchai <i>et al.</i> , 2019	Análise retrospectiva	Estudar a incidência de reações de teste de contato a alérgenos em cosméticos capilares e identificar os fatores associados à alergia a cosméticos na Tailândia.	2.842 pacientes foram submetidos ao teste de contato. Os conservantes apresentaram a maior taxa de reações positivas nas tinturas de cabelo.
Gregoriou <i>et al.</i> , 2020	Análise retrospectiva	Identificar a frequência de alérgenos associadas à DAC ocupacional e não ocupacional em tinturas capilares durante os últimos 10 anos na Grécia	De 501 pacientes com suspeita de DAC a tinturas capilares, 362 tiveram ao menos uma reação positiva a substâncias alérgenas de tintura capilar (62,4% eram clientes 37,6% eram cabeleireiros). A p-fenilenodiamina (PPD) foi o alérgeno mais comum (52,2%), seguido de tolueno-2,5-diamina (38,67%), p-aminofenol, m-aminofenol, persulfato de amônio e hidroquinona.
Hafner; Rodrigues; Lazzarini, 2020	Estudo retrospectivo	Avaliar características, painel clínico e alérgenos responsáveis pelo desenvolvimento da dermatite.	De 1.405 prontuários, 403 tiveram DAC confirmada. Os sensibilizantes foram parafenilenodiamina (PPD) e Kathon CG.
Ojo; Gowda; Nedorost, 2019	Análise retrospectiva	Determinar a prevalência de sintomas no couro cabeludo em pacientes que buscaram uma avaliação para DAC e determinar os alérgenos com maior probabilidade de estarem associados à essa condição.	Dos alérgenos presentes em tinturas de cabelo, apenas o PPD resultou em testes positivos, cerca de 15% dos pacientes.
Quintana <i>et al.</i> , 2022	Estudo retrospectivo	Revisar os resultados dos testes de contato que mostraram sensibilização a	Foram investigados 1568 pacientes. Os principais alérgenos que acarretaram reações positivas foram metilisotiazolinona (11,9%), p-enilenodiamina (7,5%).

		alérgenos na série padrão espanhola nas Ilhas Canárias.	
Sukakul <i>et al.</i> , 2019	Estudo retrospectivo	Verificar a prevalência e predisposição das reações positivas a alérgenos na série padrão da Tailândia	As reações ao n-isopropil-N-fenil-4-fenilenodiamina e MCI/MI (metilcloroisotiazolinona/ metilisotiazolinona), presentes nas tinturas capilares, apresentaram um declínio nas reações.
Uter <i>et al.</i> , 2023	Análise descritiva	Comparar a frequência de sensibilização a ingredientes cosméticos capilares entre pacientes do sexo feminino (com suspeita de DAC) submetidas ao teste de contato (consumidoras e cabeleireiras).	Entre os 920 cabeleireiros e 2321 consumidores, a sensibilização às substâncias p-fenilenodiamina e tolueno-2,5-diamina foram as mais comuns.
Warshaw <i>et al.</i> , 2021	Análise transversal retrospectiva	Buscar características e os resultados dos testes de contato em pacientes com sensibilização do couro cabeludo.	Dos 48.753 pacientes testados, 4,8% (2.331), tiveram o couro cabeludo afetado por alguma substância cosmética. 38,6% tiveram diagnóstico de DAC e apresentaram reações a p-fenilenodiamina e metilisotiazolinona presente em colorações capilares.
Warshaw <i>et al.</i> , 2023	Análise retrospectiva	Examinar a epidemiologia das reações alérgicas de contato ao PPD.	Dos 54.917 pacientes testados para PPD e, 3.095 tiveram ao menos uma reação alérgica ao teste de contato. Os locais mais lesionados na pele foram face e mãos. Mais da metade (55,3%) das reações ao PPD foram ++ (reação moderada=eritema, edema e vesículas) ou +++ (reação forte= eritema, edema, vesículas e pápulas) na leitura final.

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

Boonchai *et al.* (2019) observaram que, entre 153 indivíduos com Dermatite Alérgica de Contato (DAC) associada a cosméticos capilares, a maioria apresentou reações à p-fenilenodiamina (PPD) (34%), seguida por taxas menores de positividade para acopladores de cor e agentes oxidantes, incluindo hidroquinona, persulfato de amônio, resorcinol e peróxido de hidrogênio. O estudo também destacou que pacientes mais velhos apresentaram maior prevalência de reações positivas, corroborando os achados de Warshaw *et al.* (2021), que identificaram maior risco de DAC em indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos, possivelmente relacionado à maior frequência de tingimento capilar para cobertura de fios grisalhos. Entre os 23 cabeleireiros incluídos (0,8%), todos apresentaram uma ou mais reações a alérgenos presentes nas tinturas, com predomínio de lesões nas mãos (47,7%), seguidas por lesões disseminadas (16,4%), face (15,4%) e região de cabeça e pescoço (13,9%).

Embora os acopladores e agentes oxidantes também tenham sido classificados como sensibilizantes potentes, a elevada taxa de positividade para PPD (34%) destacou-se, especialmente pela sua conhecida capacidade de reação cruzada com outros alérgenos presentes em tinturas capilares (Warshaw *et al.*, 2021). Em contrapartida, a 2-nitro-p-fenilenodiamina (2-NPPD), banida das formulações em 2012, apresentou queda significativa na prevalência de sensibilização, conforme evidenciado por Sukakul *et al.* (2019), que, ao analisarem 2.803 pacientes testados entre 2006 e 2018, verificaram reduções nas taxas de reatividade à 2-NPPD e a outros conservantes, como parabenos e a mistura metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI – Kathon CG), atribuídas à sua substituição ou diminuição nas concentrações.

Apesar dos parabenos serem considerados conservantes seguros e economicamente viáveis desde 1924, persistem controvérsias sobre seu potencial alérgico. Estudos indicam que suas reações alérgicas, geralmente fracas, ocorrem com maior frequência em indivíduos previamente sensibilizados a aminas aromáticas, sugerindo um caráter secundário dessas respostas (Hafner; Rodrigues; Lazzarini, 2020; Bacarewicz-Szczerbicka *et al.*, 2021). Warshaw *et al.* (2021) ainda reportaram que 38,6% dos indivíduos avaliados foram diagnosticados com DAC, sendo que 4,8% dos 48.753 participantes apresentaram sensibilização do couro cabeludo, predominantemente associada ao uso de PPD.

Em análise subsequente, Warshaw *et al.* (2023) avaliaram dados de 54.917 pacientes ao longo de 24 anos (1994–2018) e confirmaram que cabeleireiros apresentaram maior frequência de reações (72,7%), principalmente nas mãos (21,9%) e face (25,5%), devido à exposição ocupacional contínua. A reatividade à PPD foi novamente predominante, afetando 5,6% dos pacientes, com maior prevalência em mulheres (75%) e em indivíduos acima de 40 anos (75,3%).

De forma complementar, Uter *et al.* (2023), ao investigarem dados de pacientes na Alemanha, Suíça e Áustria (2013–2020), relataram diferenças entre grupos ocupacionais e consumidores: cabeleireiros, mais jovens, apresentaram envolvimento predominante das mãos, enquanto consumidores exibiram maior acometimento de face, cabeça e pescoço. Os principais sensibilizantes identificados foram tolueno-2,5-

diamina e PPD, além de frequências variáveis de sensibilização para compostos secundários, como 2-metilresorcinol (0,5%), m-aminofenol (7,8%) e 4-amino-2-hidroxitolueno (11,4%).

No Brasil, Hafner, Rodrigues e Lazzarini (2020) analisaram 1.405 prontuários entre 2004 e 2017, confirmando DAC em 16,5% dos casos, com prevalência de sensibilização para PPD (26,3%), Kathon CG (20,7%), parabenos (3,4%) e hidroquinona (2,1%). As regiões mais afetadas foram o rosto (25,8%), membros superiores (9,9%) e mãos (7,9%), com predominância do sexo feminino e idade média de 44,4 anos, reforçando a associação entre maior exposição a cosméticos e risco de DAC (Murphy; Atwater; Muller, 2023).

Em Quintana *et al.* (2022), entre 1.568 pacientes avaliados nas Ilhas Canárias (2005–2018), a PPD foi responsável por 7,5% das reações positivas, principalmente em cabeleireiros e consumidoras acima de 40 anos, acometendo face e mãos. De forma similar, Ojo, Gowda e Nedorost (2019) reportaram que, entre 2.373 pacientes avaliados nos Estados Unidos (2003–2018), 15% apresentaram sensibilização à PPD, com manifestações predominantes no couro cabeludo (7,7%), mãos (38,7%), face e regiões periorbitais (5,7%).

Na investigação conduzida por Gregoriou *et al.* (2020), realizada na Grécia entre 2010 e 2019, foram avaliados 6.765 pacientes submetidos ao teste de contato, dos quais 501 apresentavam suspeita de Dermatite Alérgica de Contato (DAC) associada ao uso de tinturas capilares. Entre esses, 362 indivíduos apresentaram pelo menos uma reação positiva aos alérgenos testados, sendo 226 consumidores e 136 cabeleireiros, com idades médias de 43 e 30 anos, respectivamente.

O diagnóstico de DAC foi confirmado em 96,4% dos casos, com angioedema identificado em 10,8%, representando uma das formas clínicas mais graves. Nos consumidores, os locais mais acometidos foram couro cabeludo (85%), face (22,6%) e mãos (8%), enquanto nos cabeleireiros predominaram lesões nas mãos (90%), seguidas por acometimento da face (8,8%) e couro cabeludo (5,9%).

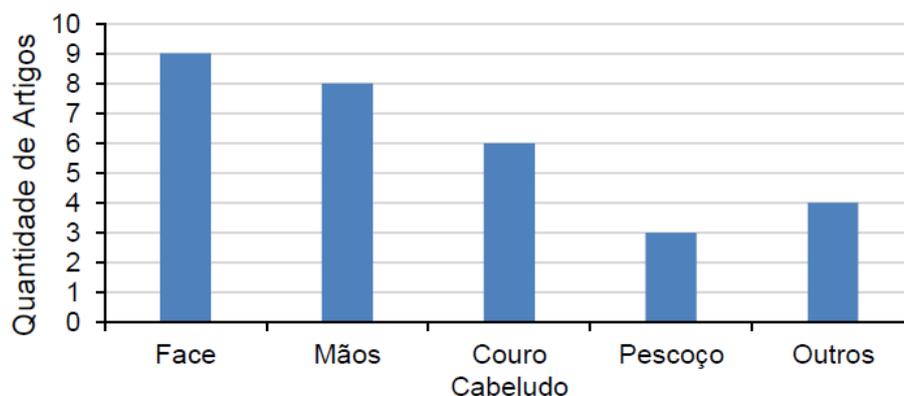
Os testes de contato revelaram que a p-fenilenodiamina (PPD) 1% foi o principal agente sensibilizante, responsável por 52,5% das reações positivas, seguida por tolueno-2,5-diamina (PTD) (38,67%), além de menores frequências para p-aminofenol (1%), m-aminofenol (1%), persulfato de amônio (2,5%) e hidroquinona (1%).

Com base nesses dados e nos achados de outros estudos incluídos nesta revisão, foi possível consolidar a distribuição anatômica das lesões de DAC induzida por tinturas capilares, destacando os principais locais acometidos conforme ilustrado na Figura 2, o que reforça a relação entre o padrão de exposição ocupacional ou não ocupacional e a topografia das manifestações clínicas.

A prevalência de Dermatite Alérgica de Contato (DAC) foi particularmente elevada entre cabeleireiros e consumidores com idade superior a 40 anos, evidenciando-se um padrão anatômico predominante de acometimento das mãos, couro cabeludo, face e região cervical. Ademais, observou-se que o público feminino permanece como o grupo mais suscetível, fato que pode ser atribuído à maior frequência de uso de produtos cosméticos. Contudo, destaca-se o crescimento

progressivo de casos entre homens, sugerindo uma ampliação do risco em decorrência da popularização de produtos capilares nesse grupo populacional.

**Figura 2** - Distribuição dos locais afetados apresentados nos artigos.



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

#### 4 CONCLUSÃO

Os achados desta pesquisa confirmam a associação entre os insumos utilizados em colorações capilares e o desenvolvimento da Dermatite Alérgica de Contato (DAC), destacando a parafenilenodiamina (PPD) como o principal agente sensibilizador devido à sua ampla utilização e elevado potencial de causar reações adversas. Esses resultados reforçam a necessidade de desenvolver alternativas mais seguras e ampliar a conscientização de profissionais e consumidores quanto aos riscos do uso contínuo desses produtos, sobretudo considerando o impacto clínico e socioeconômico da DAC.

Adicionalmente, evidencia-se a importância do uso sistemático do teste de contato para identificação precoce de alérgenos, aliado a estratégias preventivas como substituição de compostos altamente sensibilizantes, redução de concentrações alergênicas e uso de métodos *in vitro* para avaliação de segurança. Ressalta-se, ainda, o papel central do farmacêutico na orientação, prevenção de reexposições e monitoramento terapêutico. Esses dados oferecem subsídios para a formulação de políticas regulatórias mais rigorosas e para a reformulação de produtos cosméticos, equilibrando eficácia estética e segurança dermatológica, além de contribuir para a redução da incidência de DAC e melhora da qualidade de vida dos indivíduos sensibilizados.

#### REFERÊNCIAS

ALI, A. *et al.* Risk of carcinogenicity associated with synthetic hair dyeing formulations: a biochemical view on action mechanisms, genetic variation and prevention. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, [S.l.], 17 maio 2022.

BACAREWICZ-SZCZERBICKA, J. *et al.* Paraphenylenediamine and related chemicals as allergens responsible for allergic contact dermatitis. **Archives of Medical Science: MAS**, v. 17, n. 3, p. 714–723, 2021.

PAHADE, P. *et al.* Micellar enhanced chromatographic separation of selected hazardous chemical present in hair dye and their detection in formulations and swab, including assessment of damage caused to cuticle of hair shaft. **Journal of Chromatography A**, v. 1705, p. 464206, 30 ago. 2023.

PALANIAPPAN, V.; KARTHIKEYAN, K.; ANUSUYA, S. Dermatological adverse effects of hair dye use: a narrative review. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 0, p. 1–17, 27 jul. 2023.

PIAPAN, L. *et al.* Characteristics and incidence of contact dermatitis among hairdressers in north-eastern Italy. **Contact Dermatitis**, v. 83, n. 6, p. 458–465, 10 set. 2020.

QUINTANA, B. R. *et al.* Contact dermatitis to allergens in the Spanish standard series: patch test findings in the south of Gran Canaria. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 113, n. 6, p. T555–T562, 10 maio 2022.

SUKAKUL, T. *et al.* Changing trends of contact allergens in Thailand: a 12-year retrospective study. **Contact Dermatitis**, v. 81, n. 2, p. 124–129, 21 maio 2019.

THYSSEN, J. P. *et al.* Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. **Contact Dermatitis**, v. 86, n. 5, p. 357–378, 3 mar. 2022.

TRAMONTANA, M. *et al.* Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. **Frontiers in Medicine**, v. 10, 22 maio 2023.

UTER, W. *et al.* Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and female consumers: an update based on IVDK data 2013–2020. **Contact Dermatitis**, 14 jun. 2023.

UTER, W. *et al.* Diagnostics and prevention of occupational allergy in hairdressers. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 23, n. 5, p. 267–275, 1 maio 2023.

WARSHAW, E. M. *et al.* Patch testing to paraphenylenediamine: the North American Contact Dermatitis Group experience (1994–2018). **Dermatitis**, v. 34, n. 6, p. 536–546, 31 jul. 2023.

WARSHAW, E. M. *et al.* Scalp involvement in patients referred for patch testing: retrospective cross-sectional analysis of North American Contact Dermatitis Group data,

1996 to 2016. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 4, p. 977–988, abr. 2021.

BOONCHAI, W. *et al.* Contact allergy to hair cosmetic allergens in Thailand. **Contact Dermatitis**, 21 ago. 2019.

BRITES, G. S. *et al.* Allergic contact dermatitis: from pathophysiology to development of new preventive strategies. **Pharmacological Research**, v. 162, p. 105282, dez. 2020.

GARGANO, E. M. *et al.* The 2-methoxymethyl modification of p-phenylenediamine reduces the sensitization risk for hairdressers to hair dyes: an occupational hand exposure-based risk assessment. **Dermatitis**, v. 33, n. 4, p. 293–301, 29 jun. 2022.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 7. ed. Barueri: Atlas, 2022.

GREGORIOU, S. *et al.* Occupational and non-occupational allergic contact dermatitis to hair dyes in Greece: a 10-year retrospective study. **Contact Dermatitis**, v. 83, n. 4, p. 277–285, 8 jun. 2020.

HAFNER, M. de F. S.; RODRIGUES, A. C.; LAZZARINI, R. Allergic contact dermatitis to cosmetics: retrospective analysis of a population subjected to patch tests between 2004 and 2017. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, n. 6, p. 696–701, 1 nov. 2020.

HE, Y. *et al.* Mechanisms of impairment in hair and scalp induced by hair dyeing and perming and potential interventions. **Frontiers**, v. 10, 18 maio 2023.

JOHANSEN, J. D. *et al.* Novel insights into contact dermatitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 149, n. 4, p. 1162–1171, 1 abr. 2022.

LI, Y.; LI, L. Contact dermatitis: classifications and management. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 61, n. 3, p. 245–281, 15 jul. 2021.

MURPHY, P. B.; ATWATER, A. R.; MUELLER, M. **Allergic contact dermatitis**. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>. Acesso em: 27 jul. 2024.

OJO, E. O.; GOWDA, A.; NEDOROST, S. Scalp dermatitis in patients sensitized to components of hair products. **Dermatitis**, v. 30, n. 4, p. 264–267, 1 jul. 2019.

**VANTAGENS E DESVANTAGENS NO USO NANOTECNOLOGIA NO COMBATE AO CÂNCER:  
REVISÃO DE LITERATURA**

Juciana Moreira Batista da Silva<sup>1</sup>, Antonia Amanda Cardoso de Almeida<sup>2</sup>, Flávia de Araújo Berenguer de Santana<sup>1</sup> & Iluska Martins Pinheiro<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul; <sup>2</sup>Universidade Estadual do Maranhão

**RESUMO**

Os avanços tecnológicos em diferentes áreas do conhecimento humano têm impulsionado significativamente o desenvolvimento de abordagens terapêuticas na medicina, especialmente em escala molecular e nanométrica. Tais progressos têm conferido elevada sensibilidade aos métodos de diagnóstico e às estratégias terapêuticas aplicadas ao câncer. O presente estudo teve como objetivo principal analisar as vantagens e limitações do uso da nanotecnologia no tratamento oncológico. Trata-se de uma revisão bibliográfica, com abordagem sistemática e descritiva, que contemplou artigos publicados entre 2019 e 2024. A busca foi conduzida em bases de dados eletrônicas, incluindo a National Library of Medicine e a Scientific Electronic Library Online. Os resultados evidenciam que, embora a nanotecnologia proporcione avanços expressivos na eficácia do diagnóstico e das terapias antineoplásicas, ainda persiste um conjunto relevante de limitações, particularmente relacionadas à logística de produção, escalabilidade industrial e efetividade clínica dos nanofármacos. Tais desafios podem comprometer ou retardar a adoção plena dessas tecnologias na prática clínica. Nesse contexto, torna-se imprescindível a realização de estudos adicionais voltados à superação dessas barreiras, com vistas a otimizar a aplicabilidade da nanotecnologia e ampliar seu impacto positivo no campo da oncologia e das ciências farmacêuticas.

**Palavras-chave:** Nanotecnologia. Câncer. Tecnologia farmacêutica.

**1. INTRODUÇÃO**

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2022), o termo *câncer* abrange um conjunto heterogêneo de mais de 100 tipos distintos de neoplasias malignas, caracterizadas pelo crescimento celular desordenado e pela capacidade de invadir tecidos adjacentes e órgãos distantes. Esse processo proliferativo, altamente agressivo e instável, pode culminar na formação de tumores sólidos ou disseminação sistêmica por meio da metástase, que representa um dos principais desafios clínicos no manejo oncológico.

No Brasil, estima-se a ocorrência anual de até 704 mil novos casos de câncer no triênio 2023–2025, com aproximadamente 70% das incidências concentradas nas regiões Sul e Sudeste. Dentre os tipos mais prevalentes nessas localidades, destacam-se o câncer de mama, o câncer de próstata e o câncer colorretal (INCA, 2022).

---

\*Autor correspondente: [iluskasmartins@uol.com.br](mailto:iluskasmartins@uol.com.br)

O tratamento oncológico permanece desafiador, apesar dos avanços significativos obtidos nas últimas décadas. As abordagens terapêuticas convencionais incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e, em casos específicos, terapias farmacológicas direcionadas. Entretanto, tais modalidades apresentam limitações importantes, como resistência tumoral aos fármacos, toxicidade sistêmica e efeitos adversos significativos, os quais impactam negativamente a qualidade de vida dos pacientes e estão diretamente relacionados ao estágio da doença (Costa, 2017).

Nesse contexto, a nanotecnologia tem emergido como uma estratégia inovadora e promissora na oncologia, oferecendo aplicações em diagnóstico e terapêutica. Tecnologias em escala nanométrica vêm sendo utilizadas em ressonância magnética nuclear aprimorada, vetorização de fármacos e hipertermia magnética, com o potencial de aumentar a eficácia terapêutica e minimizar efeitos adversos, favorecendo a melhora da qualidade de vida dos pacientes (Gonçalves, 2021). A nanotecnologia tem se destacado na indústria farmacêutica por viabilizar nanofármacos com maior biodisponibilidade, seletividade e eficácia terapêutica, além de minimizar efeitos adversos das terapias convencionais (Guedes; De Lima; Dantas, 2024). Trata-se de um campo interdisciplinar promissor, com potencial transformador no diagnóstico e tratamento de doenças, como o câncer (Roblero-Bartolón; Ramón-Gallegos, 2015).

Apesar de suas vantagens, o uso da nanotecnologia requer cautela e rigor científico. Estudos apontam que a manipulação inadequada dessas estruturas pode gerar riscos toxicológicos, como o acúmulo de nanopartículas em órgãos-alvo e tecidos adjacentes, com potencial de provocar danos celulares e inflamação local. Além disso, a dificuldade em medir com precisão o diâmetro das nanoestruturas representa um desafio para a avaliação de segurança e controle de riscos, inclusive no que se refere à possibilidade de penetração dessas partículas na cadeia alimentar (Da Silva *et al.*, 2016).

No Brasil, a consolidação da nanotecnologia em oncologia enfrenta desafios como a necessidade de investimentos em pesquisa, regulamentações específicas, infraestrutura apropriada, qualificação técnica e monitoramento de efeitos adversos (Guedes; De Lima; Dantas, 2024). Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar criticamente as vantagens e desvantagens do uso da nanotecnologia no tratamento do câncer, destacando seus benefícios clínicos e as limitações a serem superadas para sua efetiva aplicação médica.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica com abordagem sistemática e descritiva, cujo foco consistiu em analisar as vantagens e desvantagens da aplicação da nanotecnologia no tratamento do câncer. A busca foi conduzida mediante a seleção criteriosa de artigos científicos disponíveis nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os seguintes descritores, em português e inglês: “Nanotecnologia”, “Nanotechnology”, “Tecnologia

*Farmacêutica*”, “*Pharmaceutical Technology*”, “*Câncer*” e “*Cancer*”. Foram priorizados estudos publicados no período de 2019 a 2024 e de acesso aberto.

Os critérios de inclusão compreenderam a análise de títulos, resumos, referências e ano de publicação, assegurando a pertinência dos artigos ao escopo temático proposto. Em contrapartida, foram excluídos estudos duplicados entre as bases consultadas, publicações anteriores ao recorte temporal definido e trabalhos que não apresentassem relação direta com o objeto de investigação. Essa estratégia permitiu a seleção de artigos alinhados ao objetivo central do estudo e assegurou a robustez e atualidade da síntese bibliográfica realizada.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a execução da estratégia de busca, foram identificados 1.766 registros na base de dados PubMed, relacionados aos descritores *Nanotecnologia*, *Tecnologia Farmacêutica* e *Câncer*. Posteriormente, foi conduzido um processo de triagem, no qual foram removidos estudos duplicados e publicações não diretamente pertinentes ao escopo temático. Ao final dessa etapa, 14 artigos foram selecionados para compor a revisão. Por outro lado, na base de dados SciELO, foram inicialmente recuperados apenas 3 artigos, os quais, após a aplicação dos critérios de elegibilidade previamente definidos, não foram incluídos na análise final. A síntese dos estudos selecionados, contemplando suas principais características metodológicas e resultados, é apresentada no Quadro 1.

O câncer integra um grupo de doenças heterogêneas caracterizadas principalmente pelo crescimento celular descontrolado e pela disseminação de células anormais, com potencial de comprometimento sistêmico e risco elevado de mortalidade. O cenário atual da oncologia tem sido transformado pelo advento de tecnologias avançadas que possibilitaram o desenvolvimento da nanomedicina, área que desempenha papel central na criação de nanofármacos, nanodispositivos, sistemas de liberação controlada de fármacos e nanocarreadores (Gurunathan *et al.*, 2018).

A associação entre imunoterapia e nanomedicamentos representa uma abordagem promissora para potencializar o ciclo imunológico antitumoral, por meio do aumento da liberação, processamento e apresentação de antígenos, além da indução da apoptose mediada por células do sistema imune (Qingxue *et al.*, 2020).

Entretanto, os tratamentos convencionais contra o câncer ainda apresentam limitações significativas, incluindo resistência tumoral a múltiplas drogas, estreita janela terapêutica, toxicidade sistêmica e efeitos adversos graves decorrentes de agentes quimioterápicos, os quais comprometem a eficácia e a tolerabilidade clínica (Gurunathan *et al.*, 2018). Embora a introdução de nanomedicamentos tenha representado um marco revolucionário no manejo oncológico, é imprescindível reconhecer que, apesar de suas vantagens, essa abordagem também apresenta desafios e limitações, que serão discutidos a seguir.

**Quadro 1** – Vantagens e desvantagens do uso da nanotecnologia no tratamento do câncer.

AUTOR / ANO	TÍTULO DO ARTIGO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Shi; Lammers, 2019	Combinando Nanomedicina e Imunoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indução do CDI para potencializar o ciclo de imunidade ao câncer;</li> <li>▪ Melhora a imunidade antitumoral, diminuindo a toxicidade sistêmica (linfócitos), o que também ajuda a potencializar os resultados da imunoterapia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Falta de ferramentas e tecnologias para estratificação de pacientes.</li> </ul>
Lin <i>et al.</i> , 2020	Imunoterapia contra o câncer mediada por nanotecnologia de RNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fornece um sistema versátil e direcionado para a entrega segura das moléculas de RNA;</li> <li>▪ Protegem as moléculas de RNA da degradação enzimática e ameaças ao sistema imunológico;</li> <li>▪ Permitem que o acúmulo de RNA ocorra no local do tumor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Citotoxicidade e estimulação imunológica indesejável;</li> <li>▪ As nanopartículas podem ser reconhecidas como uma substância estranha e, portanto, facilmente excretadas pela depuração renal/hepática ou eliminadas pelo sistema imunológico inato;</li> <li>▪ Biocompatibilidade insuficiente e necessidade de biodegradabilidade;</li> <li>▪ Complexidade do projeto arquitetônico e dificuldades na síntese das nanopartículas.</li> </ul>
Salama <i>et al.</i> , 2020	Nanofármacos e Nanonutracêuticos Emergentes no Tratamento do Câncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Permite um diagnóstico mais sensível do câncer;</li> <li>▪ Melhora a eficácia, a solubilidade de medicamentos hidrofóbicos, meias-vidas de compostos e proteínas instáveis;</li> <li>▪ Permite a liberação controlada e direcionada de medicamentos no local do tumor e em seu microambiente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A produção em larga escala de nanoterapêuticos requer equipamentos, tempo e espaço de alta eficiência;</li> <li>▪ Exige um planejamento cuidadoso da fabricação.</li> </ul>
Song <i>et al.</i> , 2021	Entrega de medicamentos baseada em nanocarreadores para terapêutica de melanoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eficácia prolongada, toxicidade reduzida e propriedades de direcionamento do tumor após a modificação;</li> <li>▪ Podem melhorar a eficiência de entrega de medicamentos e o diagnóstico precoce de tumores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nanopartículas e biomateriais com múltiplas cargas úteis tem propriedades complexas e são direcionados ou ativados;</li> <li>▪ A proporção complexa de excipientes inertes complicará a produção em larga escala, levando a problemas de repetibilidade;</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ O uso efetivo desses nanomateriais combinados requer mais biomarcadores para monitorar as respostas.</li> </ul>
Zhang <i>et al.</i> , 2021	Nanoparticulação de pro-fármaco em medicamentos para terapia do câncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Realizam a entrega intracelular por si só, sem o auxílio de excipiente;</li> <li>▪ Alta carga de fármaco, peso de molécula convencido, proporção de fármaco controlável, estabilidade aprimorada e resultado sinérgico;</li> <li>▪ Alta eficiência de carregamento de fármacos, melhor disponibilidade de fármacos e maior acúmulo em células cancerígenas em termos de entrega de fármacos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apenas alguns nano pró-fármacos mostram vantagens de eficácia clínica.</li> </ul>
Kher; Kumar, 2022	A aplicação da nanotecnologia e nanomateriais no diagnóstico e tratamento do câncer: uma revisão	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Uma vantagem significativa do uso de nanopartículas para a detecção de câncer é que elas têm uma grande proporção de área de superfície para volume em comparação com suas contrapartes maiores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ As limitações dessa nova tecnologia incluem despesas de fabricação, extensibilidade, complexidade, segurança sanitária e toxicidade potencial.</li> </ul>
Alshememry <i>et al.</i> , 2022	Avanços recentes da nanotecnologia para tratar o câncer de pâncreas multirresistente: visão geral pré-clínica e clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Minimização de multirresistência e toxicidades relacionadas a medicamentos;</li> <li>▪ Melhora a entrega de medicamentos ao local do tumor, explorando a vasculatura permeável do tumor por meio do efeito passivo ou aprimorado de permeabilidade e retenção.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toxicidade potencial;</li> <li>▪ Escalabilidade difícil;</li> <li>▪ Baixa eficiência de carregamento que podem ser responsáveis por sua baixa taxa de sucesso em ambientes clínicos.</li> </ul>
Tagde <i>et al.</i> , 2022	Estratégias de entrega baseadas em nanomedicina para tratamento e gerenciamento de câncer de mama	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reduz a toxicidade e a quimiorresistência das terapias convencionais;</li> <li>▪ Aumenta a eficiência anticancerígena da droga.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Muitos dos nanocarreadores são relatados como tóxicos para os tecidos, podem desencadear o sistema imunológico e o problema mais grave são as nanoformulações que aumentam a complexidade.</li> </ul>

<p>Rana <i>et al.</i>, 2022</p>	<p>Nanocarreadores para nano- imunoterapia contra o câncer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumentam a atividade e a especificidade, diminuem a toxicidade e sustentam a eficácia antitumoral dos agentes imunológicos, potencializando a atividade imunoestimulante e modulando favoravelmente as propriedades farmacológicas;</li> <li>▪ A alta área de superfície e a relação superfície-volume tornam eficiente o carregamento de superfície e o aprisionamento entre partículas de várias cargas, de pequenas moléculas a grandes proteínas e ácidos nucleicos;</li> <li>▪ Permite um envolvimento efetivo com a membrana celular para promover a absorção celular subsequente, enquanto o tamanho nanométrico relativamente grande bloqueia o transporte de efluxo das células, levando a uma absorção e acúmulo robustos nas células;</li> <li>▪ A formulação de nanopartículas pode melhorar a solubilidade, a estabilidade <i>in vivo</i> e a circulação sistêmica e a biodistribuição de drogas de carga útil no corpo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rápida depuração não específica de nanopartículas pelo sistema reticuloendotelial (RES), que compreende uma população heterogênea de células imunes fagocíticas;</li> <li>▪ Diminui significativamente a biodisponibilidade de nanopartículas nos locais do tumor após administração sistêmica;</li> <li>▪ Causa potencial toxicidade fora do alvo para órgãos RES, como fígado e baço.</li> </ul>
<p>Fraguas-Sanchéz; Lozza; Torres-Suaréz, 2022</p>	<p>Nanomedicina com alvo ativo no câncer de mama: da investigação pré-clínica a clínica</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Os nanomedicamentos (através de uma estratégia de direcionamento passivo ou ativo) tendem a se acumular nos tumores, diminuindo a biodistribuição sistêmica do agente anticancerígeno e, conseqüentemente, seus efeitos adversos relacionados;</li> <li>▪ Permitem a administração de agentes altamente lipofílicos, como o PTX, sem o uso de solventes orgânicos como o etanol ou agentes solubilizantes como o Cremophor-EL, eliminando os efeitos adversos relacionados a esses excipientes e, conseqüentemente, a toxicidade geral da formulação;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Baixa penetração nos tumores;</li> <li>▪ A heterogeneidade do tumor, em termos de nível de angiogênese, fibrose tumoral, grau de transição epitelial-mesenquimal e expressão do receptor, também representa uma desvantagem que pode impedir a atividade anticancerígena clínica dos nanossistemas;</li> <li>▪ Essas características tumorais podem interferir na internalização das nanoformulações direcionadas ativas mediadas por receptores superexpressos na superfície celular.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ O uso de nanossistemas transportando agentes antineoplásicos pode superar os mecanismos de resistência às drogas, especialmente aqueles relacionados às bombas de efluxo, pois os nanocarreadores não são substratos dessas bombas e, conseqüentemente, a droga é retida nas células.</li> </ul>	
Bhatia <i>et al.</i> , 2022	Nanomedicina do câncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Oferece alta seletividade e sensibilidade e a capacidade de realizar medições simultâneas de vários alvos. Os biossensores podem ser melhorados com nanopartículas e nanomateriais para fornecer direcionamento específico;</li> <li>▪ O uso de nanopartículas fornece uma maior relação superfície/volume, o que torna os nanobiossensores altamente sensíveis na detecção de células tumorais circulantes, proteínas, ácidos nucleicos e assim por diante;</li> <li>▪ Melhor solubilidade de drogas hidrofóbicas, circulação prolongada e liberação controlada, entrega direcionada, estabilização de API e proteção contra depuração rápida por células fagocíticas mononucleares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toxicidades pouco claras e interações nano-bio;</li> <li>▪ Reprodutibilidade e transparência;</li> <li>▪ Complexidade (custo) da fabricação de nanopartículas.</li> </ul>
Gharoonpour <i>et al.</i> , 2023	Modulação da autofagia no câncer de mama utilizando nanomateriais e nanopartículas	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Podem melhorar a eficácia dos medicamentos por meio de seu alto poder de permeabilidade;</li> <li>▪ Reduzem sua toxicidade devido as propriedades nanométricas;</li> <li>▪ Levam a um direcionamento mais eficaz de tecidos, células ou organelas;</li> <li>▪ Aumentam as propriedades farmacêuticas de drogas, como estabilidade, solubilidade, meia-vida plasmática e acúmulo de tumor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apresentam alguns efeitos citotóxicos em células cancerígenas;</li> <li>▪ Dificuldades biológicas e tecnológicas na fabricação de nanopartículas;</li> <li>▪ Dificuldades biológicas, incluindo a via de administração (por exemplo, oral, intravenosa ou injetável na pele), barreiras biológicas, a toxicidade das nanopartículas e sua degradação;</li> <li>▪ Desafios tecnológicos, incluindo a síntese em escala de nanopartículas e modelos <i>in vitro</i> ou</li> </ul>

			<i>in vivo</i> experimentais não são suficientes para usar nanopartículas diretamente no estudo clínico devido a poucos dados de suporte.
Yang <i>et al.</i> , 2023	Nanotecnologia aumenta a eficiência do diagnóstico e terapia de tumores	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ As vantagens físicas e químicas distintas dos nanomateriais podem melhorar a sensibilidade e a precisão da detecção para alcançar a detecção de tumores no estágio inicial;</li> <li>▪ Os nanocarreadores podem reduzir o nível de toxicidade de um medicamento e melhorar seu índice terapêutico. Ele permite que o medicamento mantenha os níveis homeostáticos por um longo período de tempo, melhorando assim a eficácia;</li> <li>▪ Permitem detecção e diagnóstico ultrarrápidos, altamente sensíveis e altamente seletivos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grande quantidade de nanossondas residuais no corpo e a possibilidade de morte celular, estresse oxidativo e inflamação, entre outros efeitos colaterais, devido ao tempo de residência muito longo;</li> <li>▪ Apenas algumas dessas nanopartículas receberam aprovação clínica devido a sua toxicidade, imunogenicidade e isolamento do sistema reticuloendotelial.</li> </ul>
Gholami <i>et al.</i> , 2024	Nanotecnologia bacteriana como paradigma na entrega terapêutica direcionada ao câncer e imunoterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Entrega de medicamentos direcionados;</li> <li>▪ Biocompatibilidade e biodegradabilidade;</li> <li>▪ Permeabilidade aprimorada e efeito de retenção;</li> <li>▪ Supera a resistência a múltiplas drogas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preocupações de segurança;</li> <li>▪ Tradução clínica limitada;</li> <li>▪ Imunotoxicidade;</li> <li>▪ Complexidade do projeto.</li> </ul>

**Fonte:** Elaborada pelos autores.

### 3.1 Vantagens do uso da nanotecnologia no tratamento do câncer

A literatura científica apresenta um consenso significativo acerca da eficácia e eficiência dos nanomedicamentos e nanocarreadores no contexto oncológico. Diversos estudos destacam que a nanotecnologia pode melhorar substancialmente a eficácia terapêutica dos fármacos, em virtude de sua elevada permeabilidade e solubilidade (Gharoonpour *et al.*, 2023; Salama *et al.*, 2020). Além disso, proporciona liberação prolongada, redução da toxicidade sistêmica e maior especificidade no direcionamento tumoral, com consequente melhora na farmacodinâmica e farmacocinética (Song *et al.*, 2021).

Outro aspecto relevante diz respeito à eficiência na entrega de fármacos, visto que a nanotecnologia favorece a alta capacidade de carregamento, incremento da biodisponibilidade e aumento da acumulação seletiva de medicamentos em células tumorais, ampliando a eficácia de agentes antineoplásicos (Song *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2021; Tagde *et al.*, 2022).

No diagnóstico, a nanotecnologia tem se destacado pela detecção precoce e altamente sensível de tumores, com o uso de nanobiossensores capazes de identificar células tumorais circulantes e alterações em estágios iniciais da doença, conferindo elevada seletividade e rapidez diagnóstica (Bhatia *et al.*, 2022; Yang *et al.*, 2023; Kher; Kumar, 2022).

O sistema de liberação de medicamentos mediado por nanotecnologia também representa um avanço expressivo, permitindo maior versatilidade, especificidade e segurança na entrega de fármacos diretamente em tecidos, células ou organelas-alvo (Lin *et al.*, 2020; Gholami *et al.*, 2024). Essa abordagem possibilita o controle preciso da liberação de medicamentos tanto no tumor quanto em seu microambiente por meio do efeito de permeabilidade e retenção (EPR) (Salama *et al.*, 2020; Alshememry *et al.*, 2022), além de viabilizar a administração de nanomedicamentos sem a necessidade de excipientes adicionais (Zhang *et al.*, 2021).

A associação entre nanomedicina e imunoterapia também é promissora, potencializando o ciclo imunológico antitumoral e ampliando a eficácia das terapias imuno-oncológicas, além de reduzir os efeitos deletérios sobre o sistema imune (Shi; Lammers, 2019; Rana *et al.*, 2022). Em relação à toxicidade, aproximadamente metade dos estudos revisados apontam para uma redução significativa dos efeitos adversos sistêmicos decorrentes do uso de nanomedicamentos, o que representa um avanço substancial em comparação às terapias convencionais (Shi; Lammers, 2019; Song *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2023).

Outra vantagem relevante refere-se à capacidade da nanotecnologia de superar a resistência a múltiplos fármacos (MDR), um dos principais obstáculos na quimioterapia tradicional. Evidências indicam que os nanomedicamentos podem atenuar mecanismos de multirresistência e quimiorresistência, promovendo melhor resposta clínica (Alshememry *et al.*, 2022; Fraguas-Sánchez; Lozza; Torres-Suaréz, 2022; Gholami *et al.*, 2024).

### 3.2 Desvantagens do uso da nanotecnologia no tratamento do câncer

Apesar das vantagens promissoras, a nanotecnologia aplicada à oncologia apresenta limitações relacionadas a aspectos logísticos, clínicos, biológicos e toxicológicos.

No campo da produção e logística, destacam-se a complexidade no design estrutural das nanopartículas, dificuldades na síntese e na padronização em escala industrial, além da escassez de tecnologias adequadas para a estratificação de pacientes (Shi; Lammers, 2019; Lin *et al.*, 2020). Outros entraves incluem: limitações de infraestrutura, custos elevados de produção, baixa reprodutibilidade e desafios tecnológicos que comprometem a escalabilidade e a consistência clínica dos nanomedicamentos (Salama *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2021; Bhatia *et al.*, 2022; Gharoonpour *et al.*, 2023).

Em termos de citotoxicidade, estudos evidenciam potencial tóxico das nanopartículas em tecidos saudáveis, com acúmulo em órgãos não-alvo e indução de imunotoxicidade, estresse oxidativo e inflamação (Kher; Kumar, 2022; Tagde *et al.*, 2022; Yang *et al.*, 2023). Contudo, há divergências na literatura sobre a magnitude desses efeitos, com alguns autores apontando lacunas no entendimento da toxicidade de longo prazo (Bhatia *et al.*, 2022).

A eficiência de carregamento de fármacos, embora frequentemente apontada como vantagem, é considerada insuficiente por alguns estudos, podendo comprometer os resultados clínicos (Alshememry *et al.*, 2022). Quanto às barreiras fisiológicas e à biocompatibilidade, há relatos de que características anatômicas e fisiológicas do tumor dificultam a penetração eficaz das nanopartículas e limitam sua atividade antitumoral. Além disso, nanopartículas podem ser reconhecidas como corpos estranhos e eliminadas pelo sistema imune inato, reduzindo sua eficácia terapêutica (Lin *et al.*, 2020; Rana *et al.*, 2022; Gharoonpour *et al.*, 2023).

Finalmente, os efeitos colaterais associados aos nanomedicamentos incluem morte celular não seletiva, presença residual de nanossondas, inflamação e toxicidade cumulativa, evidenciando a necessidade de monitoramento rigoroso e desenvolvimento de formulações mais seguras (Yang *et al.*, 2023).

## 4. CONCLUSÃO

Os achados deste estudo evidenciam que a nanotecnologia tem se consolidado como uma área emergente e de elevado potencial na saúde, especialmente por meio de suas aplicações na nanomedicina e na nanofarmacologia. Apesar dos avanços significativos, ainda se faz necessário um aprofundamento nas estratégias e técnicas voltadas ao diagnóstico e tratamento oncológico.

O presente estudo teve como objetivo central analisar as vantagens e desvantagens do uso da nanotecnologia no tratamento do câncer. Observou-se que, embora essa abordagem apresente benefícios expressivos, como maior eficácia terapêutica, redução da toxicidade sistêmica e aprimoramento diagnóstico, persistem

limitações importantes relacionadas à logística de produção, escalabilidade industrial, padronização de processos e aprovação clínica de nanofármacos.

Diante desse contexto, destaca-se a necessidade de intensificar pesquisas direcionadas à superação dos desafios técnicos, regulatórios e clínicos associados à nanotecnologia, de modo a ampliar seu potencial translacional e proporcionar suporte científico robusto para sua incorporação na prática oncológica. Tais esforços poderão viabilizar intervenções mais eficazes e seguras, contribuindo significativamente para o avanço das ciências médicas e farmacêuticas no enfrentamento do câncer.

### REFERÊNCIAS

ALSHMEMRY, A. K. *et al.* Avanços recentes da nanotecnologia para tratar o câncer de pâncreas multirresistente: visão geral pré-clínica e clínica. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 933457, 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.933457.

BHATIA, S. N. *et al.* Nanomedicina do câncer. **Nature Reviews Cancer**, v. 22, n. 10, p. 550–556, 2022. DOI: 10.1038/s41568-022-00496-9.

COSTA, A. M.; SILVA, V. V. Estratégias nanotecnológicas para diagnóstico e tratamento do câncer. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 5, n. 2, p. 1-13, 2017.

FRAGUAS-SANCHÉZ, A. I.; LOZZA, I.; TORRES-SUARÉZ, A. I. Nanomedicina com alvo ativo no câncer de mama: da investigação pré-clínica à clínica. **Cancers (Basel)**, v. 14, n. 5, p. 1198, 2022. DOI: 10.3390/cancers14051198.

GHAROONPOUR, A. *et al.* Modulação da autofagia no câncer de mama utilizando nanomateriais e nanopartículas. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1150492, 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1150492.

GHOLAMI, A. *et al.* Nanotecnologia bacteriana como paradigma na entrega terapêutica direcionada ao câncer e imunoterapia. **Microsystems & Nanoengineering**, v. 10, p. 113, 2024. DOI: 10.1038/s41378-024-00743-z.

GONÇALVES, L. F. Efetividade da nanotecnologia para medicamentos em pacientes com câncer: revisão integrativa da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 3, p. e-221280, 2021.

GUEDES, C. P.; LIMA, M. E. M.; DANTAS, L. A. **Os desafios da nanotecnologia em medicamentos. Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento**, 2024. Disponível em: <file:///C:/Users/Jucilene/Downloads/os-desafios-da-nanotecnologia-em-medicamentos.pdf>. Acesso em: 11 fev. 2024.

GURUNATHAN, S. *et al.* Terapia combinada mediada por nanopartículas: abordagem dois em um para o câncer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, p. 3264, 2018. DOI: 10.3390/ijms19103264.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Câncer**: o que é câncer? Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>. Acesso em: 11 fev. 2024.

KHER, C.; KUMAR, S. A aplicação da nanotecnologia e nanomateriais no diagnóstico e tratamento do câncer: uma revisão. **Cureus**, v. 14, n. 9, p. e29059, 2022. DOI: 10.7759/cureus.29059.

LIN, Y-X. *et al.* Imunoterapia contra o câncer mediada por nanotecnologia de RNA. **Theranostics**, v. 10, n. 1, p. 281–299, 2020. DOI: 10.7150/thno.35568.

RANA, I. *et al.* Nanocarreadores para nano-imunoterapia contra o câncer. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 13, n. 7, p. 1936–1954, 2023. DOI: 10.1007/s13346-022-01241-3.

SALAMA, L. *et al.* Nanofármacos e nanonutracêuticos emergentes no tratamento do câncer. **Biomedicines**, v. 8, n. 9, p. 347, 2020.

SHI, Y.; LAMMERS, T. Combinando nanomedicina e imunoterapia. **Accounts of Chemical Research**, v. 52, n. 6, p. 1543–1554, 2019. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00148.

SILVA, C.A.F.M. **Nanotecnologia em drug delivery systems e a sua aplicação em terapêuticas anticancerígenas**. 2016. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <https://eg.uc.pt/handle/10316/47841>. Acesso em: 12 fev. 2024.

SONG, M. *et al.* Entrega de medicamentos baseada em nanocarreadores para terapêutica de melanoma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1873, 2021. DOI: 10.3390/ijms22041873.

TAGDE, P. *et al.* Estratégias de entrega baseadas em nanomedicina para tratamento e gerenciamento de câncer de mama. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 5, p. 2856, 2022. DOI: 10.3390/ijms23052856.

QINGXUE, S. *et al.* A nanomedicina do câncer encontra a imunoterapia: oportunidades e desafios. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 41, n. 7, p. 954–958, 2020.

ZHANG, Y. *et al.* Nanoparticulação de pró-fármaco em medicamentos para terapia do câncer. **Advanced Science**, v. 8, n. 18, p. 2101454, 2021. DOI: 10.1002/advs.202101454.

## USO INVESTIGAÇÃO *IN SÍLICO* DE PARÂMETROS ADME-TOX E EFICÁCIA BIOLÓGICA: CANABIDIOL VERSUS MOLÉCULAS TRADICIONAIS NO TRATAMENTO DA INFLAMAÇÃO E DOR CRÔNICA

Francisco Mayron de Sousa e Silva<sup>\*1</sup>, Sara da Silva Lima<sup>1</sup>, João Victor Tavares Nascimento Pereira<sup>2</sup>, Paulo Jordão de Oliveira Cerqueira Fortes<sup>1</sup>, Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho<sup>2</sup>, Maurício Pires de Moura do Amaral<sup>1</sup> & Livio Cesar Cunha Nunes<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Universidade Federal do Piauí; <sup>2</sup>Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul

### RESUMO

A dor crônica inflamatória afeta milhões de pessoas e está associada a impactos significativos na saúde pública. Os tratamentos atuais, como AINEs e opioides, apresentam limitações terapêuticas e efeitos adversos relevantes. O canabidiol (CBD), composto não psicoativo da *Cannabis sativa*, desponta como alternativa promissora, mas sua baixa biodisponibilidade oral limita o uso clínico. Ferramentas *in silico* permitem avaliar seu potencial farmacológico e toxicológico. Este estudo objetiva investigar, comparativamente, os parâmetros ADME-Tox do CBD frente a fármacos consagrados no tratamento da dor. Foram selecionados oito fármacos analgésicos e anti-inflamatórios para análise *in silico* multiparamétrica. Utilizaram-se seis plataformas bioinformáticas (SwissADME, PreADMET, Molinspiration, PASS Online, GUSAR e ProTox-3) para avaliar propriedades ADME-Tox e bioatividade. Os dados foram processados em planilhas comparativas e validados por duplas independentes, assegurando reprodutibilidade e confiabilidade analítica. O estudo comparativo *in silico* destacou o potencial terapêutico do CBD frente a fármacos tradicionais para dor e inflamação. Apesar de sua alta lipofilicidade e baixa solubilidade aquosa limitarem a biodisponibilidade oral, o CBD apresenta vantagens como boa permeabilidade celular e baixa toxicidade. Sua aplicação transdérmica é promissora, favorecida por características físico-químicas e sistemas de liberação avançados. O CBD inibe enzimas CYP450, podendo interagir com outros medicamentos. Comparado a opioides e AINEs, o CBD demonstra maior segurança, menor risco de dependência e efeitos adversos leves. Estratégias farmacotécnicas podem otimizar sua eficácia clínica e ampliar sua aplicabilidade.

**Palavras-chave:** canabidiol. Administração cutânea. Disponibilidade biológica. Penetração cutânea. Propriedades físicoquímicas.

### 1. INTRODUÇÃO

A dor crônica é um problema de saúde altamente prevalente e complexo, afetando cerca de 20% da população adulta mundial. Frequentemente associada à inflamação crônica oriunda de condições reumáticas, autoimunes ou neurodegenerativas, essa condição acarreta impactos físicos, emocionais e

<sup>\*</sup>Autor correspondente: mayronfisioterapeuta@gmail.com

socioeconômicos significativos (Aguiar *et al.*, 2021; Chen; Smith, 2023; Seifert; Baerwald, 2021; Singh *et al.*, 2023). A inflamação, por sua vez, é um processo multifásico que envolve a liberação de mediadores como citocinas, prostaglandinas e fatores de crescimento, podendo desencadear angiogênese e sensibilização periférica, culminando na dor inflamatória (Aguiar *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2023).

No Brasil, a dor crônica inflamatória representa um importante desafio de saúde pública, com prevalência média estimada em 45,33%, variando entre 23,02% e 76,17% em diferentes estudos (Aguiar *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2023) (Aguiar *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2023). O envelhecimento populacional agrava esse cenário, uma vez que alterações relacionadas à idade nos mecanismos de neuroplasticidade e nas vias inflamatórias tornam a experiência dolorosa ainda mais complexa, exigindo abordagens terapêuticas inovadoras (Singh *et al.*, 2023).

O tratamento convencional da dor inflamatória baseia-se, majoritariamente, no uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e opioides. Embora eficazes, os AINEs, sejam não seletivos ou inibidores seletivos da COX-2, estão associados a efeitos adversos importantes, como lesões gastrointestinais, disfunções renais e eventos cardiovasculares (Little, 2025; Schellack; Schellack; Fourie, 2015; Tomić *et al.*, 2017). Os opioides, por sua vez, apresentam limitações clínicas substanciais, incluindo constipação, náuseas, tolerância, hiperalgesia induzida, comportamento aberrante e risco elevado de dependência. Nesse contexto, torna-se urgente a identificação de alternativas terapêuticas mais seguras, eficazes e com melhor perfil benefício-risco (Barnes; Heppenstall-Harris; Dickman, 2025; Feldman *et al.*, 2025; Kamen; Feeko, 2014; Massaly *et al.*, 2021).

O canabidiol (CBD), um fitocanabinoide não psicoativo presente na *Cannabis sativa*, destaca-se como uma molécula promissora devido à sua interação com múltiplos alvos moleculares, como os receptores canabinoides CB1 e CB2, GPR55, TRPV1 e PPAR $\gamma$ . Essa versatilidade farmacológica permite ao CBD modular a liberação de neurotransmissores, a excitabilidade neuronal, a resposta neuroinflamatória e ativar vias inibitórias descendentes da dor, conferindo-lhe propriedades analgésicas e anti-inflamatórias (Peng *et al.*, 2022; Starowicz; Finn, 2017).

Além da ação sobre a dor, o CBD apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticonvulsivantes, ansiolíticas e neuroprotetoras, ampliando seu espectro terapêutico para doenças como epilepsia, transtornos de ansiedade, esquizofrenia e enfermidades neurodegenerativas, a exemplo da doença de Parkinson e Alzheimer (Bonfá; Vinagre; Figueiredo, 2008; Devinsky *et al.*, 2014; Geffrey *et al.*, 2015; Mahmoudinooodezh *et al.*, 2022; Patil *et al.*, 2023; Peng *et al.*, 2022). Contudo, um dos principais entraves ao seu uso clínico reside na baixa biodisponibilidade oral, resultante da limitada solubilidade em meio aquoso e do extenso metabolismo de primeira passagem, o que compromete a eficácia e a reprodutibilidade terapêutica (Hossain; Alghalayini; Valenzuela, 2023).

Nesse cenário, as ferramentas de modelagem computacional *in silico* têm se consolidado como recursos valiosos na análise de compostos bioativos, permitindo a

predição de parâmetros ADME-Tox (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade). Esses métodos oferecem elevada eficiência, baixo custo e capacidade de triagem em larga escala, possibilitando a exclusão precoce de moléculas com baixa viabilidade farmacológica ou perfil toxicológico desfavorável (Alves; Streit; Pizzolato, 2023; Carvalho Souza *et al.*, 2023; Nascimento *et al.*, 2021).

A avaliação *in silico* é especialmente útil para estimar propriedades físico-químicas, farmacocinéticas, de drug-likeness e segurança, contribuindo para o desenvolvimento racional de novos fármacos (Alves; Streit; Pizzolato, 2023; Carvalho Souza *et al.*, 2023; Nascimento *et al.*, 2021). O CBD, à luz dessas metodologias, pode ser comparado a moléculas consagradas no tratamento da dor e inflamação, como capsaicina, cetoprofeno, diclofenaco, gabapentina, hexahidrotimol (mentol), ibuprofeno e lidocaína, a fim de verificar sua viabilidade como candidato terapêutico.

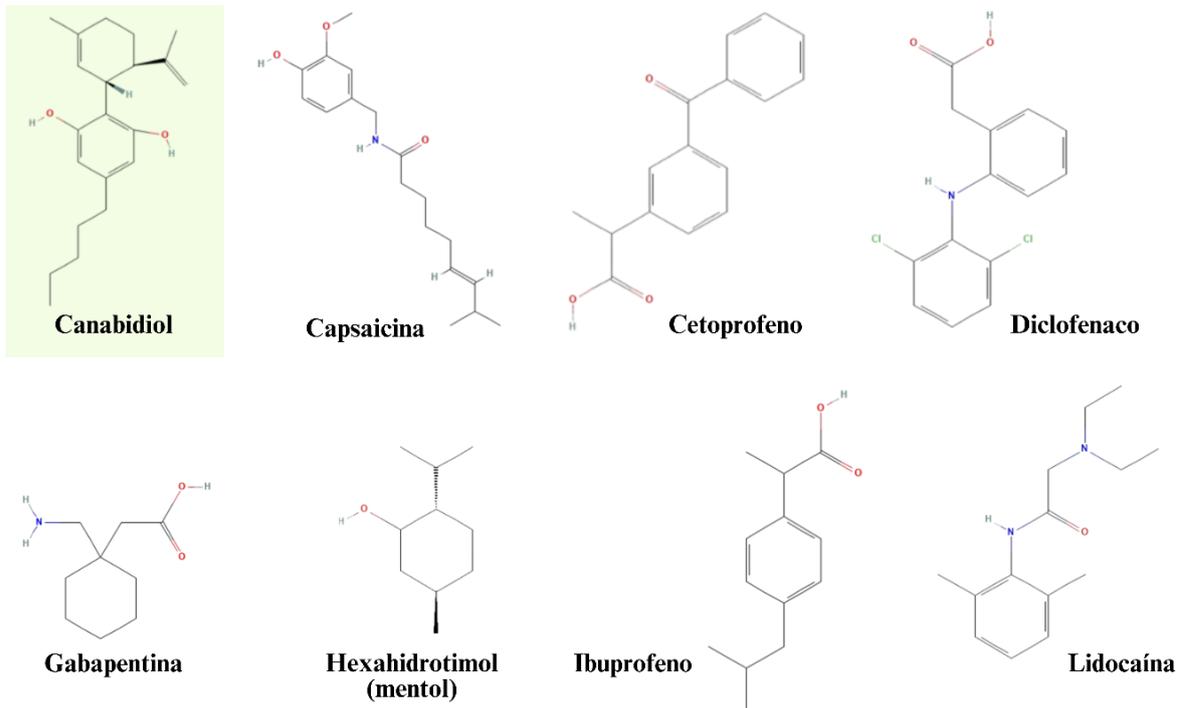
Diante desse panorama, o presente estudo tem como objetivo realizar uma avaliação *in silico* dos parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos, de drug-likeness e ADME-Tox do CBD, comparando-o a outras moléculas amplamente utilizadas no manejo da dor crônica e inflamatória. Ao adotar uma abordagem comparativa, pretende-se identificar o potencial do CBD como fármaco anti-inflamatório e analgésico, oferecendo subsídios para futuras investigações pré-clínicas e clínicas, e contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seguras e eficazes no contexto da dor crônica.

## 2. METODOLOGIA

### 2.1. Seleção dos compostos

Foram selecionadas oito moléculas com reconhecida aplicação clínica no manejo da dor e da inflamação, tanto de origem natural quanto sintética: CBD, Capsaicina, Cetoprofeno, Diclofenaco, Gabapentina, Hexahidrotimol (mentol), Ibuprofeno e Lidocaína (figura 1). A seleção teve como critérios: (i) uso terapêutico consolidado em protocolos clínicos, (ii) disponibilidade de dados estruturais confiáveis nas bases públicas e (iii) diversidade de mecanismos de ação. As estruturas químicas e os respectivos códigos SMILES foram obtidos a partir da plataforma PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), garantindo padronização na entrada de dados para as ferramentas preditivas.

**Figura 1** - Estrutura química do CBD, Capsaicina, Cetoprofeno, Diclofenaco, gabapentina, Hexahidrotimol (mentol), Ibuprofeno e Lidocaína, segundo o PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).



**Fonte:** Elaborada pelos autores.

As indicações farmacológicas reconhecidas de cada molécula selecionada estão resumidas na Tabela 1, reforçando a relevância clínica dos compostos no contexto do manejo da dor e inflamação.

**Tabela 1** - Perfil farmacológico das moléculas selecionadas com base em sua aplicabilidade clínica na dor e inflamação

Fármaco	Atividade Farmacológica	Uso Clínico Mais Comum	Referência
<b>Capsaicina</b>	Agonista do receptor TRPV1; causa dessensibilização de neurônios nociceptivos por ativação repetida do canal TRPV1.	Analgésico tópico para dor neuropática (p. ex. neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética).	(Hall <i>et al.</i> , 2020)
<b>Cetoprofeno</b>	AINE; inibe COX-1 e COX-2, reduzindo prostaglandinas inflamatórias.	Tratamento de dor e inflamação em artrite, traumatismos, dismenorreia.	(Batlouni, 2010; Belló <i>et al.</i> , 2015; Pedroso; Batista, 2017; Riboldi; Lima; Dallegre, 2012)
<b>Diclofenaco</b>	AINE com ação preferencial sobre COX-2; potente anti-inflamatório e analgésico.	Artrite reumatoide, osteoartrite, inflamação e dor aguda local.	(McGettigan; Henry, 2011; Rostom <i>et al.</i> , 2007; Singer <i>et al.</i> , 2010)

Fármaco	Atividade Farmacológica	Uso Clínico Mais Comum	Referência
<b>Gabapentina</b>	Ligante da subunidade $\alpha_2\delta$ de canais de $\text{Ca}^{2+}$ ; modula liberação de neurotransmissores e conecta-se também a NMDA.	Tratamento de dor neuropática e epilepsia.	(McAnally; Bonnet; Kaye, 2020)
<b>Mentol (Hexahidrotimol)</b>	Agonista TRPM8; efeito refrescante e leve analgésico via estimulação de receptores de frio.	Alívio de prurido, congestão nasal, dor muscular leve, irritação cutânea.	(Baibars <i>et al.</i> , 2012; Kamatou <i>et al.</i> , 2013; Li <i>et al.</i> , 2022; Souza <i>et al.</i> , 2021)
<b>Ibuprofeno</b>	AINE não seletivo; inibidor de COX-1 e COX-2; efeitos analgésicos, antitérmicos e anti-inflamatórios.	Febre, dor de cabeça, cólicas menstruais, inflamações e artrites.	(Batlouni, 2010; Ershad <i>et al.</i> , 2025; Silva <i>et al.</i> , 2023; Wood <i>et al.</i> , 2006)
<b>Lidocaína</b>	Anestésico local tipo amida; bloqueia canais de sódio dependentes de voltagem, interrompendo condução nervosa.	Anestesia local (odontológica, dermatológica), dor pós-herpética (patch 5%), arritmias ventriculares.	(Yang <i>et al.</i> , 2020)

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

## 2.2. Ferramentas e plataformas computacionais utilizadas

Para garantir robustez na análise *in silico*, foi adotada uma abordagem multiparamétrica, com uso de seis plataformas bioinformáticas complementares, descritas a seguir:

### 2.2.1. SWISSADME

Desenvolvida pelo *Swiss Institute of Bioinformatics* (<http://www.swissadme.ch>), essa plataforma permite prever propriedades farmacocinéticas, perfil de biodisponibilidade e parâmetros de química medicinal. Foram analisados: absorção gastrointestinal (HIA); permeabilidade à barreira hematoencefálica (BBB); interação com glicoproteína-P (P-gp); LogP (por cinco métodos), LogS, TPSA; número de ligações rotativas, peso molecular; Bioavailability Score; regras de Lipinski, Ghose, Veber, Egan e Muegge; modelo Boiled-Egg para previsão simultânea de HIA e penetração no SNC (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Gurrapu *et al.*, 2020).

### 2.2.2. PreADMET

Essa ferramenta foi utilizada para complementação dos dados de farmacocinética e toxicidade (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org>). Incluiu: previsão de ligação a proteínas plasmáticas; permeabilidade em Caco-2 e MDCK;

previsão de toxicidade mutagênica (AMES test); metabolismo hepático e interação com CYP450 (Nascimento *et al.*, 2021).

### 2.2.3. Molinspiration

Utilizada para análise de propriedades bioativas, a plataforma calcula escores de interação com diferentes classes de alvos biológicos (<https://www.molinspiration.com>), incluindo: receptores acoplados à proteína G (GPCR); inibidores de enzimas; ligantes de canais iônicos; modulação de quinases e transportadores nucleares (Ayar *et al.*, 2022).

### 2.2.4. PASS Online

Ferramenta baseada em redes neurais artificiais treinadas com milhares de compostos bioativos (<http://www.way2drug.com/passonline>). Fornece a probabilidade de atividade biológica (Pa) e inatividade (Pi) para uma ampla gama de efeitos farmacológicos. Foram extraídas as atividades relacionadas à: analgesia; atividade anti-inflamatória; inibição da COX-2; modulação de TRPV1, GABA, e canais de sódio (Filimonov *et al.*, 2014).

### 2.2.5. GUSAR

Essa ferramenta foi empregada para estimativa da toxicidade oral aguda, utilizando modelagem QSAR (<http://www.way2drug.com/gusar>) baseada em SMILES. O GUSAR fornece valores de DL50 (mg/kg) em diferentes vias de administração (oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea), com categorização toxicológica segundo os padrões da OECD .

### 2.2.6. ProTox-3

A plataforma ProTox-3 (evolução do ProTox-II) ([https://tox-new.charite.de/prottox\\_ii](https://tox-new.charite.de/prottox_ii)) foi utilizada para prever: toxicidade aguda oral (LD50); classes toxicológicas; potencial de hepatotoxicidade, mutagenicidade, citotoxicidade, carcinogenicidade e imunotoxicidade (Banerjee; Schlaeppi; Van Der Heijden, 2018; Drwal *et al.*, 2014; Pampalakis, 2023).

## 2.3. Procedimento de análise

Todos os compostos foram submetidos individualmente às plataformas por meio de suas representações SMILES. Os dados obtidos foram organizados em planilhas comparativas, divididos nas categorias: parâmetros farmacocinéticos (ADME), perfil toxicológico (Tox) e atividades farmacológicas potenciais. A interpretação dos dados foi conduzida com base na literatura e em estudos similares validados.

As variáveis numéricas foram descritas por médias e faixas, quando aplicável, e os dados qualitativos foram classificados em escalas de risco ou probabilidade conforme os algoritmos das plataformas.

Para fins de visualização comparativa, foram utilizados gráficos radar, diagramas de Venn e tabelas-resumo, elaborados no Microsoft Excel® (2016) da Microsoft®. O

ranking final dos compostos foi realizado com base em um escore integrado de favorabilidade terapêutica, considerando eficácia potencial, segurança e perfil biofarmacêutico.

#### **2.4. Controle de qualidade e reprodutibilidade**

As análises foram conduzidas entre 10 e 20 de julho de 2023. As ferramentas utilizadas apresentam resultados reprodutíveis para entradas idênticas de SMILES. Para garantir a integridade dos dados, cada submissão foi feita duas vezes por avaliadores independentes. Inconsistências foram discutidas e validadas com base nos critérios de cada plataforma.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A análise *in silico* realizada neste estudo comparativo revelou diferenças significativas entre o CBD e moléculas tradicionalmente utilizadas no tratamento da dor e inflamação crônicas, como capsaicina, cetoprofeno, diclofenaco, gabapentina, hexahidrotimol, ibuprofeno e lidocaína, no que tange aos parâmetros ADME-Tox e aos perfis de interação molecular com alvos biológicos relevantes. Os métodos *in silico* permitem a triagem rápida de grandes bibliotecas de compostos para identificar potenciais candidatos a medicamentos com base em suas interações com alvos biológicos (Hamidović *et al.*, 2021; Roney; Aluwi, 2024).

A análise da estrutura química do composto foi realizada por meio de ferramentas *in silico*, que têm se consolidado como estratégias fundamentais no processo de descoberta e desenvolvimento racional de fármacos. Tais ferramentas permitem a triagem virtual e o perfil detalhado de ligantes, favorecendo a identificação de candidatos promissores em grandes bibliotecas moleculares, o que reduz significativamente o tempo e os custos das etapas iniciais da pesquisa (Roney; Aluwi, 2024).

Além disso, os métodos computacionais permitem prever propriedades farmacocinéticas cruciais, como absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), auxiliando na seleção de compostos com melhor desempenho *in vivo* (Hamidović *et al.*, 2021). No presente estudo, o uso de técnicas como modelagem molecular, análise de farmacóforos e *docking* molecular são essenciais para caracterizar a conformação espacial do composto, suas interações com alvos moleculares específicos e seu potencial terapêutico (Islam *et al.*, 2022). Dessa forma, a aplicação de abordagens *in silico* permitiu uma avaliação robusta da estrutura química e de suas propriedades bioativas, fornecendo suporte teórico para os próximos passos experimentais.

#### **3.1. Propriedades Físico-Químicas e Farmacocinéticas**

A análise comparativa dos parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos, preditos pela ferramenta SwissADME, revela que o CBD apresenta características promissoras, embora também evidencie limitações que merecem atenção. Seu peso

molecular (314,46 g/mol) está dentro do intervalo ideal ( $<500$  Da), assim como todos os compostos analisados, indicando boa compatibilidade com a permeabilidade celular. No entanto, o CBD apresenta um logP de 6,52, valor significativamente acima do limite recomendado ( $\leq 4,5$ ), sugerindo alta lipofilicidade, fator que pode comprometer a solubilidade aquosa. De fato, sua logS é de -5,69, inferior ao ideal ( $> -4,0$ ), indicando baixa solubilidade, o que pode afetar a biodisponibilidade oral. Apesar disso, a biodisponibilidade oral é prevista como favorável pelos modelos de Veber e Egan, tal como observado para todas as moléculas da comparação.

A baixa solubilidade aquosa do CBD compromete de forma significativa sua biodisponibilidade oral, estimada em aproximadamente 6% (Grifoni *et al.*, 2022). Essa limitação se deve principalmente à reduzida absorção no trato gastrointestinal e ao extenso metabolismo de primeira passagem hepática (Laoasoke *et al.*, 2023). Em decorrência disso, as formulações orais tradicionais enfrentam dificuldades para alcançar concentrações plasmáticas eficazes, restringindo o pleno aproveitamento dos efeitos terapêuticos do composto (Taha *et al.*, 2025). Diante desse cenário, estratégias alternativas de administração, como formulações transdérmicas (Mahmoudinoodezh *et al.*, 2022) e carregadores lipídicos nanoestruturados (Taha *et al.*, 2025), têm se mostrado promissoras, uma vez que podem contornar o metabolismo hepático e melhorar tanto a absorção quanto a eficácia clínica do CBD.

Para melhor visualização dos dados mencionados, a Tabela 2 organiza os parâmetros preditivos obtidos via SwissADME para o CBD e fármacos comparativos, evidenciando aspectos como solubilidade, lipofilicidade e permeabilidade.

A área de superfície polar topológica (TPSA) do CBD ( $40,46 \text{ \AA}^2$ ), que está dentro da faixa ideal ( $<140 \text{ \AA}^2$ ), favorece a permeação celular, inclusive em tecidos de difícil acesso, como o sistema nervoso central. Em comparação, a gabapentina e a capsaicina apresentam TPSA mais elevada, o que pode limitar sua penetração em barreiras biológicas específicas. A combinação de baixa TPSA e alta lipofilicidade do CBD contribui para sua boa permeabilidade em membranas biológicas, justificando seu potencial em tratamentos neurológicos e distúrbios relacionados ao sistema nervoso central.

A análise *in silico* inclui a aplicação da Regra de Lipinski, também conhecida como “Regra dos 5”, que utiliza critérios para estimar a absorção oral de moléculas: peso molecular  $\leq 500$  Da, logP  $\leq 5$ , número de doadores de hidrogênio  $\leq 5$  e aceptores  $\leq 10$  (Pirie *et al.*, 2024).

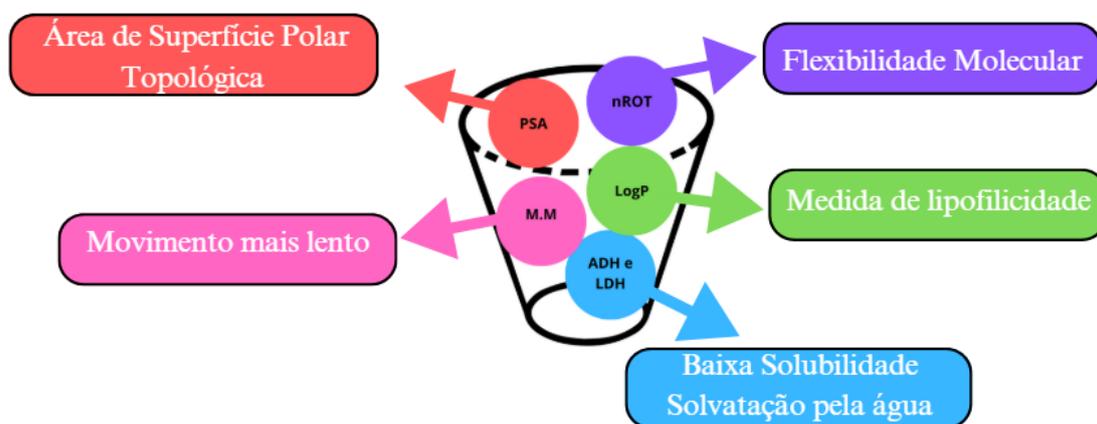
**Tabela 2** - Parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos avaliados pelo SWISS ADME.

Parâmetro (ideal)*	CBD	Capsaicina	Cetoprofeno	Diclofenaco	Gabapentina	Hexahidrotimol (mentol)	Ibuprofeno	Lidocaína
Estrutura química	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> O	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O
PM <sup>a</sup> (<500)	314.46 g/mol	305.41 g/mol	254.28 g/mol	296.15 g/mol	171.24 g/mol	156.27 g/mol	206.28 g/mol	234.34 g/mol
logP <sup>b</sup> (≤4,5)	6,52	3,58	3,12	4,4	-1,10	3,4	3,5	2,26
logSw <sup>c</sup> (>-4,0)	-5,69	-3,53	-3,59	-4,65	-0,01	-2,88	-3,36	-2,58
TPSA <sup>d</sup> (<180)	40,46 Å <sup>2</sup>	58,56 Å <sup>2</sup>	54,37 Å <sup>2</sup>	49,33 Å <sup>2</sup>	63,32 Å <sup>2</sup>	20,32 Å <sup>2</sup>	37,30 Å <sup>2</sup>	32,34 Å <sup>2</sup>
HBD <sup>e</sup> (≤5)	2	2	1	2	2	1	1	1
HBA <sup>f</sup> (≤10)	3	3	3	2	3	1	2	2
Lipinski viol (<2)	1	0	0	0	0	0	0	0
Biodispon. oral- Veber	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Biodispon. oral - Egan	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Fsp3 <sup>g</sup> (>0,36)	0,52	0,5	0,12	0,07	0,89	1	0,46	0,5
Acessibilidade sintética	4,05	2,32	2,57	2,23	1,63	2,63	1,92	1,77

**Fonte:** Elaborado pelos autores. **Legenda:** a: peso molecular; b: coeficiente de partição octanol-água; c: solubilidade aquosa; d: área de superfície polar topológica (Å<sup>2</sup>); e: n° de átomos doadores de H; f: n° de átomos receptores de H; g: n° C com hibridização sp<sup>3</sup>.

A Figura 2 ilustra os parâmetros preconizados pela Regra de Lipinski, aplicados nesta análise.

**Figura 2** – Fatores moleculares que influenciam a solubilidade, permeabilidade e flexibilidade de Fármacos.



**Fonte:** Elaborado pelos autores.

No que se refere à Regra de Lipinski, o CBD apresenta uma violação relacionada ao parâmetro de lipofilicidade ( $\log P > 5$ ), o que indica potencial limitação para absorção por via oral em formulações convencionais (Pirie *et al.*, 2024). Ainda assim, permanece dentro dos limites para os demais critérios – incluindo peso molecular e número de doadores e aceptores de hidrogênio –, sustentando seu perfil de drug-likeness (Miebs *et al.*, 2024). É importante destacar que muitos fármacos bioativos de origem natural, como o CBD, frequentemente violam uma ou mais regras de Lipinski sem comprometer sua atividade biológica. Essa violação não deve ser interpretada como impeditivo absoluto, mas sim como indicativo da necessidade de estratégias farmacotécnicas específicas para otimizar sua absorção e biodisponibilidade.

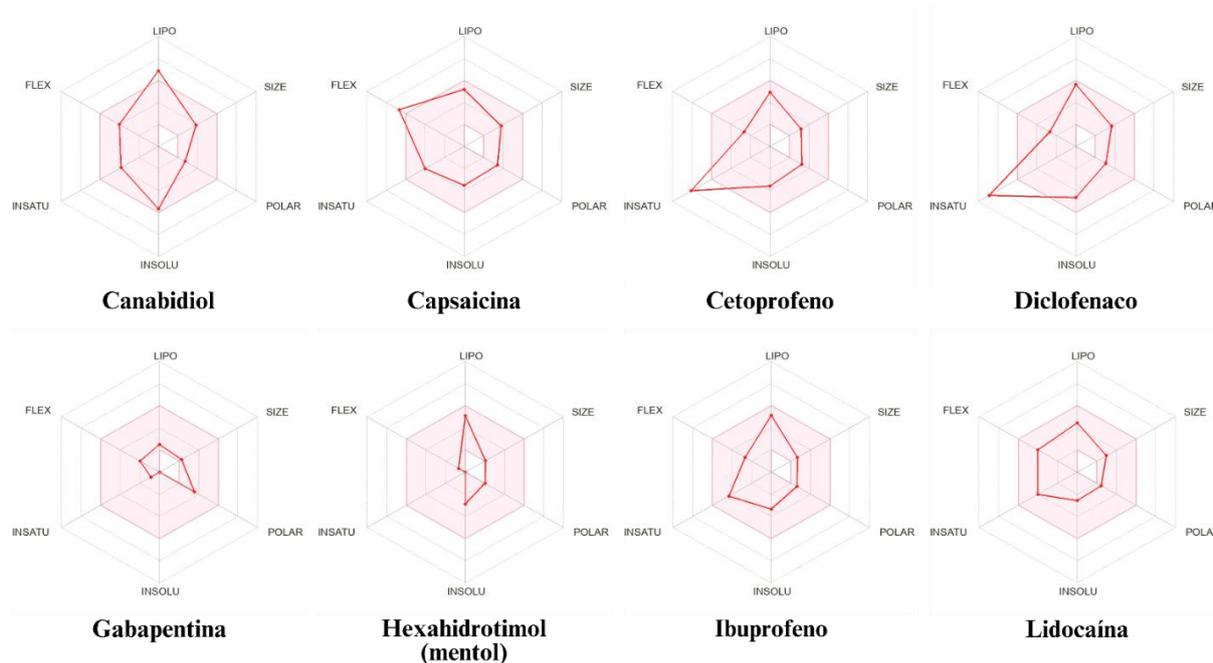
Adicionalmente, o número adequado de doadores e aceptores de hidrogênio contribui positivamente para a permeação em membranas e a formação de interações com alvos moleculares, o que pode explicar a diversidade de efeitos farmacológicos atribuídos ao CBD (Kenny, 2022; Vennelakanti *et al.*, 2021). Essa análise destaca a relevância da caracterização físico-química detalhada na avaliação do potencial terapêutico de moléculas emergentes, como o CBD, especialmente quando comparadas a fármacos tradicionais com limitações de permeabilidade e seletividade.

Outro ponto relevante é o índice de fração de carbonos  $sp^3$  ( $F_{sp^3}$ ) do CBD (0,52), superior à maioria dos fármacos tradicionais, com exceção do mentol (1,00) e da gabapentina (0,89). Essa característica está associada à maior complexidade tridimensional da molécula, o que pode influenciar positivamente a seletividade e afinidade por alvos biológicos. Por fim, o índice de acessibilidade sintética do CBD (4,05) é o mais alto entre os compostos avaliados, sugerindo que, apesar de suas

propriedades bioativas, a síntese química pode representar um desafio maior em relação a outras moléculas, como diclofenaco (2,23) e ibuprofeno (1,92). Em suma, o CBD demonstra um perfil farmacocinético compatível com uso terapêutico, mas com desafios relacionados à solubilidade e lipofilicidade que devem ser considerados na formulação e desenvolvimento farmacêutico.

A análise das propriedades físico-químicas por meio do gráfico Radar de Biodisponibilidade do SwissADME fornece uma avaliação visual integrada de seis parâmetros fundamentais que influenciam a absorção oral de fármacos: lipofilicidade (XLOGP3), tamanho molecular (MW), polaridade (TPSA), solubilidade (log S), grau de saturação (fração de carbonos  $sp^3$ ) e flexibilidade molecular (número de ligações rotativas) (figura 3). O intervalo ótimo para cada parâmetro é representado pela área rosa do gráfico, indicando a zona ideal de conformidade para moléculas com potencial de boa biodisponibilidade oral (Daina; Michielin; Zoete, 2017). Ao comparar os compostos avaliados, observa-se que o CBD apresenta conformidade com alguns critérios cruciais, como tamanho molecular adequado (314 g/mol), polaridade dentro do intervalo ideal (TPSA = 40,46 Å<sup>2</sup>), saturação satisfatória (fração de carbonos  $sp^3$  ≈ 0,25) e baixa flexibilidade (3 ligações rotativas), o que favorece sua permeabilidade biológica.

**Figura 3** - Radar de Biodisponibilidade do CBD, Capsaicina, Cetoprofeno, Diclofenaco, Gabapentina, Hexahidrotimol (mentol), Ibuprofeno e Lidocaína.



**Fonte:** Elaborado pelos autores (2025). **Legenda:** LIPO: Lipofelicidade; SIZE: Massa molecular em g/mol; POLAR: Polaridade; INSOLU: Insolubilidade; INSATU: Insaturação; FLEX: Flexibilidade.

No entanto, o CBD se destaca por possuir alta lipofilicidade ( $XLOGP3 \approx 6$ ) e baixa solubilidade aquosa (log S entre -6 e -7), características que o colocam fora do intervalo ideal para absorção oral. Esses fatores representam limitações para sua biodisponibilidade por via enteral, podendo comprometer a eficácia clínica em

formulações convencionais. Por outro lado, essas mesmas características, alta lipofilicidade e baixa polaridade, favorecem o uso do CBD por via transdérmica, uma vez que a barreira cutânea, de natureza lipofílica, facilita a penetração de compostos com esse perfil. Portanto, embora o CBD apresente limitações farmacocinéticas quando administrado por via oral, seu perfil estrutural é compatível com estratégias de administração alternativas, como sistemas transdérmicos, os quais podem melhorar sua biodisponibilidade e ampliar sua aplicabilidade terapêutica no manejo da inflamação e dor crônica.

Além das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, a eficácia clínica do CBD no controle da dor está intimamente relacionada à sua capacidade de atuar sobre estruturas do sistema nervoso central (SNC), especialmente em mecanismos de modulação da dor.

Corroborando os dados obtidos neste estudo, (Ribaud *et al.*, 2023), por meio de análises *in silico*, demonstraram que fitocanabinoides apresentam propriedades farmacológicas comparáveis às de medicamentos tradicionalmente utilizados no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (SNC). A relação entre o SNC e o controle da dor é complexa e bidirecional. O SNC não é apenas um receptor passivo de sinais nociceptivos, mas um centro ativo que modula e interpreta essas informações. Ele é responsável por determinar a intensidade, a localização e o componente emocional da experiência dolorosa.

Uma das principais formas de controle da dor pelo SNC ocorre por meio dos sistemas modulatórios descendentes. Esses sistemas compreendem redes neuronais originadas em estruturas como o córtex pré-frontal, o córtex insular, o hipotálamo e a substância cinzenta periaquedutal, no tronco encefálico. Essas vias descendentes enviam sinais à medula espinhal, modulando a transmissão nociceptiva. Essa modulação pode ser tanto inibitória quanto facilitatória. Os principais neurotransmissores envolvidos no controle inibitório são as endorfinas (opioides endógenos), a serotonina e a noradrenalina, os quais reduzem a excitabilidade dos neurônios nociceptivos espinhais, promovendo alívio da dor. Esse mecanismo também fundamenta o efeito analgésico de opioides e de alguns antidepressivos.

A disfunção desses mecanismos moduladores está fortemente implicada em condições de dor crônica. Nesses casos, ocorre uma neuroplasticidade mal adaptativa, com hiperexcitabilidade neuronal e predominância da facilitação descendente. Como resultado, o encéfalo pode tornar-se o principal gerador e perpetuador da dor, mesmo na ausência de estímulos periféricos significativos.

### **3.2. Metabolismo e Interações com o Sistema Enzimático do Citocromo P450**

As simulações revelaram que o CBD atua como inibidor de múltiplas isoformas do CYP450, principalmente CYP3A4 e CYP2C19, o que pode indicar um risco elevado de interações medicamentosas (tabela 3). Em contraste, moléculas como o celecoxibe apresentaram menor interferência com essas enzimas.

**Tabela 3** – Parâmetros de drug-likeness e ADME-Tox avaliados pelo **PreADMET, GUSAR e PRO TOX-3**.

Parâmetro	CBD	Capsaicina	Cetoprofeno	Diclofenaco	Gabapentina	Hexahidrotimol (mentol)	Ibuprofeno	Lidocaína
<b>Drug- likeness</b>								
Regra dos 5	Aceito	Aceito	Aceito	Aceito	Aceito	Aceito	Aceito	Aceito
<b>ADME</b>								
BHE <sup>a</sup>	13,261	4,09871	1,51952	1,39652	0,653617	6,25551	1,26797	1,9305
Caco2 <sup>b</sup>	35,8000	37,3710	20,5875	24,5317	20,8986	39,4903	21,2051	53,2044
MDCK <sup>c</sup>	44,0567	95,025	37,0507	51,4637	28,8099	96,0547	136,483	224,44
AIH <sup>d</sup>	93,526412	92,484626	98,369806	95,957081	84,200505	100,000000	98,383224	95,755262
Solub H2O (mg/L)	0,245202	1546,08	2249,11	687,124	92700,5	1874,81	17546,3	465,691
CYP_1A2 inib <sup>e*</sup>	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
CYP_2C19 inib <sup>e</sup>	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
CYP_2C9 inib <sup>e*</sup>	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
CYP_2D6 inib <sup>e*</sup>	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
<b>CYP_2D6 subs<sup>e</sup></b>	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Fracament e
CYP_3A4 inib <sup>e*</sup>	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
<b>CYP_3A4 subst<sup>e</sup></b>	Substrato	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Substrato

CYP_2E1 inib <sup>e**</sup>	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Perm.Transdérmica (Kp)	-1,20337	-1,88998	-2,23543	-2,57397	-3,12393	-1,60739	-1,06488	-1,76427
Pgp inib <sup>g</sup>	Inibidor	Não	Não	Inibidor	Não	Não	Inibidor	Não
Pgp subst <sup>g</sup>								
PPB% <sup>h</sup>	100,000	92,856444	88,462806	91,954647	3,648236	100,000000	88,246158	28,999508
<b>Toxicidade</b>								
Ames teste <sup>i</sup>	Não mutagênico	Mutagênico	Mutagênico	Mutagênico	Mutagênico	Mutagênico	Mutagênico	Mutagênico
Carcino Mouse <sup>i</sup>	Positivo	Negativo						
Carcino Rat <sup>i</sup>	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
Risco hER inib <sup>j</sup>	Risco Médio	Risco Médio	Risco Médio	Risco Médio	Risco Baixo	Risco Baixo	Risco Baixo	Risco Baixo
Hepatotoxicity	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
Neurotoxicity	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
Nephrotoxicity	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Respiratory toxicity	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Cardiotoxicity	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
Carcinogenicity	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Immunotoxicity	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Mutagenicity	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Cytotoxicity	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
BBB-barrier	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Ecotoxicity	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
Clinical toxicity	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim
Nutritional toxicity	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
DL50 oral (mg/Kg)	799,200	945,400	328,800	212,600	1066,000	3462,000	1082,000	972,100
Classificação DL50 orall	4	4	4	3	4	5	4	4
DL50 IP (mg/Kg)	343,300	55,180	315,100	383,000	404,500	625,100	657,600	340,600
DL50 IV (mg/Kg)	38,530	47,380	313,700	140,600	132,200	111,600	224,100	69,950
DL50 SC (mg/Kg)	174,500	1242,000	467,400	479,800	670,600	260,000	566,400	1282,000

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2025). **Legenda:** a: Barreira hematoencefálica; b: Ensaio de permeabilidade em células Caco2; c: Ensaio de permeabilidade em células MDCK; d: absorção intestinal humana; e: Inibição ou substrato da enzima Citocromo P450 (CYP); g: Inibição/substrato da glicoproteína-P; h: Ligação a proteínas plasmáticas; i: Ensaio de Mutagenicidade/Carcinogenicidade; j: Ensaio de segurança (hERG canal de K); DL50 dose letal média (mg/Kg.); IP: intraperitoneal; IV: intravenoso; SC: subcutâneo. \*Avaliado pelo SWISSADME. \*\*Avaliado pelo ProTox-3.0

O CBD é extensivamente metabolizado no fígado por várias enzimas CYP em um metabólito inativo, o 7-OH-CBD. No entanto, o CBD também demonstra a capacidade de ligar-se ao sítio catalítico de enzimas CYP, como CYP2C9 e CYP2C19, e suprimir competitivamente a sua atividade. Além disso, o CBD suprime a atividade das enzimas CYP2C e CYP3A, que estão envolvidas no metabolismo do Tetrahydrocannabinol (THC) no fígado. Essa supressão inibe a hidroxilação do THC no seu metabólito 11-hidroxi-THC (11-OH-THC). Isso é particularmente relevante porque o 11-OH-THC é quatro vezes mais psicoativo que o THC, e a redução da sua formação pelo CBD pode minimizar as reações psicológicas indesejáveis do THC. Curiosamente, alguns terpenoides presentes no extrato de *Cannabis*, como o  $\beta$ -mirceno, podem intensificar o efeito do CBD nas enzimas CYP hepáticas (Agurell *et al.*, 1986; Benowitz *et al.*, 1980; De-Oliveira; F. Ribeiro-Pinto; Paumgartten, 1997; Geoffrey *et al.*, 2015; Harvey; Mechoulam, 1990; Hložek *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2013; Ohlsson *et al.*, 1986; Scheidweiler; Desrosiers; Huestis, 2012).

A inibição das enzimas CYP pelo CBD tem significativas implicações para o metabolismo de outros medicamentos. As enzimas CYP450 são cruciais para a metabolização de uma vasta gama de fármacos no corpo. Ao inibir a atividade dessas enzimas, o CBD pode aumentar os níveis plasmáticos o que leva a um aumento nos níveis sanguíneos de outros medicamentos que são metabolizados pelas mesmas isoformas de CYP, pois a sua degradação é mais lenta (Agurell *et al.*, 1986; Benowitz *et al.*, 1980; De-Oliveira; F. Ribeiro-Pinto; Paumgartten, 1997; Geoffrey *et al.*, 2015; Harvey; Mechoulam, 1990; Hložek *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2013; Ohlsson *et al.*, 1986; Scheidweiler; Desrosiers; Huestis, 2012).

### 3.3. Predição de Toxicidade (Tox)

A avaliação do perfil toxicológico do CBD, com base em modelos preditivos e dados clínicos, demonstra um desempenho altamente favorável (Tabela 3) quando comparado a fármacos tradicionalmente utilizados no tratamento da dor e inflamação, especialmente opioides como morfina e tramadol. Modelos de toxicidade in silico indicaram baixo risco de genotoxicidade e hepatotoxicidade para o CBD, contrastando com scores de alerta elevados observados em opioides, associados a maior risco de toxicidade hepática e potencial de dependência (Reiman; Welty; Solomon, 2017).

Embora os modelos computacionais ainda não ofereçam consenso definitivo sobre os riscos genotóxicos do CBD, a literatura reconhece que os dados sobre genotoxicidade e citotoxicidade em longo prazo são limitados e requerem investigações adicionais antes de qualquer conclusão categórica sobre sua segurança nesse aspecto (Iffland; Grotenhermen, 2017; Machado Bergamaschi *et al.*, 2011).

No que tange à hepatotoxicidade, os dados disponíveis são mais consistentes, embora ambíguos. O CBD pode ocasionar elevações nas enzimas hepáticas, sobretudo quando utilizado concomitantemente a medicamentos como o valproato, o que levou à interrupção do tratamento em alguns casos clínicos. Apesar disso, tais eventos são considerados pouco frequentes, geralmente reversíveis e, na maioria das vezes,

assintomáticos (Huestis *et al.*, 2019; Szaflarski *et al.*, 2018). Comparado a antiepiléticos clássicos e antipsicóticos, o CBD ainda demonstra um perfil de segurança superior.

Um ponto de destaque no perfil do CBD é o baixo risco de dependência, amplamente respaldado pela literatura científica (Mote *et al.*, 2022). A reclassificação do Epidiolex® pela *U.S. Drug Enforcement Administration* (DEA) da Schedule I para a Schedule V reforça esse reconhecimento, indicando um potencial de abuso mínimo (FDA, 2025).

Comparando com outras moléculas analisadas neste estudo, como cetoprofeno, diclofenaco, ibuprofeno, gabapentina e lidocaína, o CBD destaca-se por não apresentar casos confirmados de morte associada ao uso isolado, tampouco evidência de toxicidade sistêmica grave. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), por exemplo, apresentam risco elevado de efeitos adversos gastrointestinais, cardiovasculares e renais, além de registros de mortalidade em casos de uso prolongado ou abusivo.

A gabapentina, embora segura em doses terapêuticas, exige monitoramento por risco de ideação suicida; já a lidocaína pode causar toxicidade cardiovascular severa em superdosagem (Hung *et al.*, 2009; Wiffen *et al.*, 2017; Zand; McKian; Qian, 2010). O CBD, por sua vez, mantém ampla margem terapêutica, boa tolerabilidade e ausência de efeitos psicoativos, o que contribui para seu diferencial em segurança clínica (Devinsky *et al.*, 2016, 2014; Iffland; Grotenhermen, 2017; Kumar, 2024). A tabela 4 resume de forma comparativa os principais aspectos de toxicidade, mortalidade e efeitos adversos do CBD em relação a fármacos tradicionais empregados no manejo da dor e inflamação.

Em termos de toxicidade aguda, estudos com primatas não humanos demonstraram uma DL50 intravenosa de 212 mg/kg, valor considerado elevado e compatível com a ampla margem de segurança em doses terapêuticas humanas (Rosenkrantz; Fleischman; Grant, 1981). Ademais, não há registros documentados de mortalidade humana associada ao uso isolado de CBD. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) reforça que overdoses letais por *Cannabis* são improváveis, especialmente no caso do CBD isolado (Garcia; Barbosa Neto, 2023; Gingrich *et al.*, 2023; Huestis *et al.*, 2019).

As mortes relacionadas ao uso de *Cannabis* geralmente envolvem o THC, seu principal componente psicoativo, ou o consumo não controlado de derivados fumados, não sendo atribuídas ao CBD isolado. Além disso, a baixa densidade de receptores canabinoides no tronco encefálico torna remota a ocorrência de depressão cardiorrespiratória induzida por canabinoides, outro fator que reforça sua segurança clínica (Bonfá; Vinagre; Figueiredo, 2008; Grotenhermen; Müller-Vahl, 2012).

**Tabela 4** – Comparativo dos perfis de toxicidade, mortalidade e efeitos adversos entre o CBD e fármacos tradicionais utilizados no controle da dor e inflamação.

Molécula/farmacó	Toxicidade	Mortalidade	Efeitos adversos
CBD  (Devinsky <i>et al.</i> , 2016, 2014; Iffland; Grotenhermen, 2017; Kumar, 2024)	CBD tem baixa toxicidade aguda, é seguro em doses terapêuticas e não causa depressão respiratória. Pode interferir no metabolismo de outros fármacos via inibição do citocromo P450.	Não há casos de morte atribuída ao CBD isolado. A dose letal em humanos é desconhecida e provavelmente muito alta.	<b>Comuns:</b> Sonolência, fadiga, diarreia, alterações no apetite e exames hepáticos. <b>Raros:</b> Alterações hepáticas relevantes, principalmente com uso de outros medicamentos. Sem risco de dependência ou abuso. Seguro para uso prolongado sob supervisão. <b>Via oral:</b> Queimação, náuseas, vômitos, dor abdominal, azia, sudorese e, raramente, hipotensão e síncope. <b>Via tópica:</b> Ardor, vermelhidão, dor, coceira; raramente infecções ou alergias. Reações diminuem com o uso contínuo. <b>Altas doses:</b> Podem causar complicações como pancreatite e sintomas cardiovasculares, mas mortes são extremamente raras.
Capsaicina  (Chang; Rosani; Quick, 2025; Kaur <i>et al.</i> , 2022; Überall, Michael <i>et al.</i> , 2025; Überall, Michael A. <i>et al.</i> , 2025; Zhang <i>et al.</i> , 2024)	A capsaicina tem baixa toxicidade aguda em humanos; efeitos tóxicos locais ocorrem em doses altas, principalmente no trato gastrointestinal. Aplicações tópicas causam reações leves. Efeitos sistêmicos graves são raros.	Não há casos comprovados de morte por capsaicina isolada. O consumo regular de pimenta está associado a menor mortalidade geral. Casos fatais envolvem múltiplos fatores além da capsaicina.	<b>Comuns:</b> Dor abdominal, náuseas, vômitos, sangramentos digestivos. <b>Graves:</b> Úlceras, perfurações, piora da função renal, retenção de líquidos. <b>Cardiovasculares:</b> Risco aumentado de infarto, mesmo sendo AINE não seletivo. <b>Infecções:</b> Pode agravar quadros infecciosos. <b>Gastrointestinais:</b> Dor, sangramentos, perfurações. <b>Cardiovasculares:</b> Infarto, AVC, insuficiência cardíaca. <b>Renais/hepáticos:</b> Insuficiência renal e dano hepático. <b>Outros:</b> Alergias, fadiga e tontura.
Cetoprofeno  (Batlouni, 2010; Belló <i>et al.</i> , 2015; Pedroso; Batista, 2017; Riboldi; Lima; Dallegre, 2012; Santos; Oliveira; Junior, 2023)	A intoxicação por cetoprofeno é geralmente leve a moderada, com náuseas, vômitos e dor abdominal. Em casos graves, pode causar sangramento gastrointestinal, falência renal, hepática e respiratória. A DL50 estimada é de 400 mg/kg.	Há registros de mortes por uso abusivo, com destaque para complicações gastrointestinais e cardiovasculares. Na França, houve casos fatais associados à piora de infecções sob uso do fármaco.	<b>Comuns:</b> Dor abdominal, náuseas, vômitos, sangramentos digestivos. <b>Graves:</b> Úlceras, perfurações, piora da função renal, retenção de líquidos. <b>Cardiovasculares:</b> Risco aumentado de infarto, mesmo sendo AINE não seletivo. <b>Infecções:</b> Pode agravar quadros infecciosos. <b>Gastrointestinais:</b> Dor, sangramentos, perfurações. <b>Cardiovasculares:</b> Infarto, AVC, insuficiência cardíaca. <b>Renais/hepáticos:</b> Insuficiência renal e dano hepático. <b>Outros:</b> Alergias, fadiga e tontura.
Diclofenaco  (Bhala <i>et al.</i> , 2013; Helfgott, 1990; McGettigan; Henry, 2011; Rostom <i>et al.</i> , 2007; Singer <i>et al.</i> , 2010)	Pode causar úlceras, sangramentos gastrointestinais e, raramente, toxicidade hepática. Em intoxicações agudas, há risco de vômitos, convulsões e coma, mas com bom prognóstico se tratado.	Baixo risco de morte por intoxicação isolada, mas o uso crônico pode causar infarto e AVC fatais, especialmente em pessoas com fatores de risco cardiovascular.	<b>Comuns:</b> Dor abdominal, náuseas, vômitos, sangramentos digestivos. <b>Graves:</b> Úlceras, perfurações, piora da função renal, retenção de líquidos. <b>Cardiovasculares:</b> Risco aumentado de infarto, mesmo sendo AINE não seletivo. <b>Infecções:</b> Pode agravar quadros infecciosos. <b>Gastrointestinais:</b> Dor, sangramentos, perfurações. <b>Cardiovasculares:</b> Infarto, AVC, insuficiência cardíaca. <b>Renais/hepáticos:</b> Insuficiência renal e dano hepático. <b>Outros:</b> Alergias, fadiga e tontura.

Gabapentina	tem baixa toxicidade aguda, mesmo em superdosagens (até 49 g). Sintomas incluem tontura, sonolência, fala arrastada e visão dupla, com recuperação total na maioria dos casos.	Não há evidência de morte diretamente causada pela gabapentina isolada. Há relatos de mortes súbitas, mas sem nexo causal confirmado. Casos graves foram registrados, mas com múltiplos fatores envolvidos.	<p><b>Comuns:</b> Tontura, sonolência, distúrbio de marcha, edema periférico, fadiga.</p> <p><b>Outros:</b> Ganho de peso, alterações hepáticas, hiponatremia, reações alérgicas, ideação suicida.</p> <p><b>Raros:</b> Pancreatite, miopatia, insuficiência renal e convulsões.</p> <p><b>Alerta:</b> Risco de ideação suicida exige monitoramento clínico.</p>
Hexahidrotimol (Mentol)	Mentol tem baixa toxicidade aguda; efeitos adversos são geralmente leves, locais e transitórios. Não há toxicidade sistêmica relevante em humanos.	Não há registros de morte ou intoxicação fatal por mentol em doses terapêuticas ou exposições acidentais comuns. Possui alta margem de segurança.	<p><b>Tópicos:</b> Irritação, queimação, formigamento; raras reações alérgicas.</p> <p><b>Orais (altas doses):</b> Náuseas, vômitos leves; casos graves são raríssimos.</p>
Ibuprofeno	Ibuprofeno pode causar toxicidade gastrointestinal significativa (náuseas, úlceras, sangramentos), além de risco renal e possíveis efeitos genotóxicos. O uso associado à codeína aumenta o risco de complicações.	Morte direta é rara, mas o uso crônico pode agravar infecções e aumentar o risco de infarto e AVC, especialmente em pacientes vulneráveis.	<p><b>Gastrointestinais:</b> Dor, azia, náuseas, sangramentos, úlceras.</p> <p><b>Renais:</b> Risco de insuficiência renal aguda, especialmente em idosos.</p> <p><b>Cardiovasculares:</b> Aumento de eventos trombóticos (infarto, AVC).</p> <p><b>Outros:</b> Alergias, alterações metabólicas, interações medicamentosas.</p> <p><b>Comuns:</b> Queimação local, tontura, sonolência, zumbido, tremores.</p> <p><b>Cardíacos:</b> Bradicardia, hipotensão, arritmias.</p> <p><b>Raros:</b> Metemoglobinemia, reações alérgicas graves, broncoespasmo.</p> <p><b>Obs.:</b> Toxicidade depende da dose, via, velocidade e sensibilidade individual.</p>
Lidocaína	Lidocaína é segura em doses adequadas, mas em superdosagem pode causar excitação e depressão do SNC (convulsões, coma, depressão respiratória) e efeitos cardíacos graves (bradicardia, arritmias, parada cardíaca).	Mortes são raras, mas possíveis em intoxicação sistêmica grave (LAST), especialmente por dose excessiva ou erro na administração.	

**Fonte:** Dados da pesquisa (2025).

### 3.4. Aplicabilidade Transdérmica do CBD

A alta lipofilicidade do CBD, evidenciada por seu logP de 6,52, compromete sua solubilidade em água ( $\log S_{wc} = -5,69$ ) e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade via oral. No entanto, essas mesmas características tornam o CBD um forte candidato para administração transdérmica, uma vez que facilitam sua difusão através da matriz lipídica da pele. Ainda assim, essa elevada afinidade lipídica pode favorecer a retenção do composto na epiderme, o que exige formulações específicas, como sistemas nanoestruturados, adesivos (patches) ou promotores de permeação, para assegurar a obtenção de níveis terapêuticos sistêmicos.

Estudo recentes corroboram essa perspectiva. (Quartucci; Pereira; Freitas, 2023), em revisão sobre o emprego do CBD em dermatite atópica e psoríase, enfatizam que sua lipofilicidade demanda tecnologias avançadas de liberação tópica para garantir penetração eficaz e efeito terapêutico adequado.

O sistema endocanabinoide cutâneo (SEC) envolve os receptores CB1 e CB2, presentes em diversas células da pele e ativados pelos endocanabinoides anandamida (AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Makhakhe, 2022). Esses atuam como mensageiros retrógrados modulando processos como inflamação, dor, prurido, proliferação celular e homeostase lipídica (Tóth *et al.*, 2019). Além disso, múltiplas enzimas regulam a síntese e degradação desses compostos. O CBD destaca-se por sua afinidade maior pelo receptor CB2, podendo modular efeitos terapêuticos e inibir a ligação do THC ao CB1, o que demonstra potencial no tratamento de diversas condições cutâneas (Bilbao; Spanagel, 2022).

Do ponto de vista estrutural, o CBD apresenta uma área de superfície polar topológica (TPSA) de  $40,46 \text{ \AA}^2$ , inferior à de compostos como gabapentina e capsaicina, favorecendo sua permeação passiva em tecidos biológicos, incluindo a pele. Além disso, exibe um índice  $F_{sp^3}$  de 0,52, indicador de maior tridimensionalidade molecular, o que tende a melhorar sua capacidade de interação com alvos biológicos (Kirk *et al.*, 2022).

Embora todos os compostos analisados tenham sido classificados como biodisponíveis via oral pelos modelos de Veber e Egan, o índice de acessibilidade sintética do CBD (4,05) sugere uma maior complexidade na sua síntese em comparação a outros fármacos. Essa característica pode impactar a viabilidade industrial, mas não interfere diretamente em sua aplicabilidade clínica. Assim, apesar das limitações associadas à administração oral, o conjunto das propriedades físico-químicas do CBD o posiciona como um excelente candidato para formulações cutâneas, com potencial terapêutico relevante no manejo da dor crônica, inflamações e desordens dermatológicas (Quartucci; Pereira; Freitas, 2023).

### 3.5. Dados Comparativos de Permeabilidade Transdérmica

O valor de permeabilidade transdérmica do CBD (-1,20337) é comparável ao de outros fármacos como a Lidocaína (-1,76427) e o Hexahidrotimol (-1,60739) (tabela 5).

Esse dado sugere que o CBD tem um perfil favorável para absorção pela pele, mas não é o mais permeável. Isso pode ser otimizado com formulações transdérmicas apropriadas, como o uso de promotores de permeação ou sistemas de liberação controlada (Osborne; Musakhanian, 2018; Paudel *et al.*, 2010; Pitzanti *et al.*, 2020).

**Tabela 5** - Coeficientes de Permeabilidade Transdérmica (Kp) de fármacos utilizados no tratamento da dor

Fármacos	Permeabilidade Transdérmica (Kp)
CBD	-1,20337
Capsaicina	-1,88998
Cetoprofeno	-2,23543
Diclofenaco	-2,57397
Gabapentina	-3,12393
Hexahidrotimol (mentol)	-1,60739
Ibuprofeno	-1,06488
Lidocaína	-1,76427

**Fonte:** Elaborado pelos autores (2025).

Estratégias como o uso do Transcutol podem ser empregadas como agentes permeabilizantes em formulações transdérmicas, promovendo um aumento significativo na taxa de permeação do CBD. Estudos com porcos-da-índia mostraram que o uso de Transcutol aumentou em 3,7 vezes as concentrações plasmáticas do CBD (Paudel *et al.*, 2010). Por ser não tóxico e biocompatível com a pele, o Transcutol representa uma alternativa eficaz para potencializar a aplicação transdérmica do CBD em terapias anti-inflamatórias e analgésica (Osborne; Musakhanian, 2018; Pitzanti *et al.*, 2020).

#### 4. CONCLUSÃO

A análise comparativa *in silico* entre o CBD e fármacos tradicionais utilizados no tratamento da dor e inflamação revelou diferenças marcantes nos parâmetros farmacocinéticos, toxicológicos e nos perfis de interação molecular. O CBD apresentou propriedades físicoquímicas favoráveis, como peso molecular adequado, baixa polaridade (TPSA) e alta fração de carbonos sp<sup>3</sup>, indicando boa permeabilidade e potencial seletividade biológica. Apesar disso, sua alta lipofilicidade compromete a solubilidade aquosa e a biodisponibilidade oral, o que limita sua eficácia por essa via. Ainda assim, essas características favorecem sua aplicação transdérmica, especialmente em formulações otimizadas para superar a retenção na epiderme.

O CBD também demonstrou perfil toxicológico superior aos fármacos comparativos, com baixo risco de hepatotoxicidade, genotoxicidade e dependência, além da ausência de registros de mortes por uso isolado. Em contraste, AINEs, gabapentina e lidocaína apresentaram potenciais riscos sistêmicos relevantes. No metabolismo, o CBD atua como inibidor de isoformas do citocromo P450, especialmente

CYP3A4 e CYP2C19, o que exige atenção para possíveis interações medicamentosas. Notavelmente, também pode modular o metabolismo do THC, reduzindo seus efeitos psicoativos.

Diante disso, conclui-se que o CBD, embora limitado para uso oral convencional, possui um perfil biofarmacêutico e de segurança altamente promissor, sendo um candidato viável para formulações transdérmicas inovadoras no manejo da dor crônica, inflamações e distúrbios dermatológicos.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, D. P.; SOUZA, C. P. D. Q.; BARBOSA, W. J. M.; SANTOS-JÚNIOR, F. F. U.; OLIVEIRA, A. S. D. Prevalence of chronic pain in Brazil: systematic review. **Brazilian Journal Of Pain**, [s. l.], 2021.

AGURELL, S.; HALLDIN, M.; LINDGREN, J. E.; OHLSSON, A.; WIDMAN, M.; GILLESPIE, H.; HOLLISTER, L. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], v. 38, n. 1, p. 21–43, mar. 1986.

ALVES, M.; STREIT, L.; PIZZOLATO, T. UTILIZAÇÃO DE MODELOS *IN SÍLICO* PARA AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DE RESÍDUOS DE AGROTÓXICOS, FÁRMACOS E METABÓLITOS EM ÁGUAS NATURAIS. **Química Nova**, [s. l.], 2023.

AYAR, A.; AKSAHIN, M.; MESCI, S.; YAZGAN, B.; GÜL, M.; YILDIRIM, T. Antioxidant, Cytotoxic Activity and Pharmacokinetic Studies by SwissAdme, Molinspiration, Osiris and DFT of PhTAD-substituted DihydropyrroleDerivatives. **Current Computer-Aided Drug Design**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 52–63, fev. 2022.

BAIBARS, M.; ENG, S.; SHAHEEN, K.; ALRAIYES, A. H.; ALRAIES, M. C. Menthol Toxicity: An Unusual Cause of Coma. **Case Reports in Medicine**, [s. l.], v. 2012, p. 1–3, 2012.

BANERJEE, S.; SCHLAEPPI, K.; VAN DER HEIJDEN, M. G. A. Keystone taxa as drivers of microbiome structure and functioning. **Nature Reviews Microbiology**, [s. l.], v. 16, n. 9, p. 567–576, set. 2018.

BARNES, A.; HEPPENSTALL-HARRIS, G.; DICKMAN, A. Opioid analgesics: Managing the predictable. **Clinical Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 100330, 1 jul. 2025.

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 94, n. 4, p. 556–563, abr. 2010.

BELLÓ, C.; SCHEMBERGER, J. A.; MACHADO, W. M.; FERNANDES, D.; REBUGLIO, J. C. O cetoprofeno como oportunidade terapêutica no estresse oxidativo: uma revisão. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 123–129, 2015.

BENOWITZ, N. L.; NGUYEN, T.-L.; JONES, R. T.; HERNING, R. I.; BACHMAN, J. Metabolic and psychophysiologic studies of cannabidiol-hexobarbital interaction. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 115–120, jul. 1980.

BHALA, N.; EMBERSON, J.; MERHI, A.; ABRAMSON, S. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. **The Lancet**, [s. l.], v. 382, n. 9894, p. 769–779, ago. 2013.

BILBAO, A.; SPANAGEL, R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. **BMC Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 259, 19 ago. 2022.

BONFÁ, L.; VINAGRE, R. C. D. O.; FIGUEIREDO, N. V. D. Uso de canabinóides na dor crônica e em cuidados paliativos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s. l.], v. 58, n. 3, jun. 2008.

BURSTON, J. J.; WOODHAMS, S. G. Endocannabinoid system and pain: an introduction. **Proceedings of the Nutrition Society**, [s. l.], v. 73, n. 1, p. 106–117, fev. 2014.

CARVALHO SOUZA, R. A.; OLIVEIRA, C. G.; DE ALMEIDA, G. M.; DA CRUZ, A. D. S. X. PREVISÃO *IN SÍLICO* ADME-TOX DE COMPLEXOS DE COBALTO(III) DERIVADOS DE TIOSSEMICARBAZONAS. *In*: CIENTÍFICA DIGITAL, E. (org.). **Open Science Research XII**. 1. ed. [S. l.]: Editora Científica Digital, 2023. p. 969–977.

CHANG, A.; ROSANI, A.; QUICK, J. Capsaicin. **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459168/>. Acesso em: 5 ago. 2025.

CHEN, C.; SMITH, M. T. The NLRP3 inflammasome: role in the pathobiology of chronic pain. **Inflammopharmacology**, [s. l.], v. 31, n. 4, p. 1589–1603, ago. 2023.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 42717, 3 mar. 2017.

DE-OLIVEIRA, A. C. A. X.; F. RIBEIRO-PINTO, L.; PAUMGARTTEN, F. J. R. *In vitro* inhibition of CYP2B1 monooxygenase by  $\beta$ -myrcene and other monoterpenoid compounds. **Toxicology Letters**, [s. l.], v. 92, n. 1, p. 39–46, jun. 1997.

DEVINSKY, O.; CILIO, M. R.; CROSS, H.; FERNANDEZ-RUIZ, J.; FRENCH, J.; HILL, C.; KATZ, R.; DI MARZO, V.; JUTRAS-ASWAD, D.; NOTCUTT, W. G.; MARTINEZ-ORGADO, J.; ROBSON, P. J.; ROHRBACK, B. G.; THIELE, E.; WHALLEY, B.; FRIEDMAN, D. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, [s. l.], v. 55, n. 6, p. 791–802, jun. 2014.

DEVINSKY, O.; MARSH, E.; FRIEDMAN, D.; THIELE, E.; LAUX, L.; SULLIVAN, J.; MILLER, I.; FLAMINI, R.; WILFONG, A.; FILLOUX, F.; WONG, M.; TILTON, N.; BRUNO, P.; BLUVSTEIN, J.; HEDLUND, J.; KAMENS, R.; MACLEAN, J.; NANGIA, S.; SINGHAL, N. S.; WILSON, C. A.; PATEL, A.; CILIO, M. R. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 270–278, 1 mar. 2016.

DRWAL, M. N.; BANERJEE, P.; DUNKEL, M.; WETTIG, M. R.; PREISSNER, R. ProTox: a web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity. **Nucleic Acids Research**, [s. l.], v. 42, n. W1, p. W53–W58, 1 jul. 2014.

ERSHAD, M.; AMEER, M. A.; CHEN, R. J.; VEARRIER, D. Ibuprofen Toxicity. **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526078/>. Acesso em: 5 ago. 2025.

FELDMAN, C. A.; FREDERICKS-YOUNGER, J.; DESJARDINS, P. J.; MALMSTROM, H.; MILORO, M.; WARBURTON, G.; WARD, B. B.; ZICCARDI, V. B.; GREENBERG, P.; ANDREWS, T.; MATHESON, P. B.; BENOLIEL, R.; FINE, D. H.; LU, S.-E. Nonopioid vs opioid analgesics after impacted third-molar extractions: The Opioid Analgesic Reduction Study randomized clinical trial. **The Journal of the American Dental Association**, [s. l.], v. 156, n. 2, p. 110–123.e9, 1 fev. 2025.

FILIMONOV, D. A.; LAGUNIN, A. A.; GLORIOZOVA, T. A.; RUDI, A. V.; DRUZHILOVSKII, D. S.; POGODIN, P. V.; POROIKOV, V. V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 444–457, jun. 2014.

FONSECA, R.; SÁ ELIAS NOGUEIRA, J.; DE FERNANDES MENEZES, S. A.; VIEIRA DA SILVA GOMES, C. E.; BRAGA AMORAS ALVES, A. C.; PINTO LEAL DE OLIVEIRA, C.; FREIRE DA SILVA JÚNIOR, I. Toxicidade sistêmica por anestesia local em odontologia: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 05–13, 3 fev. 2022.

GARCIA, J. B. S.; BARBOSA NETO, J. O. Efeitos adversos do uso dos canabinoides: qual o paradigma de segurança? **Brazilian Journal Of Pain**, [s. l.], 2023.

GEFFREY, A. L.; POLLACK, S. F.; BRUNO, P. L.; THIELE, E. A. Drug–drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. **Epilepsia**, [s. l.], v. 56, n. 8, p. 1246–1251, ago. 2015.

GINGRICH, J.; CHOUDHURI, S.; COURNOYER, P.; DOWNEY, J.; MULDOON JACOBS, K. Review of the oral toxicity of cannabidiol (CBD). **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 176, p. 113799, jun. 2023.

GRIFONI, L.; DONNO, G. D.; VANTI, G.; BERGONZI, M. C.; LUCERI, C.; BILIA, A. R. Short Lecture “Cannabidiol loaded self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral administration”. 88., 12 dez. 2022. **Planta Medica** [...]. [S. l.]: Georg Thieme Verlag KG, 12 dez. 2022. v. 88, p. SL-FOR02.

GROTENHERMEN, F.; MÜLLER-VAHL, K. The Therapeutic Potential of *Cannabis* and Cannabinoids. **Deutsches Ärzteblatt international**, [s. l.], 23 jul. 2012.

GURRAPU, N.; PRAVEEN KUMAR, E.; KOLLURI, P. K.; PUTTA, S.; SIVAN, S. K.; SUBHASHINI, N. J. P. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of novel 1,2,3-triazole tethered chalcone hybrids as potential anticancer agents. **Journal of Molecular Structure**, [s. l.], v. 1217, p. 128356, out. 2020.

HALL, O. M.; BROUSSARD, A.; RANGE, T.; CARROLL TURPIN, M. A.; ELLIS, S.; LIM, V. M.; CORNETT, E. M.; KAYE, A. D. Novel Agents in Neuropathic Pain, the Role of Capsaicin: Pharmacology, Efficacy, Side Effects, Different Preparations. **Current Pain and Headache Reports**, [s. l.], v. 24, n. 9, p. 53, set. 2020.

HARVEY, D. J.; MECHOULAM, R. Metabolites of cannabidiol identified in human urine. **Xenobiotica**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 303–320, jan. 1990.

HELFGOTT, S. M. Diclofenac-Associated Hepatotoxicity. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, [s. l.], v. 264, n. 20, p. 2660, 28 nov. 1990.

HLOŽEK, T.; UTTL, L.; KADERÁBEK, L.; BALÍKOVÁ, M.; LHOTKOVÁ, E.; HORSLEY, R. R.; NOVÁKOVÁ, P.; ŠÍCHOVÁ, K.; ŠTEFKOVÁ, K.; TYLŠ, F.; KUCHAR, M.; PÁLENÍČEK, T. Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion *in vivo* of CBD to THC. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. 1223–1237, dez. 2017.

HOSSAIN, K. R.; ALGHALAYINI, A.; VALENZUELA, S. M. Current Challenges and Opportunities for Improved Cannabidiol Solubility. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 19, p. 14514, 25 set. 2023.

HUESTIS, M. A.; SOLIMINI, R.; PICHINI, S.; PACIFICI, R.; CARLIER, J.; BUSARDÒ, F. P. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. **Current Neuropharmacology**, [s. l.], v. 17, n. 10, p. 974–989, 13 set. 2019.

HUNG, T. Y.; SEOW, V. K.; CHONG, C. F.; WANG, T. L.; CHEN, C. C. Gabapentin toxicity: an important cause of altered consciousness in patients with uraemia. **BMJ Case Reports**, [s. l.], v. 2009, p. bcr1120081268, 2009.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 139–154, jan. 2017.

JIANG, R.; YAMAORI, S.; OKAMOTO, Y.; YAMAMOTO, I.; WATANABE, K. Cannabidiol Is a Potent Inhibitor of the Catalytic Activity of Cytochrome P450 2C19. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 332–338, 2013.

KAMATOU, G. P. P.; VERMAAK, I.; VILJOEN, A. M.; LAWRENCE, B. M. Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 96, p. 15–25, 1 dez. 2013.

KAMEN, L. B.; FEEKO, K. J. Opioid Syndrome: Failed Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, Challenging Pain Syndromes. [s. l.], v. 25, n. 2, p. 375–395, 1 maio 2014.

KAUR, M.; VERMA, B. R.; ZHOU, L.; LAK, H. M.; KAUR, S.; SAMMOUR, Y. M.; KAPADIA, S. R.; GRIMM, R. A.; GRIFFIN, B. P.; XU, B. Association of pepper intake with all-cause and specific cause mortality – A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Preventive Cardiology**, [s. l.], v. 9, p. 100301, mar. 2022.

KENNY, P. W. Hydrogen-Bond Donors in Drug Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 65, n. 21, p. 14261–14275, 10 nov. 2022.

KIRK, R. D.; AKANJI, T.; LI, H.; SHEN, J.; ALLABABIDI, S.; SEERAM, N. P.; BERTIN, M. J.; MA, H. Evaluations of Skin Permeability of Cannabidiol and Its Topical Formulations by Skin Membrane-Based Parallel Artificial Membrane Permeability Assay and Franz Cell Diffusion Assay. **Medical Cannabis and Cannabinoids**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 129–137, 10 out. 2022.

KLEIN, C.; KARANGES, E.; SPIRO, A.; WONG, A.; SPENCER, J.; HUYNH, T.; GUNASEKARAN, N.; KARL, T.; LONG, L. E.; HUANG, X.-F.; LIU, K.; ARNOLD, J. C.; MCGREGOR, I. S. Cannabidiol potentiates  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics

during acute and chronic treatment in adolescent rats. **Psychopharmacology**, [s. l.], v. 218, n. 2, p. 443–457, nov. 2011. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2342-0>.

KUMAR, U. Cannabinoids: Role in Neurological Diseases and Psychiatric Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 152, 27 dez. 2024.

LAOASOKE, W.; CHOIPANG, C.; CHAIARWUT, S.; SUWANTONG, O.; CHUYSINUAN, ส. อ.; TECHASAKUL, S.; SANGSANOH, P.; SUPAPHOL, P. Polymeric Based Mucoadhesive Film for **Cannabidiol Control Release**. [s. l.], 23 maio 2023.

LI, Z.; ZHANG, H.; WANG, Y.; LI, Y.; LI, Q.; ZHANG, L. The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, [s. l.], v. 15, p. 1006908, 5 out. 2022.

LITTLE, S. E. Chapter 6 – Assessment and Management of Pain. In: LITTLE, S. E. (org.). **THE CAT (Second Edition)**. Philadelphia (PA): Elsevier, p. 113–159, 2025.

MACHADO BERGAMASCHI, M.; HELENA COSTA QUEIROZ, R.; WALDO ZUARDI, A.; ALEXANDRE S. CRIPPA, J. Safety and Side Effects of Cannabidiol, a *Cannabis sativa* Constituent. **Current Drug Safety**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 237–249, 1 set. 2011.

MAHMOUDINOODEZH, H.; TELUKUTLA, S. R.; BHANGU, S. K.; BACHARI, A.; CAVALIERI, F.; MANTRI, N. The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 438, 18 fev. 2022.

MAKHAKHE, L. Topical cannabidiol (CBD) in skin pathology – A comprehensive review and prospects for new therapeutic opportunities. **South African Family Practice**, [s. l.], v. 64, n. 1, 30 maio 2022.

MAKKI, I.; ZHENG-LIN, B.; KOHLI, M. Medical marijuana knowledge and attitudes amongst internal medicine residents. **BMC Primary Care**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 38, dez. 2022.

MASSALY, N.; MARKOVIC, T.; CREED, M.; AL-HASANI, R.; CAHILL, C. M.; MORON, J. A. Chapter Two – Pain, negative affective states and opioid-based analgesics: Safer pain therapies to dampen addiction. In: CALIPARI, E. S.; GILPIN, N. W. (org.). **International Review of Neurobiology**. Neurobiology of Addiction and Co-Morbid Disorders. [S. l.]: Academic Press, 2021. v. 157, p. 31–68.

MCANALLY, H.; BONNET, U.; KAYE, A. D. Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth. **Pain and Therapy**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 441–452, dez. 2020.

MCGETTIGAN, P.; HENRY, D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. **PLoS Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. e1001098, 27 set. 2011.

MIEBS, G.; MIELNICZUK, A.; KADZIŃSKI, M.; BACHORZ, R. A. Beyond the Arbitrariness of Drug-Likeness Rules: Rough Set Theory and Decision Rules in the Service of Drug Design. **Applied Sciences**, [s. l.], v. 14, n. 21, p. 9966, 31 out. 2024.

MOTE, Miss. A. N.; BHISE, Miss. P. B.; CHAVAN, Miss. R. D.; PATIL, Miss. P. P.; KENGAR, M. D. Pharmacokinetics and Cognitive Side Effects of Cannabidiol In Adult Patients. **International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology**, [s. l.], p. 221–228, 7 dez. 2022.

NASCIMENTO, L. M. S. D.; SANTOS, T. D. J. A. D.; COSTA JÚNIOR, J. S. D.; SILVA, D. D. C. Modelagem *in silico* das propriedades farmacocinéticas de ligantes com atividade antitumoral para Sarcoma 180. In: ANAIS ESTENDIDOS DO SIMPÓSIO BRASILEIRO DE COMPUTAÇÃO APLICADA À SAÚDE, 15 jun. 2021. **Anais Estendidos do XXI Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde (SBCAS Estendido 2021)** [...]. Brasil: Sociedade Brasileira de Computação (SBC), 15 jun. 2021. p. 109–114. DOI 10.5753/sbcas.2021.16110. Disponível em: [https://sol.sbc.org.br/index.php/sbcas\\_estendido/article/view/16110](https://sol.sbc.org.br/index.php/sbcas_estendido/article/view/16110). Acesso em: 3 ago. 2025.

NETO, E. M. R.; ROCHA VALADAS MARQUES, L. A.; LEITÃO LOTIF, M. A.; DANTAS LOBO, P. L.; DE QUEIROZ MARTINIANO, C. R.; DRAGO FERREIRA, M. A. TOXICIDADE DE ANESTÉSICOS LOCAIS NA PRÁTICA CLÍNICA. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 13, 31 mar. 2014.

OHLSSON, A.; LINDGREN, J.-E.; ANDERSSON, S.; AGURELL, S.; GILLESPIE, H.; HOLLISTER, L. E. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. **Biological Mass Spectrometry**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 77–83, fev. 1986.

OSBORNE, D. W.; MUSAKHANIAN, J. Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol®–Neat or Diluted Mixtures. **AAPS PharmSciTech**, [s. l.], v. 19, n. 8, p. 3512–3533, nov. 2018.

PAMPALAKIS, G. Underestimations in the *In silico*-Predicted Toxicities of V-Agents. **Journal of Xenobiotics**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 615–624, 22 out. 2023.

PATIL, N.; CHANDEL, V.; RANA, A.; JAIN, M.; KAUSHIK, P. Investigation of *Cannabis sativa* Phytochemicals as Anti-Alzheimer's Agents: An *In silico* Study. **Plants**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 510, 22 jan. 2023.

PAUDEL, K. S.; HAMMELL, D. C.; AGU, R. U.; VALIVETI, S.; STINCHCOMB, A. L. Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application: effect of permeation enhancers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, [s. l.], v. 36, n. 9, p. 1088–1097, 1 set. 2010.

PEDROSO, C. R.; BATISTA, F. L. O USO INDISCRIMINADO DOS ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIAS. [s. l.], n. 01, 2017.

PENG, J.; FAN, M.; AN, C.; NI, F.; HUANG, W.; LUO, J. A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [s. l.], v. 130, n. 4, p. 439–456, abr. 2022.

PIRIE, R.; STANWAY-GORDON, H. A.; STEWART, H. L.; WILSON, K. L.; PATTON, S.; TYERMAN, J.; COLE, D. J.; FOWLER, K.; WARING, M. J. An analysis of the physicochemical properties of oral drugs from 2000 to 2022. **RSC Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 15, n. 9, p. 3125–3132, 2024.

PITZANTI, G.; ROSA, A.; NIEDDU, M.; VALENTI, D.; PIREDDU, R.; LAI, F.; CARDIA, M. C.; FADDA, A. M.; SINICO, C. Transcutol® P Containing SLNs for Improving 8-Methoxypsoralen Skin Delivery. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. 973, 15 out. 2020.

QUARTUCCI, C. P.; PEREIRA, L. D. S.; FREITAS, G. L. D. USO DO CANABIDIOL COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA E PSORÍASE. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. e4114313, 2 nov. 2023.

REIMAN, A.; WELTY, M.; SOLOMON, P. *Cannabis* as a Substitute for Opioid-Based Pain Medication: Patient Self-Report. **Cannabis and Cannabinoid Research**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 160–166, jan. 2017.

RIBAUDO, G.; LANDUCCI, E.; GIANNANGELI, M.; MAZZANTINI, C.; MACCARINELLI, G.; MASTINU, A.; BONINI, S. A.; MEMO, M.; PELLEGRINI-GIAMPIETRO, D. E.; GIANONCELLI, A. Virtual screening and *in vitro* experiments highlight cannabidiol as a drug-like phosphodiesterase 9 inhibitor. **European Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 57, n. 12, p. 1954–1965, jun. 2023.

RIBOLDI, E.; LIMA, D. A.; DALLEGRAVE, E. Sensibilidade espécie-específica aos anti-inflamatórios não esteroidais: humanos X animais de companhia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 39–44, fev. 2012.

ROSENKRANTZ, H.; FLEISCHMAN, R. W.; GRANT, R. J. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s. l.], v. 58, n. 1, p. 118–131, mar. 1981.

ROSTOM, A.; MUIR, K.; DUBÉ, C.; JOLICOEUR, E.; BOUCHER, M.; JOYCE, J.; TUGWELL, P.; WELLS, G. W. Gastrointestinal Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Cochrane Collaboration Systematic Review. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [s. l.], v. 5, n. 7, p. 818–828.e5, 1 jul. 2007.

SANTIAGO, N. M.; LIMA, Y. M. Chronic headache and cannabinoids use: myths and truths. **Brazilian Journal Of Pain**, [s. l.], v. 6, 2023.

SANTOS, J. J. D.; OLIVEIRA, K. B. D.; JUNIOR, O. M. R. A **contribuição do profissional de enfermagem diante da automedicação – intoxicação medicamentosa por AINES**. [s. l.], 26 abr. 2023. DOI 10.5281/ZENODO.7868710. Disponível em: <https://zenodo.org/record/7868710>. Acesso em: 5 ago. 2025.

SCHEIDWEILER, K. B.; DESROSIERS, N. A.; HUESTIS, M. A. Simultaneous quantification of free and glucuronidated cannabinoids in human urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 413, n. 23–24, p. 1839–1847, nov. 2012.

SCHELLACK, N.; SCHELLACK, G.; FOURIE, J. A review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **SA Pharmaceutical Journal**, [s. l.], , p. 8–18, 1 jan. 2015.

SEIFERT, O.; BAERWALD, C. Interaction of pain and chronic inflammation. **Zeitschrift für Rheumatologie**, [s. l.], v. 80, n. 3, p. 205–213, abr. 2021.

SILVA, L. M. D.; DUTRA, V. D. S. V.; NASCIMENTO, G. V. A.; PAULA, P. N. C. R. D.; SILVA, F. J. D. Ibuprofeno induz toxicidade e mutagenicidade em diferentes organismos modelo expostos a concentrações ambientalmente relevantes e não relevante. **Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar**, [s. l.], v. 12, p. 245–258, 31 out. 2023.

SINGER, J. B.; LEWITZKY, S.; LEROY, E.; YANG, F.; ZHAO, X.; KLINKSTEIN, L.; WRIGHT, T. M.; MEYER, J.; PAULDING, C. A. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 42, n. 8, p. 711–714, ago. 2010.

SINGH, S. P.; GUINDON, J.; MODY, P. H.; ASHWORTH, G.; KOPEL, J.; CHILAKAPATI, S.; ADOGWA, O.; NEUGEBAUER, V.; BURTON, M. D. Pain and aging: A unique challenge in neuroinflammation and behavior. **Molecular Pain**, [s. l.], v. 19, p. 17448069231203090, jun. 2023.

SOUZA, M. V. de C.; CARVALHO, J. G. de; FALCÃO, L. C. N.; SANTOS, L. P. M. dos; COELHO, M. L. Propriedades fitoquímicas, uso terapêutico e toxicidade da Mentha piperita. **Revista de Casos e Consultoria**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. e27028–e27028, 15 dez. 2021.

STAROWICZ, K.; FINN, D. P. Cannabinoids and Pain: Sites and Mechanisms of Action. **Advances in Pharmacology**. [s. l.]: Elsevier, 2017.

SZAFLARSKI, J. P.; BEBIN, E. M.; COMI, A. M.; PATEL, A. D.; JOSHI, C.; CHECKETTS, D.; BEAL, J. C.; LAUX, L. C.; DE BOER, L. M.; WONG, M. H.; LOPEZ, M.; DEVINSKY, O.; LYONS, P. D.; ZENTIL, P. P.; WECHSLER, R.; CBD EAP STUDY GROUP. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. **Epilepsia**, [s. l.], v. 59, n. 8, p. 1540–1548, ago. 2018.

TAHA, I. E.; ELSOHLY, M. A.; RADWAN, M. M.; ELKANAYATI, R. M.; WANAS, A.; JOSHI, P. H.; ASHOUR, E. A. Enhancement of cannabidiol oral bioavailability through the development of nanostructured lipid carriers: *In vitro* and *in vivo* evaluation studies. **Drug Delivery and Translational Research**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 2722–2732, ago. 2025.

THIELE, E.; MARSH, E.; MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA, M.; HALFORD, J. J.; GUNNING, B.; DEVINSKY, O.; CHECKETTS, D.; ROBERTS, C. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. **Epilepsia**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 419–428, mar. 2019.

TOMIĆ, M.; MICOV, A.; PEKIKOZA, U.; STEPANOVIĆ-PETROVIĆ, R. Chapter 1 – Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Potential Benefits of NSAIDs Modified-Release Preparations. *In*: ČALIJA, B. (org.). **Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs**. Boston: Academic Press, 2017. p. 1–29.

TORRES, M. L. A. Toxicidade dos anestésicos locais: o debate continua! **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s. l.], v. 56, n. 4, ago. 2006.

TÓTH, K. F.; ÁDÁM, D.; BÍRÓ, T.; OLÁH, A. Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the “C(ut)annabinoid” System. **Molecules**, [s. l.], v. 24, n. 5, p. 918, 6 mar. 2019.

TZADOK, M.; ULIEL-SIBONI, S.; LINDER, I.; KRAMER, U.; EPSTEIN, O.; MENASCU, S.; NISSENKORN, A.; YOSEF, O. B.; HYMAN, E.; GRANOT, D.; DOR, M.; LERMAN-SAGIE, T.; BEN-ZEEV, B. CBD-enriched medical *Cannabis* for intractable pediatric epilepsy. **Seizure**, [s. l.], v. 35, p. 41–44, fev. 2016.

ÜBERALL, M. A.; SIMANSKI, C.; ZELNIG, M.; EERDEKENS, M.; ENGELEN, S.; HEINE, M.; PERCOT, F.; FREITAS, R.; GUERRA, L. G.; QUANDEL, T. Progressive Response of Repeated Treatment with High-Concentration (179 mg) Capsaicin Patch in Peripheral Neuropathic Pain After Surgical or Traumatic Nerve Injury: Findings from the 12-Month German CASPAR Registry Study. **Pain and Therapy**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 1399–1416, ago. 2025.

ÜBERALL, M.; QUANDEL, T.; ENGELEN, S.; GARCIA-GUERRA, L.; FAJRI, T.; ALLEN, S.; FREITAS, R.; KENDER, Z.; EERDEKENS, M. CASPAR: a retrospective cohort study of the high-concentration capsaicin topical system in patients with painful diabetic peripheral neuropathy of the feet. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. e004864, maio 2025.

VENNELAKANTI, V.; QI, H. W.; MEHMOOD, R.; KULIK, H. J. When are two hydrogen bonds better than one? Accurate first-principles models explain the balance of hydrogen bond donors and acceptors found in proteins. **Chemical Science**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 1147–1162, 2021.

WIFFEN, P. J.; DERRY, S.; BELL, R. F.; RICE, A. S.; TÖLLE, T. R.; PHILLIPS, T.; MOORE, R. A. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], v. 2020, n. 2, 9 jun. 2017.

WOOD, D. M.; MONAGHAN, J.; STREETE, P.; JONES, A. L.; DARGAN, P. I. Fatality after deliberate ingestion of sustained-release ibuprofen: a case report. **Critical Care**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. R44, 8 mar. 2006.

YANG, X.; WEI, X.; MU, Y.; LI, Q.; LIU, J. A review of the mechanism of the central analgesic effect of lidocaine. **Medicine**, [s. l.], v. 99, n. 17, p. e19898, abr. 2020.

ZAND, L.; MCKIAN, K. P.; QIAN, Q. Gabapentin Toxicity in Patients with Chronic Kidney Disease: A Preventable Cause of Morbidity. **The American Journal of Medicine**, [s. l.], v. 123, n. 4, p. 367–373, abr. 2010.

ZHANG, W.; ZHANG, Y.; FAN, J.; FENG, Z.; SONG, X. Pharmacological activity of capsaicin: Mechanisms and controversies (Review). **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 38, 15 jan. 2024.

## **SOBRE OS AUTORES**

---

### **Ana Cristina Sousa Gramoza Vilarinho**

---

Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal do Piauí (2012), Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela UFPI (2015). Doutorado em Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco (2019). Tem experiência na área de Farmácia com ênfase em desenvolvimento e controle de qualidade de medicamentos. Atualmente é professora do Centro Universitário Tecnológico de Teresina (desde 2022) e Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul (desde 2023).

### **Ana Paula dos Reis Nascimento**

---

Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul.

### **Antonia Amanda Cardoso de Almeida**

---

Doutora em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO/UEMA), com estágio doutoral (sanduíche) realizado na Universidade de Coimbra, Portugal. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Graduada em Licenciatura Plena em Química pela UFPI. Experiência na área de Farmacologia de produtos naturais, com ênfase em Neuroquímica. Atualmente é Professora Adjunta da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), atuando na área de Química Orgânica, vinculada ao Departamento de Química e Biologia do Centro de Estudos Superiores de Caxias (CESC/UEMA). Desenvolve pesquisa na área de Química dos Produtos Naturais e Ensino de Química.

### **Arnor Rodrigues da Silva**

---

Graduado em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul.

### **Beatriz Rolins Mendes**

---

Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul.

### **Cherley Carreiro Viana**

---

Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul.

### **Flávia de Araújo Berenguer de Santana**

---

Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul.

### **Francisco Mayron de Sousa e Silva**

---

Graduado pela Faculdade do Piauí (FAPI) em 2014, atualmente cursa o doutorado em Ciências Farmacêuticas na Universidade Federal do Piauí (UFPI), com apoio financeiro da CAPES. Concluiu o mestrado em Engenharia de Materiais pelo Instituto Federal de

Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (PPGEM - IFPI), também com suporte da CAPES. É membro ativo do grupo de pesquisa vinculado ao Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo em Medicamentos e Correlatos (LITE), coordenado pelo Professor Dr. Lívio César Cunha Nunes. Ao longo de sua trajetória acadêmica, realizou especializações em Saúde Coletiva no Instituto Brasil de Ensino (IBRA) e em Mentoria para a Educação Profissional no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo (IFES), além de ter adquirido habilidades em Terapia Manual e Terapia Intensiva. Como docente universitário, atua na área de Fisioterapia na Saúde da Família e Comunidade, contribuindo para a formação de novos profissionais. Foi tutor do Curso Técnico em Vigilância em Saúde com Ênfase no Combate às Endemias, promovido pelo CONASEMS em parceria com a UFRGS, e preceptor de estágio ambulatorial em Fisioterapia no Centro Universitário UNINASSAU, supervisionando estagiários em disciplinas como Fisioterapia Social, Uroginecologia e Obstetrícia, Traumatologia-Ortopedia, Reumatologia, Geriatria, Fisioterapia Desportiva e Neurológica. Atua também na área da saúde comunitária por meio de seu trabalho junto à Prefeitura Municipal de Agricolândia-PI, onde presta cuidados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Suas linhas de pesquisa incluem a reparação óssea utilizando biomateriais, com foco na recuperação funcional de pacientes, e a epidemiologia de casos de HIV/AIDS no Piauí, contribuindo para o avanço das estratégias em saúde pública.

### **Iluska Martins Pinheiro**

---

Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí (2020) sob orientação da profa. Dra. Marcília Pinheiro da Costa. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) 2014, na área de Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos. Possui graduação em Farmácia pela UFPI (2002). Possui habilitação Farmacêutico-Bioquímica pela UFPI (2005). Possui especialização em Saúde Pública pela UFPI (2008) e especialização em Microbiologia aplicada ao Laboratório Clínico pelo IESC (2016). Tem experiência na área de Farmácia, com ênfase em Farmácia de manipulação (formulações farmacêuticas semissólidas) e Farmácia Hospitalar (atuou no Sistema de Dose Unitária). Além disso, experiência em Docência nas disciplinas de farmacotécnica I, II e Cosmetologia na Faculdade Integral Diferencial (FACID - 2015). Desempenhou função de Supervisão no Laboratório de Microbiologia do LACEN-PI (2011-2017). Atualmente é Farmacêutica-Bioquímica da Secretaria do Estado da Saúde do Piauí (LACEN-PI), atuando no Laboratório de Microbiologia; é docente das disciplinas Fundamentos de Farmacotécnica, Farmacotécnica Avançada, Cosméticos e Sanificantes, Microbiologia Clínica e Controle de Qualidade Microbiológico de Medicamentos no Centro Universitário Maurício de Nassau Redenção Teresina/Sul - Redenção. Desenvolve pesquisas de formulações farmacêuticas tópicas para tratamento de leishmaniose cutânea.

---

**Isadora Viana Amorim**

Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul.

---

**João Victor da Costa Silva**

Acadêmico do Curso de Farmácia no Centro Universitário Maurício de Nassau – Teresina/Sul.

---

**João Victor Tavares N. Pereira**

Acadêmico do Curso de Farmácia no Centro Universitário Maurício de Nassau – Teresina/Sul. Tem experiência na área de Farmácia, com ênfase em Farmacotécnica e tecnologia farmacêutica.

---

**Juciana Moreira Batista da Silva**

Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul.

---

**Lívio Cesar Cunha Nunes**

Graduado em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (1996), habilitação em Indústria Farmacêutica pela Universidade Federal do Ceará (1997), Mestrado (2000), Doutorado (2008) em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco e pós-doutorado (2012) em Tecnologia Farmacêutica pela Universidade de Coimbra – Portugal. Professor Associado do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí, membro permanente do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas e Ciências dos Materiais – Mestrado e Doutorado (UFPI) e do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia – Doutorado (UFPI/RENORBIO). Bolsista de Produtividade em Desenvolvimento Tecnológico e Extensão Inovadora – DT nos períodos de 2013-15 e 2017 – atual.

---

**Luis Arthur de Moraes Oliveira**

Graduado em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul.

---

**Lyghia Maria Araújo Meirelles**

Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Piauí (2009). Especialista em Análises Clínicas pelo IBPEX (2012). Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí (2012). Doutora em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica de Medicamentos pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (2019). Bolsista da CAPES do Programa Pesquisador Visitante Especial (PPVE) – doutorado sanduíche – na Universidad de Granada, Espanha (2017-2018). Tem experiência na área de Farmácia, com ênfase em produção e controle de medicamentos, estudos de adsorção, aplicação de argilas no delineamento de sistemas de liberação e estratégias de solubilização de fármacos. Atualmente é professora do Centro Universitário Santo Agostinho (desde 2013), bem com atuou como professora do Centro Universitário Maurício de Nassau

(2019–2024) nos cursos de graduação em Farmácia e Tecnologia em Estética e Cosmética.

---

**Marília Isabela dos Santos Pereira**

Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul.

---

**Maurício Pires de Moura do Amaral**

Possui graduação em Farmácia (UFPI/2002), Mestrado em Farmacologia (UFPI/2009) e doutorado pela Rede Nordeste de Biotecnologia, RENORBIO, Brasil (2017). Em 2019 realizou estágio no laboratório Addiction Biology do Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (I3s), na Universidade do Porto-Portugal onde explorou a influência da metanfetamina no comportamento de preferência e memória de roedores. Atualmente é professor Associado I do Curso de Farmácia (CCS/UFPI) onde ministra as disciplinas de Biofarmácia e Toxicologia Geral. Na pós-graduação de Ciências Farmacêuticas (PPGCF) ministra a disciplina de Etnofarmacologia e colabora com a disciplina de Mecanismos Gerais da Ação e Metabolismo de Fármacos. Coordena o Laboratório de Neurociência do Comportamento Adictivo (LNCA) onde desenvolve pesquisas avaliando os efeitos farmacológicos e toxicológicos de psicodélicos naturais e sintéticos em modelos experimentais de adicção às drogas, ansiedade e depressão. Além disso, investiga, juntamente com o Instituto de criminalística do Piauí, o mercado e a qualidade das drogas ilícitas através da identificação dos seus principais adulterantes.

---

**Mayra Thaissa Lima Silva**

Acadêmica do Curso de Farmácia no Centro Universitário Maurício de Nassau – Teresina/Sul.

---

**Paulo Jordão de Oliveira Cerqueira Fortes**

Possui graduação em Business Administration – University of Nebraska at Omaha (2000) e doutorado em Doutorado em Administração pelo Centro Universitário da FEI (2020). Atualmente é vice-presidente do Partners of America no PI – Partners Of The Americas, relator comitê de ética e pesquisa do Instituto Camilo Filho (ICF), International Recruiter – University of Nebraska e professor titular da Universidade Federal do Piauí, atuando principalmente nos seguintes temas: marketing, estratégias empreendedoras, mercados voláteis, unidade de conservação, condutores; Piauí e Governance.

---

**Renata Pereira Silva**

Doutoranda e Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA) com bolsa integral do PROUNI. Durante a graduação, atuou como monitora nas disciplinas de Fisiologia, Anatomia Humana e Biofísica, além de realizar iniciação científica pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC). Pós-graduada em Farmácia Clínica e Hospitalar pela Faculdade Dom Alberto (2020) e em Oncologia e

Hemoterapia pela Faculdade Unileya (2021). Membro do Grupo de Pesquisa do Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo em Produtos Farmacêuticos e Correlatos (LITE), com experiência na organização e participação de eventos científicos nacionais e internacionais, apresentando trabalhos relevantes na área. Possui forte interesse e expertise em farmacologia, toxicologia, tecnologia farmacêutica, cosmetologia, assistência farmacêutica, atenção farmacêutica e saúde pública.

### **Ronaldo Costa**

---

Graduado em Farmácia pela Universidade Federal da Paraíba (UFC) (1981). Farmacêutico bioquímico do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Piauí "Dr. Costa Alvarenga", e da Fundação Municipal de Saúde de Teresina. Mestre em Farmacologia Clínica pela UFC. Tem experiência na área de Farmácia, com ênfase em Análises Clínicas. Docente de disciplinas da área da saúde no curso de farmácia do no Centro Universitário Maurício de Nassau – Teresina/Sul.

### **Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho**

---

Graduado em Licenciatura em Química, Especialista em Ensino de Química e suas Tecnologias, Doutor em Biotecnologia de Produtos Naturais pela Universidade Federal do Piauí (UFPI), com estágio sanduíche na Universidade de Coimbra, Portugal. Realizou Pós-Doutorado vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPI, atuando no desenvolvimento de formulações funcionais com biomassa de Spirulina (*Arthrospira platensis*). Atualmente, é professor no Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Unidade Teresina/Sul, onde também exerce a função de supervisor da Liga Acadêmica de Ciências Farmacêuticas (LACIF), integra o Núcleo Docente Estruturante (NDE) e o Conselho do Curso de Farmácia. Também atua como professor do curso de Farmácia do Centro Universitário Tecnológico de Teresina (UNICET), como professor de Ciências vinculado à Secretaria Municipal de Educação de Timon - MA e como professor-tutor do curso de Licenciatura em Química na modalidade de Ensino a Distância (EaD) da UFPI. Tem experiência na área de Química, com foco em Química de Produtos Naturais, desenvolvimento de biomateriais, complexos de inclusão e metodologias ativas de ensino.

### **Sara da Silva Lima**

---

Acadêmica do curso de Farmácia na Universidade Federal do Piauí (UFPI), realizando Iniciação Científica no Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo em produtos farmacêuticos e correlatos (LITE/UFPI) orientada pelo prof. Dr. Lívio Cesar Cunha Nunes. Seu interesse se concentra na pesquisa com plantas medicinais, buscando integrar conhecimentos em tecnologia para avançar nessa área promissora da saúde.

### **Suyanne Kássia Soares Pereira**

---

Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí (2020–2024). Atualmente professora da Rede Estadual de Ensino do Piauí – SEDUC. Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Piauí (2016–2018). Graduada em Licenciatura plena em Química pela Universidade Federal do Piauí (2008–2012). Desenvolve pesquisa nas áreas de Química Farmacêutica Medicinal, com ênfase em Neuroquímica e Química dos Produtos Naturais e Farmacologia, atuando principalmente nos seguintes temas: Bioensaios da enzima acetilcolinesterase, ensaios da atividade antioxidante obtidos de plantas medicinais, testes comportamentais e indução da perda de memória em modelos animais, na terapia da Doença de Alzheimer. Atua no grupo de Pesquisa de Produtos Naturais em Neuroquímica Experimental.

### **Tacyana Pires de Carvalho Costa**

---

Graduada em Biomedicina pela Faculdade Aliança e em Farmácia pela Faculdade Maurício de Nassau, possui Doutorado em Engenharia Biomédica pela Universidade Brasil, com foco na tolerância de fungos à radiação UV-B e ao calor. Mestre em Farmacologia Clínica pela Universidade Federal do Ceará, desenvolvendo pesquisas em toxicologia genética, e Especialista em Biologia Parasitária pelo Instituto Federal do Piauí. Atuou em pesquisas no Laboratório Central de Saúde Pública do Piauí e exerce a docência na área da Saúde, ministrando disciplinas como Bioquímica Clínica, Microbiologia Médica (Bacteriologia, Virologia, Micologia e Parasitologia) e Saúde Coletiva. Atualmente, é professora no Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Unidade Teresina/Sul.

### **Thalita Brenda dos Santos Vieira**

---

Doutoranda em Química pela Universidade Federal do Piauí (UFPI), vinculada ao Laboratório de Aprendizagem Criativa (LACRI/UFPI). Mestre em Química pela Universidade Estadual do Piauí (UESPI), campus Poeta Torquato Neto (2023), e Licenciada em Química pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (IFPI), campus Cocal (2020). Atuou como bolsista da CAPES no Programa de Residência Pedagógica, estagiária no IFPI e monitora de Química no Programa de Acolhimento ao Estudante Ingressante (PRAEI). Foi professora substituta do IFPI, campus Cocal. Tem experiência em docência no ensino superior e ensino médio. Suas áreas de interesse incluem formação inicial de professores de Química, ensino de Ciências, produção de materiais didáticos e uso de tecnologias educacionais.

### **Vera Lúcia de Sousa Silva**

---

Graduada em Enfermagem pelo Faculdade Aliança, atual Centro Universitário Maurício de Nassau (2008–2012), com pesquisa voltada à assistência ao paciente renal crônico em início de hemodiálise. Especialista em Hematologia Clínica e Banco de Sangue pelo Instituto Educacional Santa Catarina – IESC (2015–2017), com ênfase em controle de

qualidade interno em imuno-hematologia. Também possui especialização Multiprofissional em Nefrologia pela UNINTER (2013–2014), onde investigou o processo de adaptação de pacientes renais crônicos no início da hemodiálise. Concluiu ainda a especialização em Enfermagem em Cardiologia pela Universidade Estadual do Piauí – FACIME (2012–2014), com foco na atuação do enfermeiro frente à parada cardiorrespiratória intra-hospitalar. Atua nas áreas de enfermagem clínica, nefrologia, cardiologia e hemoterapia, com experiência prática em unidades hospitalares e serviços especializados de saúde.

**Yêzha Maria Guimarães Silva**

---

Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Teresina/Sul.

## SOBRE OS ORGANIZADORES

---



### **Rusbene Bruno Fonseca de carvalho**

---

Graduado em Licenciatura em Química, Especialista em Ensino de Química e suas Tecnologias, Doutor em Biotecnologia de Produtos Naturais pela Universidade Federal do Piauí (UFPI), com estágio sânduíche na Universidade de Coimbra, Portugal. Realizou Pós-Doutorado vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPI, atuando no desenvolvimento de formulações funcionais com biomassa de Spirulina (*Arthrospira platensis*). Atualmente, é professor no Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Unidade Teresina/Sul, onde também exerce a função de supervisor da Liga Acadêmica de Ciências Farmacêuticas (LACIF), integra o Núcleo Docente Estruturante (NDE) e o Conselho do Curso de Farmácia. Também atua como professor de Ciências vinculado à Secretaria Municipal de Educação de Timon - MA e como professor-tutor do curso de Licenciatura em Química na modalidade de Ensino a Distância (EaD) da UFPI. Tem experiência na área de Química, com foco em Química de Produtos Naturais, desenvolvimento de biomateriais, complexos de inclusão e metodologias ativas de ensino.



### **Roberto Gomes da Silva**

---

Farmacêutico e Bacharel em Direito pela Universidade Federal do Piauí (UFPI). Atualmente é coordenador dos cursos de Farmácia e Biomedicina na Uninassau, Unidade Teresina/Sul. Atua também como farmacêutico magistral na Vittal Farmácia de Manipulação (desde 2017) e como cooperador voluntário da Pastoral da Criança na Paróquia Nossa Senhora da Glória, em Teresina/PI. Possui vasta experiência na área de Assistência Farmacêutica, tendo atuado como farmacêutico assistente, chefe farmacêutico e gerente farmacêutico na empresa Bompreço Supermercados do Nordeste Ltda (2003–2009), atualmente vinculada ao grupo Walmart Brasil. Atuou ainda na Secretaria de Estado da Saúde do Piauí (SESAPI), junto à Diretoria de Unidade de Assistência Farmacêutica (DUAF), sendo responsável pela centralização da distribuição de medicamentos da rede hospitalar estadual e exercendo função técnica no setor. De 2009 a 2015 integrou a equipe de farmacêuticos da rede de drogarias BigBen. Na área acadêmica, foi professor convidado da Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA), atuando na especialização em Gestão de Serviços de Saúde, na disciplina de Gestão de Materiais e Medicamentos. Também coordenou o curso de Farmácia da Faculdade de Educação de Bacabal (FEBAC), onde lecionou diversas disciplinas, entre elas: Farmácia Hospitalar, Química Clínica, Química Farmacêutica, Farmacologia, Farmacologia para Enfermagem, Introdução às Ciências Farmacêuticas e Controle de Qualidade de Medicamentos. Possui aperfeiçoamento na área de licitações, com formação como pregoeiro, e sólida experiência tanto na gestão pública quanto na docência superior e prática farmacêutica em contextos hospitalares, comunitários e magistral.

O livro "**Explorando as Ciências Farmacêuticas: Reflexões Acadêmicas**" é fruto do esforço colaborativo de alunos, professores e egressos do curso de Farmácia do Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Teresina Sul.

A obra reúne uma seleção de artigos científicos organizados em dez capítulos, contemplando desde o acompanhamento farmacêutico em terapias com opioides até o potencial terapêutico de compostos bioativos. Também aborda temas como automedicação, uso off-label, resistência microbiana, canabinoides e nanotecnologia. Os textos, originados, em sua maioria, de Trabalhos de Conclusão de Curso, refletem o compromisso acadêmico com a formação crítica e com a prática farmacêutica alinhada às demandas do sistema de saúde.

Ao aliar rigor metodológico à aplicabilidade prática, os capítulos demonstram o amadurecimento científico dos autores e evidenciam o papel da universidade como espaço de produção de conhecimento relevante e transformador. A linguagem clara e fundamentada favorece tanto o aprofundamento acadêmico quanto a consulta por profissionais em busca de atualização técnica.

Trata-se, portanto, de uma obra essencial para estudantes, docentes e profissionais da saúde que desejam refletir criticamente sobre os desafios e avanços das ciências farmacêuticas no Brasil, bem como inspirar novas pesquisas e práticas baseadas em evidências.

APOIO:



**UNINASSAU**

**2025**