

# Farmácia:

fronteiras na pesquisa e desenvolvimento

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)

**Atena**  
Editora  
Ano 2024

# Farmácia:

fronteiras na pesquisa e desenvolvimento

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)

**Atena**  
Editora  
Ano 2024

**Editora chefe**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2024 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2024 Os autores

Copyright da edição © 2024 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial**

**Ciências Biológicas e da Saúde**

- Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso
- Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília
- Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
- Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
- Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
- Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina
- Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto
- Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
- Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
- Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
- Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
- Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
- Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
- Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
- Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
- Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
- Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
- Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
- Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
- Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
- Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
- Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
- Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
- Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
- Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
- Profª Drª Lara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
- Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
- Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
- Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba–UFDP
- Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
- Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
- Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
- Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
- Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
- Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
- Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
- Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
- Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

**Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento**

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Débora Luana Ribeiro Pessoa

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

F233 Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento /  
Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta  
Grossa - PR: Atena, 2024.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-2134-4

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.344240501>

1. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro  
(Organizadora). II. Título.

CDD 615

**Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166**

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.








A obra “Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento” que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõem seus seis capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetiva estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país e do exterior. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à assistência farmacêutica, fitoterapia, farmacologia, entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pelas Ciências Farmacêuticas, apresentando artigos que apresentam estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.


Deste modo a obra “Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento” resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!

Débora Luana Ribeiro Pessoa

<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>1</b>
INTERAÇÃO SINÉRGICA ENTRE O EXTRATO ETANÓLICO DAS FOLHAS DE <i>Cochlospermum regium</i> E O COMPOSTO HIDRATO DE PENTA-O-GALOIL-B-D-GLUCOSE NO CONTROLE DE <i>Staphylococcus aureus</i>	
Flávia Duarte Rodrigues	
Fernanda Galvão	
Diana Liz Jimenez Rolão	
João Vítor de Andrade dos Santos	
Fabiana Gomes da Silva Dantas	
Kelly Mari Pires de Oliveira	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405011">https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405011</a>	
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>10</b>
O IMPACTO DO ÔMEGA 3 NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM SINDROME METABÓLICA	
Maria José Barbosa	
Iara Jariane Soares da Silva	
Tiberio Cesar de Lima Vasconcelos	
Cristiane Gomes Lima	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405012">https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405012</a>	
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>22</b>
DIFICULDADES NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA O HIV	
Maria Laura Santana	
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos	
Cristiane Gomes Lima	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405013">https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405013</a>	
<b>CAPÍTULO 4 .....</b>	<b>37</b>
OS DESAFIOS DA NANOTECNOLOGIA EM MEDICAMENTOS	
Carla Pereira Guedes	
Maria Eduarda Marques de Lima	
Luciana Arantes Dantas	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405014">https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405014</a>	
<b>CAPÍTULO 5 .....</b>	<b>51</b>
ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO USO DO METILFENIDATO EM CRIANÇAS COM DIAGNÓSTICO DE TDAH	
Arthur Vinnicius Ferreira Silva	
Yuri Gomes Maciel	
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos	
Cristiane Lima Gomes	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405015">https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405015</a>	
<b>CAPÍTULO 6 .....</b>	<b>62</b>
EXCIPIENTES PARA MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS: UMA ANÁLISE DA	

**PRODUÇÃO CIENTÍFICA BRASILEIRA**

Nataly Christine Soares Gama  
Monique Mendes de Queiroz  
Raquel Dourado Braz  
Kathlyen Vitória Ferreira dos Santos  
Monique Almeida Vila Nova  
Morganna Thinesca Almeida Silva  
Ighor Costa Barreto  
José Marcos Teixeira de Alencar Filho  
Ticiano Gomes do Nascimento  
Salvana Priscylla Manso Costa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3442405016>

**SOBRE A ORGANIZADORA .....78**

**ÍNDICE REMISSIVO .....79**

## INTERAÇÃO SINÉRGICA ENTRE O EXTRATO ETANÓLICO DAS FOLHAS DE *Cochlospermum regium* E O COMPOSTO HIDRATO DE PENTA-O-GALOIL- $\beta$ -D-GLUCOSE NO CONTROLE DE *Staphylococcus aureus*

Data de aceite: 02/01/2024

### **Flávia Duarte Rodrigues**

Universidade Federal da Grande Dourados, UFGD - Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/8381287953354369>

### **Fernanda Galvão**

Universidade Federal da Grande Dourados, UFGD - Faculdade de Ciências da Saúde.  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/5467407206548408>

### **Diana Liz Jimenez Rolão**

Universidade Federal da Grande Dourados, UFGD - Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/8994898565098176>

### **João Vítor de Andrade dos Santos**

Universidade Federal da Grande Dourados, UFGD - Faculdade de Ciências da Saúde.  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/2771209341375012>

### **Fabiana Gomes da Silva Dantas**

Universidade Federal da Grande Dourados, UFGD - Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/0697584778581034>

### **Kelly Mari Pires de Oliveira**

Universidade Federal da Grande Dourados, UFGD - Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/57375745884149214>

**RESUMO:** *Cochlospermum regium* (Schrank) Pilg., conhecido como “algodãozinho” ou “algodão-do-campo”, é uma planta nativa do Cerrado. Pesquisas recentes destacaram a eficácia do extrato etanólico das folhas de *C. regium* frente *Staphylococcus aureus* e identificaram os compostos de maior detectabilidade do extrato, sendo eles, galato de metila, quercitrina e 1,2,3,4,6-pentagalloyl-glucose que apresentam na literatura atividade antimicrobiana. Desta forma, levando em consideração a efetividade do extrato de *C. regium* frente *S. aureus* e as possíveis interações com compostos isolados que podem potencializar a atividade antibacteriana, o presente estudo teve como objetivo avaliar o sinergismo do extrato etanólico das folhas de *C. regium* e seus principais componentes fitoquímicos. Foram adquiridos comercialmente os compostos metil-3,4,5-trihidroxibenzoato (similaridade

estrutural com galato de metila) hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose (similaridade estrutural com 1,2,3,4,6-pentagalloyl-glucose) e quercitrina. O extrato foi obtido por extração etanólica das folhas de *C. regium*. A concentração inibitória mínima (CIM) do extrato e dos compostos foi avaliada frente *S. aureus* fornecido pela *American Type Culture Collection* (ATCC 25923) por meio do teste microdiluição em caldo com concentrações de 0,24  $\mu\text{g/mL}$  a 250  $\mu\text{g/mL}$ . Os compostos sem resultados de CIM foram excluídos da avaliação sinérgica. O sinergismo foi determinado pelo ensaio de *checkerboard* com concentrações de 0,97 a 125  $\mu\text{g/mL}$  e de 3,90 a 500  $\mu\text{g/mL}$  para hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose e extrato de *C. regium*, respectivamente, frente *S. aureus*. Os resultados indicaram que hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose apresentou CIM de 31,25  $\mu\text{g/mL}$  contra *S. aureus*, apresentando também atividade bactericida de 250  $\mu\text{g/mL}$ . O ensaio de *checkerboard* demonstrou uma interação sinérgica entre o extrato e o hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose, apresentando uma redução de 130 vezes da CIM do hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose, indicando aumento da atividade antibacteriana quando combinados. Os resultados obtidos neste trabalho, além de inéditos, são promissores para futuras perspectivas de tratamento de infecções por *S. aureus*.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Cochlospermum regium*, compostos fitoquímicos, sinergismo, bioatividades.

## SYNERGISTIC INTERACTION BETWEEN THE ETHANOLIC EXTRACT OF *Cochlospermum regium* LEAVES AND THE COMPOUND PENTA-O-GALLOYL- $\beta$ -D-GLUCOSE HYDRATE IN THE CONTROL OF *Staphylococcus aureus*

**ABSTRACT:** *Cochlospermum regium* (Schrank) Pilg., known as “algodãozinho” or “algodão-do-campo”, is a plant native to the Cerrado. Recent research has highlighted the effectiveness of the ethanolic extract of *C. regium* leaves against *Staphylococcus aureus* and identified the compounds with the highest detectability in the extract, namely methyl gallate, quercitrin and 1,2,3,4,6-pentagalloyl-glucose that present antimicrobial activity in the literature. Thus, taking into account the effectiveness of the *C. regium* extract against *S. aureus* and the possible interactions with isolated compounds that can enhance the antibacterial activity, the present study aimed to evaluate the synergism of the ethanolic extract of *C. regium* leaves and its main phytochemical components. The compounds methyl-3,4,5-trihydroxybenzoate (structural similarity with methyl gallate), penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose hydrate (structural similarity with 1,2,3,4,6-pentagalloyl-glucose) and quercitrin were commercially acquired. The extract was obtained by ethanolic extraction from *C. regium* leaves. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the extract and compounds was evaluated against *S. aureus* supplied by the American Type Culture Collection (ATCC 25923) using the broth microdilution test with concentrations from 0.24  $\mu\text{g/mL}$  to 250  $\mu\text{g/mL}$ . Compounds without MIC results were excluded from synergistic evaluation. Synergism was determined by the checkerboard assay with concentrations of 0.97 to 125  $\mu\text{g/mL}$  and 3.90 to 500  $\mu\text{g/mL}$  for penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose hydrate and *C. regium* extract, respectively, against *S. aureus*. The results indicated that penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose hydrate presented an MIC of 31.25  $\mu\text{g/mL}$  against *S. aureus*, also presenting bactericidal activity of 250  $\mu\text{g/mL}$ . The checkerboard assay demonstrated a synergistic interaction between the extract and penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose hydrate, showing a 130-fold reduction in the MIC of penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose hydrate, indicating increased antibacterial activity when combined. The results obtained in this work, in addition to being

unprecedented, are promising for future perspectives on the treatment of *S. aureus* infections.

**KEYWORDS:** *Cochlospermum regium*, phytochemical compounds, synergy, bioactivities.

## 1 | INTRODUÇÃO

*Cochlospermum regium* (Schrank) Pilg., também conhecido como “algodãozinho” ou “algodão-do-campo”, é uma espécie nativa do bioma Cerrado e regiões próximas ao Pantanal no Brasil (NETO, 2016). Suas propriedades medicinais têm levado à exploração das raízes e caule da planta para tratamentos tradicionais (SÓLON et al., 2009). Estudos realizados por Galvão et al. (2020; 2023), demonstraram o potencial antibacteriano do extrato etanólico das folhas de *C. regium* frente *Staphylococcus aureus* e evidenciou três compostos com maior detectabilidade, sendo eles, metil-3,4,5-trihidroxibenzoato, quercitrina e 1,2,3,4,6-pentagalloyl-glucose que apresenta similaridade química com o hidrato de penta-O-galloyl-β-D-glucose.

O composto 1,2,3,4,6-pentagalloyl-glucose é caracterizado como um tanino hidrossolúvel que contém cinco grupos galoila com uma glicose em seu núcleo e possui estruturas específicas que conferem alta atividade biológica. Dentre as suas atividades farmacológicas descritas na literatura, destaca-se seu potencial antioxidante, anti-inflamatório, anticâncer (BALKRISHNA et al., 2022; CAO et al. 2014; TORRES-LEÓN et al., 2017; ZHANG et al., 2019) e principalmente sua atividade antibacteriana frente *S. aureus* (HRICOVÍNIOVÁ et al., 2021; JIAMBOONSRI et al., 2011; LIN et al., 2011).

Em um cenário de potencialização de atividade antibacteriana com uma perspectiva de redução de compostos sintéticos, avaliar a interação sinérgica de compostos isolados com extratos naturais pode ser uma alternativa factível e promissora. O sinergismo é um fenômeno de destaque no estudo de extratos vegetais com compostos isolados. Ele representa uma interação positiva que ocorre quando dois agentes são combinados, resultando em um efeito inibitório maior do que a simples soma de seus efeitos individuais (SILVA et al., 2019).

Levando em consideração o potencial bioativo descrito na literatura científica de *C. regium* frente *S. aureus* e a identificação de compostos de maior detectabilidade em suas folhas, bem como, o possível aumento de atividade biológica por meio de interação sinérgica de extrato e composto isolado, este estudo objetivou investigar a atividade sinérgica do extrato etanólico das folhas de *C. regium* e seus componentes fitoquímicos frente ao desenvolvimento de *S. aureus*.

## 2 | MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Obtenção do material vegetal, fitoquímicos e preparo do extrato de *C. regium*

As folhas frescas de *C. regium* foram coletadas em Dourados, Mato Grosso do Sul, coordenadas S 22°08'47.2" / W 054°54'54.1". A espécie foi identificada pela Dra. Zefa Valdivina Pereira e registrada no Herbário da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD; número de registro DDMS 5001) e no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (Registro SisGen/MMAAA49C66). Para o preparo do extrato etanólico das folhas de *C. regium*, 40g do material seco triturado foi submetido ao contato com etanol em proporção 1:10 (p/v). A mistura obtida foi submetida a sonicação contínua, realizada à temperatura ambiente, durante dois períodos consecutivos de 45 minutos. Após o término da sonicação, a suspensão resultante passou por um processo de filtração com papel filtro. Em seguida foi realizada evaporação do solvente em capela de exaustão para obtenção do extrato final (GALVÃO et al., 2023). Os compostos metil-3,4,5-trihidroxibenzoato (274194-5G), hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose (G7548-5MG) e quercitrina (Y0001931) foram adquiridos comercialmente (Sigma Aldrich).

### 2.2 Avaliação anti-*Staphylococcus aureus*

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) das amostras frente *S. aureus* foi realizada utilizando o método de microdiluição em caldo conforme as diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute M07-A9* (CLSI, 2012).

As amostras foram testadas em concentrações que variaram de 0,24  $\mu\text{g/mL}$  a 250  $\mu\text{g/mL}$  frente *S. aureus* ATCC 25923, concentrado a  $1,5 \times 10^8$  células/mL. Após a incubação a 37 °C por 24 horas, a leitura da CIM foi realizada com a utilização de trifetil tetrazólio cloreto 2,3,5 (TTC).

A CIM foi determinada como a menor concentração na qual não houve crescimento bacteriano. Para determinar a Concentração Bactericida Mínima (CBM), alíquotas foram retiradas dos poços e plaqueadas em meio Müller-Hinton. A menor concentração na qual não houve crescimento de unidades formadoras de colônias (UFC) foi considerada como CBM (ESPINEL-INGROFF, 1998). Ambos ensaios foram realizados em dois momentos distintos.

### 2.3 Ensaio de *Checkerboard*

Considerando os resultados obtidos no teste de CIM, o ensaio para determinar a atividade combinatória entre o extrato etanólico das folhas de *C. regium* e seus componentes fitoquímicos foram realizados pelo método de *checkerboard*, tabuleiro de xadrez, frente *S.*

*aureus* ATCC 25923 (CLSI, 2012; DE CASTRO et al., 2015).

O ensaio de *checkerboard* foi realizado apenas com o hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose em combinação com o extrato etanólico das folhas de *C. regium*, pois os compostos metil-3,4,5-trihidroxibenzoato e quercitrina não apresentaram potencial antimicrobiano nas condições avaliadas. Uma matriz de combinações de diferentes concentrações foi disposta na microplaca de 96 poços com caldo Müller-Hinton, o composto (0,97 a 125  $\mu\text{g/mL}$ ) e o extrato (3,90 a 500  $\mu\text{g/mL}$ ). Em seguida, 50  $\mu\text{L}$  do inóculo de *S. aureus* padronizado na concentração de  $1,5 \times 10^8$  células/mL, foram adicionados e a placa foi incubada por 24 h a 37°C.

A leitura foi realizada adicionando 50  $\mu\text{L}$  de TTC em todos os poços da microplaca. Os resultados foram interpretados com base na atividade combinatória dos compostos e do extrato utilizando o Índice de Concentração Inibitória Fracionária (ICIF). Os critérios para a interpretação: Sinérgico (ICIF  $\leq 0,5$ ); efeito aditivo ( $0,5 > \text{ICIF} < 1$ ), indiferente ( $1 \geq \text{ICIF} < 4$ ) ou antagonista (ICIF  $\geq 4$ ) (DJERIDANE et al., 2006).

## 3 | RESULTADOS

### 3.1 Avaliação anti-*Staphylococcus aureus*

Nas concentrações e condições avaliadas, somente o composto hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose apresentou atividade antimicrobiana, com valor de CIM de 31,25  $\mu\text{g/mL}$  e CBM de 250  $\mu\text{g/mL}$  frente *S. aureus*.

Compostos	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	
	CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )	CBM ( $\mu\text{g/mL}$ )
metil-3,4,5-trihidroxibenzoato	-	-
hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose	31,25	250
quercitrina	-	-

CIM: concentração inibitória mínima ( $\mu\text{g/mL}$ ); CBM: concentração bactericida mínima ( $\mu\text{g/mL}$ ); -: sem atividade nas concentrações de 0,24 - 250 ( $\mu\text{g/mL}$ ).

Tabela 1. Concentração inibitória mínima ( $\mu\text{g/mL}$ ) dos compostos metil-3,4,5-trihidroxibenzoato, hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose e quercitrina frente *S. aureus*.

### 3.2 Ensaio de *Checkerboard*

A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos no ensaio do *checkerboard* realizado com o extrato de *C. regium* e o composto hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose que apresentou atividade antimicrobiana. O valor obtido de ICIF foi de 0,5, o que sugere uma interação sinérgica entre as duas amostras. Isso significa que a combinação tem o potencial de ser mais eficaz no controle do microrganismo alvo quando comparada ao uso dos agentes isoladamente.



	CIM ( $\mu\text{g/mL}^{-1}$ )		CIF	ICIF	Resultado
	Sozinho	Combinado			
hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose	31,25	0,24	0,00768	0,50	Sinérgico
Extrato de <i>C. regium</i>	125	62,5	0,5		

CIM: Concentração inibitória mínima; CIF: Concentração inibitória fracionária; ICIF: Índice de concentração inibitória fracionária.

Tabela 2. Atividade sinérgica do hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose combinado com extrato etanólico das folhas de *C. regium* frente *S. aureus* (ATCC 25923).

## 4 | DISCUSSÃO

*Cochlospermum. regium* é uma espécie encontrada no Cerrado brasileiro e em regiões adjacentes ao Pantanal (BUENO et al., 2018). Sendo esta, uma planta vastamente explorada devido ao seu uso medicinal popular, em sua maior parte, para o tratamento de infecções (GALVÃO et al., 2023; ALMEIDA-APOLONIO et al., 2018; LEME et al., 2017; GALVÃO et al., 2020). No entanto, essa exploração inclui, principalmente, o uso da raiz, o que impacta significativamente para a sobrevivência da planta, reduzindo sua capacidade de reprodução e crescimento, bem como, aumentando o risco de extinção da espécie (CARNEIRO; DOS SANTOS, 2013).

Nesse sentido, a utilização das folhas de *C. regium* se apresenta como uma alternativa promissora e mais sustentável. Além disso, sabe-se que embora todas as partes da planta possam conter compostos bioativos, as folhas tendem a abrigar uma concentração mais significativa de determinados metabólitos secundários, como flavonóides e taninos, que são reconhecidos por suas propriedades medicinais (PATEIRO et al., 2023; VELÁZQUEZ et al., 2021).

Galvão et al. (2020) avaliaram o potencial antibacteriano do extrato etanólico das folhas de *C. regium*, que demonstrou CIM de 125  $\mu\text{g/mL}$  frente *S. aureus*. No presente estudo, foi possível observar que dentre os compostos com maior detectabilidade das folhas de *C. regium*, o hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose apresentou CIM de 31,25  $\mu\text{g/mL}$ , evidenciando que o composto isolado apresenta potencial antibacteriano em uma concentração 4 vezes menor que a desempenhada pelo extrato de *C. regium*. Os resultados obtidos no trabalho de Hricovíniová et al. (2021) demonstraram que o 1,2,3,4,6-penta-O-galloil-D-glucose apresenta CIM de 32  $\mu\text{g/mL}$  frente *S. aureus*, corroborando com os resultados obtidos neste trabalho. Em relação ao possível mecanismo de ação responsável pela inibição de *S. aureus*, é relatado que este composto pode atuar em danos diretos na membrana celular, levando a uma alteração na morfologia celular e interferência na divisão bacteriana (HRICOVÍNIOVÁ et al., 2021).

Quanto ao potencial bactericida, os estudos de Galvão et al., (2020) demonstraram que o extrato etanólico das folhas de *C. regium* apresentou CBM de 250  $\mu\text{g/mL}$  frente

*S. aureus*, assim como, o do hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose demonstrado nesta pesquisa. Logo, o potencial bactericida do extrato etanólico de *C. regium* pode estar associado com a presença do composto hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose.

Nesse contexto, ressalta-se a necessidade de compreender como diferentes substâncias atuam em conjunto para produzir efeitos distintos. Tal fenômeno, denominado de sinergismo, é amplamente observado na interação entre compostos naturais, que desempenham um papel crucial na potencialização de atividades biológicas (CHANDA; RAKHOLIYA, 2011). Nesse estudo, a combinação entre o extrato etanólico das folhas de *C. regium* e o composto hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose contribuiu para a redução da CIM frente *S. aureus* do composto em 130 vezes (0,24  $\mu$ g/mL) demonstrando que essa interação pode ser promissora no controle de *S. aureus* devido a sua baixa CIM quando comparado com valores de antibióticos padrões como oxacilina que apresenta CIM de 0,97 para a mesma ATCC utilizada neste trabalho (CHOI et al., 2010).

Os demais compostos avaliados não apresentaram atividade frente a *S. aureus*, mas estudos na literatura já demonstraram que metil-3,4,5-trihidroxibenzoato foi associado a atividades antitumoral, antioxidante, anti-inflamatória e antiparasitária (LIANG et al., 2023; DIAS et al., 2020) e a quercitrina a atividade antidiarreica, antioxidante e anti-inflamatória (CHEN et al., 2022 e CHO et al., 2016). Esses estudos apontam para a diversidade das ações individuais desses compostos. No entanto, a ação sinérgica dos mesmos também deve ser considerada devido aos valores de CIM encontrados para o extrato, que demonstram a sua atividade combinada e não de maneira isolada.

## 5 | CONCLUSÃO

De forma inédita, o presente estudo avaliou a atividade sinérgica entre o extrato etanólico das folhas de *C. regium* e o composto hidrato de penta-O-galoil- $\beta$ -D-glucose. Essa interação ressalta a relevância da compreensão da interação entre os compostos, por potencializar a atividade antibacteriana e representar uma direção promissora para o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes no tratamento de infecções bacterianas protagonizadas por *S. aureus*.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA-APOLONIO, A. A. et al. Control of *Cryptococcus gattii* biofilms by an ethanolic extract of *Cochlospermum regium* (Schrank) Pilger leaves. **The Scientific World Journal**, v. 2018, 2018.

BALKRISHNA, A. et al. Penta-O-Galloyl- $\beta$ -D-Glucose in pistacia integerrima targets AMPK-ULK1 and ERK/STAT3 signaling axes to induce ROS-Independent autophagic cell death in human lung cancer cells. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 2022.

BUENO, M. L. et al. Flora arbórea do Cerrado de Mato Grosso do Sul. **Iheringia, Série Botânica.**, v. 73, p. 53-64, 2018.

CAO, Y. et al. Biological and biomedical functions of Penta-O-galloyl-d-glucose and its derivatives. **Journal of Natural Medicines**, v. 68, n. 3, p. 465-472, 2014.

CARNEIRO, M. R. B.; DOS SANTOS, M. L. Os recursos vegetais medicinais utilizados pela população da região Centro Oeste do Brasil: uma compilação de espécies ou *Checklist* de Fanerógamas. **Fronteiras: Journal of Social, Technological and Environmental Science**, v. 2, n. 1, p. 28-42, 2013.

CHANDA, S.; RAKHOLIYA, K. Combination therapy: Synergism between natural plant extracts and antibiotics against infectious diseases. **Microbiol Book Series**, v. 1, p. 520-529, 2011.

CHEN, J. et al. Chemistry, pharmacokinetics, pharmacological activities, and toxicity of quercitrin. **Phytotherapy Research**, v. 36, n. 4, p. 1545-1575, 2022.

CHO, Y-H. et al. Anti-inflammatory potential of Quercetin-3-O-β-D-("2"-galloyl)-glucopyranoside and Quercetin isolated from *Diospyros kaki* calyx via suppression of MAP signaling molecules in LPS-induced RAW 264.7 Macrophages. **Journal of Food Science**, v. 81, n. 10, 2016.

CHOI, J. G. et al. Antimicrobial activity of the constituents of *Smallanthus sonchifolius* leaves against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 14, p. 1005-1009, 2010.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. M7-A9 "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically"; Approved Standard (9rd Edition), 32, 2012.

DE CASTRO, R. D. et al. Antifungal activity and mode of action of thymol and its synergism with nystatin against *Candida* species involved with infections in the oral cavity: an in vitro study. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-7, 2015.

DIAS, C. N. et al. Methyl gallate: Selective antileishmanial activity correlates with host-cell directed effects. **Chemico-Biological Interactions**, v. 320, p. 109026, 2020.

DJERIDANE, A. et al. Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. **Food chemistry**, v. 97, n. 4, p. 654-660, 2006.

ESPINEL-INGROFF, A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 10, p. 2950-2956, 1998.

GALVÃO, F. et al. Chemical composition and effects of ethanolic extract and gel of *Cochlospermum regium* (Schrank) Pilg. Leaves on inflammation, pain, and wounds. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 302, p. 115881-115881, 2023.

GALVÃO, F.O. et al. *Cochlospermum regium* (Schrank) Pilg. leaf extract inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 261, 2020.

HRICOVÍNIOVÁ, Z. et al. New unnatural gallotannins: A way toward green antioxidants, antimicrobials and antibiofilm agents. **Antioxidants**, v. 10, n. 8, p. 1288-1288, 2021.

- JIAMBOONSRI, P. et al. The inhibitory potential of thai mango seed kernel extract against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Molecules**, v. 16, n. 8, p. 6255-6270, 2011.
- LEME, D.E. et al. In vitro control of uropathogenic microorganisms with the ethanolic extract from the leaves of *Cochlospermum regium* (Schrank) Pilg. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017.
- LIANG, H. et al. Methyl gallate: Review of pharmacological activity. **Pharmacological Research**, v. 194, p. 106849–106849, 2023.
- LIN, M.-H. et al. Inhibitory Effects of 1,2,3,4,6-Penta- *O* -Galloyl- $\beta$ - d -glucopyranose on biofilm formation by *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 3, p. 1021-1027, 2011.
- NETO, G. G. *Cochlospermum regium* (mart. & schrank) pilger-bixaceae. **FLOVET-Boletim do Grupo de Pesquisa da Flora, Vegetação e Etnobotânica**, v. 1, n. 8, 2016.
- PATEIRO, M. et al. Bioactive Compounds from leaf vegetables as preservatives. **Foods**, v. 12, n. 3, p. 637-637, 2023.
- SILVA, D. M. et al. Plant extracts display synergism with different classes of antibiotics. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, 2019.
- SÓLON, S. et al. o gênero *Cochlospermum kunth* com ênfase nos aspectos etnobotânicos, farmacológicos, toxicológicos e químicos de *Cochlospermum regium* (Mart. et. Schr.) Pilger. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, n. 3, 2009.
- TORRES-LEÓN, C. et al. Pentagalloylglucose (PGG): A valuable phenolic compound with functional properties. **Journal of Functional Foods**, v. 37, p. 176-189, 2017.
- VELÁZQUEZ, L. et al. Natural antioxidants from endemic leaves in the elaboration of processed meat products: Current Status. **Antioxidants**, v. 10, n. 9, p. 1396-1396, 2021.
- ZHANG, J. et al. Anti-Cancer, anti-Diabetic and other pharmacologic and biological activities of Penta-Galloyl-Glucose. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 9, p. 2066-2080, 2009.

# O IMPACTO DO ÔMEGA 3 NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM SINDROME METABÓLICA

*Data de submissão: 26/10/2023*

*Data de aceite: 02/01/2024*

### **Maria José Barbosa**

Centro Universitário Unifavip Wyden.  
Caruaru-PE  
<https://orcid.org/0009-0009-7637-9620>

### **Iara Jariane Soares da Silva**

Centro Universitário Unifavip Wyden.  
Caruaru-PE.  
<https://orcid.org/0009-0000-0805-7229>

### **Tiberio Cesar de Lima Vasconcelos**

Universidade Federal Rural de  
Pernambuco – UFRPE, Recife - PE  
<https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

### **Cristiane Gomes Lima**

Centro Universitário Unifavip Wyden.  
Caruaru-PE.  
<https://orcid.org/0009-0002-6919-2058>

integrativa da literatura, com buscas de artigos nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO). Foram considerados artigos publicados entre 2013 e 2023, com texto completo disponível, publicados em periódicos indexados e nos idiomas português e inglês. Foram identificados 611 artigos, dos quais 26 foram selecionados para análise final. Os resultados indicam que o ômega-3 pode ajudar a reduzir a obesidade e melhorar os fatores de risco associados à síndrome metabólica, como resistência à insulina, pressão alta e níveis elevados de triglicerídeos no sangue. Além disso, o ômega-3 pode ajudar a prevenir o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Concluindo, o ômega-3 pode ser uma opção terapêutica eficaz para o tratamento da síndrome metabólica. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar a dosagem ideal e a duração do tratamento, bem como os seus efeitos a longo prazo. Além disso, é importante ressaltar que o ômega-3 não deve ser utilizado como

**RESUMO:** A síndrome metabólica é um conjunto de fatores de risco que aumentam a probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. O ômega-3 é um ácido graxo poliinsaturado com propriedades antiinflamatórias e hipotrigliceridêmicas, que pode ajudar a melhorar os fatores de risco associados à síndrome metabólica. A metodologia utilizada para este estudo foi uma revisão

substituto de outras terapias recomendadas para o tratamento da síndrome metabólica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ômega-3. Síndrome metabólica. Tratamento farmacológica.

## THE IMPACT OF OMEGA 3 IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

**ABSTRACT:** Metabolic syndrome is a cluster of risk factors that increase the likelihood of developing cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Omega-3 is a polyunsaturated fatty acid with anti-inflammatory and hypotriglyceridemic properties, which may help improve the risk factors associated with metabolic syndrome. The methodology used for this study was a integrative literature review, with article searches in the databases of the Virtual Health Library (BVS), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), and Scientific Electronic Library Online (SciELO). Articles published between 2013 and 2023, with full text available, published in indexed journals and in Portuguese and English, were considered. A total of 611 articles were identified, of which 26 were selected for final analysis. The results indicate that omega-3 may help reduce obesity and improve the risk factors associated with metabolic syndrome, such as insulin resistance, high blood pressure, and elevated blood triglyceride levels. Additionally, omega-3 may help prevent the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes. In conclusion, omega-3 may be an effective therapeutic option for the treatment of metabolic syndrome. However, further studies are needed to evaluate the optimal dosage and duration of treatment, as well as its long-term effects. Furthermore, it is important to note that omega-3 should not be used as a substitute for other recommended therapies for the treatment of metabolic syndrome.

**KEYWORDS:** Omega-3. Metabolic syndrome. Treatment.

## INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica é uma condição complexa que envolve vários fatores de risco e está associada a um maior risco de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. O ômega-3, um tipo de ácido graxo poli-insaturado encontrado em alimentos como peixes gordurosos, sementes de linhaça e nozes, tem sido estudado por seu potencial impacto no tratamento da síndrome metabólica. Vários estudos têm investigado os efeitos e benefícios do ômega-3 na melhoria dos fatores de risco associados à síndrome metabólica. (JARAMILLO *et al.*, 2014)

O ômega-3 tem demonstrado a capacidade de reduzir os níveis de triglicerídeos no sangue. Níveis elevados de triglicerídeos são um dos componentes da síndrome metabólica e estão associados a um maior risco de doenças cardíacas. O ômega-3 também pode ajudar a aumentar os níveis de colesterol HDL, conhecido como “bom colesterol”. Níveis adequados de colesterol HDL estão associados a uma menor incidência de doenças cardiovasculares (PETERMANN *et al.*, 2015).

Estudos sugerem que o ômega-3 pode ajudar a melhorar a sensibilidade à

insulina e reduzir a resistência à insulina, um fator-chave na síndrome metabólica e no desenvolvimento do diabetes tipo 2. O ômega-3 tem propriedades anti-inflamatórias, o que pode ajudar a reduzir a inflamação sistêmica associada à síndrome metabólica. A inflamação crônica tem sido implicada no desenvolvimento e progressão de várias doenças metabólicas (PETERMANN *et al.*, 2015).

Além desses efeitos específicos, o ômega-3 também pode ter benefícios gerais para a saúde cardiovascular, como a redução da pressão arterial e a melhoria da função vascular. É importante ressaltar que, embora os estudos sugiram um potencial impacto positivo do ômega-3 no tratamento da síndrome metabólica, mais pesquisas são necessárias para confirmar esses resultados e estabelecer diretrizes claras sobre dosagem e duração do tratamento (RAMIRES *et al.*, 2018).

É recomendado que as pessoas com síndrome metabólica e outras condições de saúde consultem um profissional de saúde antes de iniciar qualquer suplementação com ômega-3. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de suplementos de ômega-3 para atingir níveis adequados, especialmente para aqueles que não consomem regularmente fontes alimentares ricas em ômega-3 (RAMIRES *et al.*, 2018). Este estudo tem como objetivo revisar a literatura sobre o impacto do ômega-3 no tratamento de pacientes com síndrome metabólica.

## MÉTODO

Esta revisão de literatura integrativa adota uma abordagem predominantemente exploratória, cujo principal objetivo é aprofundar a compreensão do problema em estudo, tornando-o mais claro e auxiliando na formulação de hipóteses. A mesma visa, em muitos casos, aprimorar ideias e descobrir novas intuições, tornando-se assim uma abordagem altamente adaptável, frequentemente resultando em uma pesquisa sistemática ou em um estudo de caso (GIL, 2018).

A etapa inicial deste estudo envolveu o estabelecimento de critérios para a inclusão e exclusão de estudos na amostragem e na busca na literatura. Para a busca de artigos, foram consultadas as seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). As estratégias de busca foram implementadas com o uso dos seguintes descritores: “Ômega 3”, “Síndrome Metabólica” e “Tratamento”.

Os critérios de inclusão abrangeram todos os artigos disponíveis nas bases de dados mencionadas, no período compreendido entre 2013 e 2023, com acesso ao texto completo, publicados em revistas indexadas, nos idiomas português e inglês. Enquanto os critérios de exclusão abrangeram a remoção de artigos que não estavam diretamente relacionados ao tema, bem como artigos de opinião e revisões de literatura, relatórios,

editoriais e outros tipos de literatura não acadêmica, ou seja, a chamada literatura cinzenta. No caso de artigos duplicados nas bases de dados, eles foram considerados apenas uma vez para fins de análise. Além disso, foram excluídos artigos publicados fora do período especificado e aqueles que não continham o texto na íntegra (quadro 1).

<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critérios de exclusão</b>
Artigos, Revistas, Monografias, teses e dissertações	Editoriais; Sites; Blogs.
Artigos publicados de 2013 a 2023.	Artigos publicados antes de 2013.
Artigos em inglês e português.	Artigos em outras línguas.

Quadro 1: Critérios de inclusão e exclusão.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para execução desta revisão de literatura, efetuou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados anteriormente citadas. A pesquisa partiu pela utilização dos descritores previamente estabelecidos e considerando as publicações dos últimos 10 anos. Assim, foram identificados 611 artigos, onde o maior quantitativo foi proveniente do MEDLINE/PubMed (n= 489), seguido pelo ScienceDirect (n= 122). Em seguida, foi realizada a seleção final conforme os demais critérios de inclusão e exclusão. Por fim, foram selecionados 18 artigos para o cumprimento dos objetivos (quadro 2).

O quantitativo de publicações em bases indexadas é uma grande demonstração da relevância de uma dada temática. ALBRACHT-SHULTE (2018) mostra as estratégias que podem atuar na síndrome metabólica com a redução da obesidade através das propriedades anti-inflamatórias do ômega-3.

No que concerne a participação dos ácidos graxos, BHAT, salman (2023), que podem reduzir os triglicerídeos. Dos benefícios CAMPBELL (2013), o óleo do peixe pode reduzir e promover a saúde cardiovascular ao reduzir a pressão arterial (PA).

Em relação a diabetes GUSMÃO (2014), mostrem indicadores que possuem relação direta com as variáveis clínicas e diagnóstico da síndrome metabólica (SM). JARAMILLO (2014), mostra diretrizes para cuidar de pacientes com diabetes, hipertensão e fatores de risco concomitantes ou complicações de ambas as condições.

LEITE, JÁMAR e CARANTI (2014), falam dos efeitos da suplementação dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFAs n-3) no perfil lipídico sérico e na pressão arterial em pacientes com síndrome metabólica.

SCORLETTI (2018) , fala do tratamento com ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa por ser benefício para diminuir o triacilglicerol hepático.



Nº	AUTOR/ANO	TÍTULO	RESULTADOS
1	ALBRACHT-SCHULTE, Kembra et al, 2018.	Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. The Journal of nutritional biochemistry	Estratégias para reduzir a obesidade, atuando diretamente na síndrome metabólica, através das propriedades anti-inflamatórias e hipotriglicéidêmicas dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 de cadeia longa (PUFAs n-3)
2	BHAT, Salman <i>et al</i> , 2023.	Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease and Diabetes: A Review of Recent Evidence. Current Cardiology Reports	Os ácidos graxos ômega-3 (n-3 FA) reduzem os triglicédeos, têm propriedades antiinflamatórias e melhoram o metabolismo e os benefícios da prescrição de ácidos graxos ômega-3 na dislipidemia, doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) e diabetes.
3	BORGES, C. M. <i>et al</i> , 2014.	Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e lúpus eritematoso sistêmico: o que sabemos?	A habilidade dos ácidos graxos ômega-3 em reduzir as concentrações de proteína C-reativa (PCR), eicosanóides pró-inflamatórios, citocinas, quimiocinas e de outros biomarcadores.
4	CAMPBELL, Fiona <i>et al</i> , 2013.	A systematic review of fish-oil supplements for the prevention and treatment of hypertension. European journal of preventive cardiology	Óleos de peixe promovem a saúde cardiovascular ao reduzir a pressão arterial (PA)
5	CHANG, Cheng-Ho <i>et al</i> , 2018.	Safety and tolerability of prescription omega-3 fatty acids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids	Os ácidos graxos ômega-3 [ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA)] são amplamente recomendados para a promoção da saúde.
6	DARGHOSIAN, Leon <i>et al</i> , 2015.	Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress, and recurrence of atrial fibrillation. The American journal of cardiology	Eficácia dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFAs n-3) na prevenção da recorrência da fibrilação atrial (FA)
7	ENDO, Jin; ARITA, Makoto, 2016.	Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Journal of cardiology,	Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFAs), como o ácido eicosapentaenóico e o ácido docosahexaenóico, são amplamente considerados cardioprotetores.
8	LEITE, B. F; JAMAR, G; CARANTI, D. A., 2014.	Efeito dos ácidos graxos na Síndrome Metabólica: uma revisão de literatura.	Os efeitos dos ácidos graxos na SM e a importante relação entre dieta, obesidade, SM e doenças cardiovasculares
9	LIU, Yin-Xiu <i>et al</i> , 2023.	Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Serum Lipid Profile and Blood Pressure in Patients with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Foods	Efeito da suplementação de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFAs n-3) no perfil lipídico sérico e na pressão arterial em pacientes com síndrome metabólica.

10	LORENTE-CEBRIÁN, Silvia <i>et al</i> , 2013.	Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence.	Eficácia dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 (n-3 LC-PUFAs) no tratamento/prevenção de diversas patologias metabólicas.
11	MATEŞ, Letiția <i>et al</i> , 2022.	Walnut intake interventions targeting biomarkers of metabolic syndrome and inflammation in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Antioxidants,	Biomarcadores de síndrome metabólica e inflamação são preditores fisiopatológicos e fatores de senescência e doenças relacionadas à idade
12	OH, D. Y.; WALENTA, E, 2014.	The role of omega-3 fatty acid receptor GPR120 in insulin resistance. International journal of obesity supplements,	A obesidade é a causa dominante da resistência adquirida à insulina
13	SCORLETTI, E; BYRNE C. D, 2018.	Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. Molecular aspects of medicine	Tratamento com ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa pode ser benéfico para diminuir o triacilglicerol hepático.
14	SHAHIDI,F; AMBIGAIPALAN, P, 2018.	Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. Annual review of food science and technology	Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFAs) incluem ácido $\alpha$ -linolênico (ALA; 18:3 $\omega$ -3), ácido estearidônico (SDA; 18:4 $\omega$ -3), ácido eicosapentaenóico (EPA; 20:5 $\omega$ -3) , ácido docosapentaenóico (DPA; 22:5 $\omega$ -3) e ácido docosahexaenóico (DHA; 22:6 $\omega$ -3).
15	VILLANI, Antony M. <i>et al</i> , 2013.	Fish oil administration in older adults: is there potential for adverse events?	potencial de EAG e eventos adversos não graves (não EAG) associados à suplementação de n-3
16	WANG, Hui <i>et al</i> , 2021.	Omega-3 polyunsaturated fatty acids: versatile roles in blood pressure regulation. Antioxidants & Redox Signaling	Ingestão de alimentos ricos em ácidos graxos poliinsaturados n-3 (PUFAs) é benéfico para a hipertensão
17	WATANABE, Y; TATSUNO, I 2020.	Prevention of cardiovascular events with omega-3 polyunsaturated fatty acids and the mechanism involved. Journal of atherosclerosis and thrombosis	Óleo de peixe, ou ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFA), e sua importância na prevenção da doença aterosclerótica.
18	ZHANG, Hui-Jun <i>et al</i> , 2021.	Effects of dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of data from 33 randomized controlled trials. Clinical Nutrition,	efeitos de preparações puras de ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) na redução dos fatores de risco da síndrome metabólica (SM),

Quadro 2. Síntese dos artigos selecionados, conforme autor, título e resultados.

## Efeitos do ômega-3 em pacientes com síndrome metabólica

O ômega-3 exerce efeitos benéficos na síndrome metabólica por meio de complexas interações metabólicas, inflamatórias e de sinalização celular. Seus componentes ativos, EPA e DHA, melhoram a sensibilidade à insulina, reduzem a inflamação, regulam o metabolismo lipídico e afetam a pressão arterial, apetite e expressão gênica (OH, 2014; WATANABE, TATSUNO, 2020; ENDO, ARITA, 2016; ALBRACHT-SCHULTE et al., 2018).

Esses efeitos positivos beneficiam pacientes com síndrome metabólica, caracterizada por fatores de risco cardiovasculares como obesidade abdominal, hipertensão, resistência à insulina e dislipidemia. Atribuem-se esses benefícios às propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e moduladoras do metabolismo lipídico dos ácidos graxos ômega-3, principalmente o EPA e o DHA (WATANABE, TATSUNO, 2020).

O ômega-3 melhora a sensibilidade à insulina, regula a glicose sanguínea e reduz a resistência à insulina, um pilar da síndrome metabólica. Além disso, combate marcadores inflamatórios elevados na síndrome, como IL-6 e TNF- $\alpha$ . Também aprimora os perfis lipídicos, elevando o HDL e reduzindo triglicérides e LDL, diminuindo o risco cardiovascular (ALBRACHT-SCHULTE et al., 2018).

O ômega-3 reduz a pressão arterial e melhora a função do endotélio, beneficiando a saúde cardiovascular. Regula o apetite e o metabolismo energético, auxiliando no controle de peso em pacientes com síndrome metabólica. Seus efeitos antioxidantes combatem o estresse oxidativo associado a complicações metabólicas e cardiovasculares. Em resumo, o ômega-3, com seu conjunto de efeitos positivos, promove a saúde cardiovascular em pacientes com síndrome metabólica, reduzindo o risco de eventos adversos (ALBRACHT-SCHULTE et al., 2018).

## Mecanismos de ação

Os mecanismos de ação do ômega-3 são complexos e abrangentes. Destacam-se a capacidade do EPA e DHA disso, eles reequilibram as células Th1 e Th2, reduzindo a secreção de e integrarem-se às membranas celulares, aumentando sua fluidez e reduzindo a acumulação de lipídios. Além citocinas pró-inflamatórias (WATANABE, TATSUNO, 2020; ENDO, ARITA, 2016; ALBRACHT-SCHULTE et al., 2018).

No fígado e nas células adiposas, o ômega-3 age diretamente nos processos metabólicos e inflamatórios, influenciando a expressão de genes relacionados à inflamação, enzimas lipídicas e sinalização da insulina. Também interage com receptores como o GPR120 nas membranas celulares, regulando inflamação, metabolismo lipídico e resposta à insulina (BHAT et al., 2023; OH, 2014).

Os ômega-3 são agonistas de receptores de ácidos graxos livres (FFARs) em várias células envolvidas na homeostase energética e resposta inflamatória. Ativam vias

de sinalização independentes da proteína G, envolvendo proteínas  $\beta$ -arrestina e inibem a liberação de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6. A suplementação com ômega-3 reduz a infiltração de macrófagos no tecido adiposo e diminui marcadores pró-inflamatórios, favorecendo a diferenciação de monócitos em macrófagos M2 (ALBRACHT-SCHULTE et al., 2018).

Além disso, os ômega-3 inibem a ativação do inflamassoma NLRP3, por meio da via dependente da arrestina-FFAR4, reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Também influenciam as balsas lipídicas, áreas ricas em colesterol e esfingolipídios na membrana plasmática, interferindo em suas propriedades, o que pode mediar efeitos anti-inflamatórios e antichemotáticos dos ômega-3 (ALBRACHT-SCHULTE et al., 2018).

## Ensaio clínico

Os ensaios clínicos e análises sistemáticas consistentemente realçam os efeitos benéficos do ômega-3 na saúde metabólica. Estudos demonstraram que o ômega-3 tem a capacidade de reduzir os níveis de triglicerídeos no sangue (LORENTE-CEBRIÁN et al., 2013). Consumir uma quantidade adequada de ômega-3 pode prevenir a hipertrigliceridemia ao inibir a produção hepática de triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade (SCORLETTI, BYRNE, 2018). Além disso, o ômega-3 influencia positivamente a saúde metabólica, afetando processos como a adipogênese e a expansão saudável do tecido adiposo (LIU et al., 2023).

Em um estudo que utilizou óleo de canola rico em DHA, observou-se melhorias nos níveis de colesterol HDL, triglicerídeos e pressão sanguínea, o que reduz o risco de doença coronariana (Jones et al., 2014). Revisões sistemáticas também destacaram a redução do colesterol total e LDL quando a gordura saturada foi parcialmente substituída por gorduras poli-insaturadas ou monoinsaturadas (Schwab et al., 2014). Além disso, suplementos de ômega-3 demonstraram melhorar a função vascular e reduzir a pressão arterial (Colussi et al. 2017).

Outro estudo recente, enfocando dietas ricas em nozes, apontou uma redução nos níveis de triglicerídeos, colesterol total e LDL-colesterol, devido aos múltiplos nutrientes presentes nas nozes, incluindo o ômega-3 (Mates et al., 2022). Uma meta-análise abordou os efeitos do EPA e DHA, mostrando que ambos reduziram os triglicerídeos, enquanto o EPA diminuiu o colesterol total e LDL-C, e o DHA aumentou o HDL-C (Zhang et al., 2021). Entretanto, é importante notar que esse estudo se concentrou apenas no ômega-3, sem considerar os efeitos de uma dieta rica em nozes.

O ômega-3 também se mostrou eficaz na redução da pressão arterial em diversos ensaios clínicos, independentemente da condição de hipertensão ou normotensão (CAMPBELL et al., 2013). Mecanismos de proteção incluem a redução do estresse oxidativo/nitrativo, regulação da função da membrana e competição metabólica com ômega-6 (WANG

et al., 2021). Revisões sistemáticas indicam que os efeitos do ômega-3 são mais evidentes em intervenções de longo prazo, com uma redução significativa dos níveis de triglicerídeos após 12 semanas ou mais (LIU et al., 2023). Esses resultados sugerem que a duração da intervenção desempenha um papel crucial nos efeitos do ômega-3 no perfil lipídico, com benefícios mais pronunciados se estendendo ao longo do tempo. Além disso, a pesquisa enfatiza a importância de fontes variadas de ômega-3 na dieta. Enquanto os suplementos são eficazes, os estudos mostram que uma dieta equilibrada, como aquela enriquecida com nozes ricas em ômega-3, pode ser igualmente benéfica para a saúde metabólica (Mates et al., 2022). Portanto, o ômega-3 continua a ser um aliado valioso na promoção da saúde cardiovascular e metabólica.

### **Viabilidade, Suplementação e Segurança**

Uma revisão sistemática conduzida por CHANG et al. (2018) analisou a segurança da suplementação de ômega-3 em 21 ensaios clínicos e observou que eventos adversos graves foram relatados em ambos os grupos, mas a maioria não estava diretamente relacionada aos suplementos, com exceção de um caso de mielofibrose associado ao uso do medicamento Lotriga. No entanto, a maioria dos eventos adversos não foi atribuída aos suplementos. Análises de efeitos colaterais não graves em 20 estudos revelaram que apenas disgeusia (alteração do paladar) e erupção cutânea foram significativamente mais comuns nos participantes que tomaram ômega-3 em comparação com o grupo controle. A disgeusia estava relacionada a distúrbios gastrointestinais, possivelmente devido à regurgitação. Os produtos de combinação de ômega-3 também apresentaram taxas mais altas de eructação e náusea. Uma análise abrangente de 11 estudos mostrou um aumento significativo nos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) nos participantes que receberam suplementação de ômega-3 em comparação com o grupo controle, embora essa elevação deva ser interpretada com cautela devido à heterogeneidade dos estudos. Outra análise sistemática de 10 ensaios clínicos identificou complicações gastrointestinais como os eventos adversos mais comuns associados à suplementação de ômega-3 em idosos, mas a taxa global de efeitos adversos não diferiu significativamente entre o grupo de intervenção e o grupo controle (VILLANI et al., 2013).

No entanto, existe um conflito evidente, visto que uma análise recente da American Heart Association não encontrou benefícios substanciais da suplementação de ômega-3 na prevenção de doenças cardiovasculares, especialmente em pacientes com diabetes mellitus ou sem histórico de AVC. O Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (NHLBI) e a American Heart Association fornecem recomendações divergentes sobre a suplementação de ômega-3. Enquanto o NHLBI recomenda o aumento da ingestão de frutos do mar como fonte de ômega-3, a American Heart Association sugere a suplementação de 1 g/dia para pacientes com doença cardiovascular. No entanto, essas recomendações

carecem de diretrizes claras para a prevenção de AVC incidente e recorrência de fibrilação atrial, destacando a necessidade contínua de pesquisas para orientar as abordagens terapêuticas. O impacto dos ácidos graxos saturados na síndrome metabólica é amplamente corroborado, recomendando-se a restrição de seu consumo. Embora a suplementação de ômega-3 tenha benefícios devido às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, ainda não há consenso sobre o momento ideal e a dosagem adequada (LEITE, JAMAR, CARANTI, 2014). A literatura futura pode confirmar a eficácia da suplementação de ômega-3 na síndrome metabólica, mas é crucial considerá-la como parte de um tratamento coadjuvante. Ela deve estar associada a um estilo de vida saudável, exercícios regulares e uma dieta equilibrada, que restrinja ácidos graxos saturados e seja rica em micronutrientes essenciais, visando reduzir o risco de doenças cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

## CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão reforçam a influência benéfica do ômega-3 na síndrome metabólica, abordando melhorias na sensibilidade à insulina, redução da inflamação, controle dos perfis lipídicos e da pressão arterial. Isso tem implicações importantes na prática clínica e na saúde cardiovascular dos pacientes com essa condição.

No entanto, é fundamental reconhecer as limitações desta revisão, como as diferenças metodológicas e contextuais entre os estudos incluídos, além das variações nos regimes de suplementação. Portanto, mais pesquisas são necessárias para compreender os mecanismos moleculares subjacentes ao benefício do ômega-3 na síndrome metabólica, bem como sua eficácia em diferentes grupos populacionais e em combinação com abordagens multidisciplinares.

A suplementação de ômega-3 deve ser vista como uma terapia complementar, integrada a um estilo de vida saudável, que inclua exercícios regulares e uma dieta equilibrada, reduzindo o consumo de ácidos graxos saturados e enfatizando a importância de vitaminas e minerais.

Os resultados desta revisão destacam o potencial do ômega-3 como uma ferramenta valiosa no manejo da síndrome metabólica, oferecendo insights que podem beneficiar a saúde cardiovascular e, ao mesmo tempo, ressaltam a necessidade contínua de pesquisas para aprofundar nosso entendimento sobre esse tópico e sua aplicação clínica.

## REFERÊNCIAS

ALBRACHT-SCHULTE, Kembra *et al.* **Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update.** The Journal of nutritional biochemistry, v. 58, p. 1-16, 2018.

ANDRADE, O. D.; SANTOS, O. P. S.; MATIN, V. F. J. **Inflamação, disfunção endotelial e eventos agudos na hipertensão arterial.** Revista Brasileira de Hipertensão. v. 21, n. 3, p. 129-133, 2014.

ANDRADE, M. M. **Introdução à Metodologia do Trabalho Científico**. 6 Ed. São Paulo: Atlas, 2013.

AZAMBUJA, R. C *et al.* **O diagnóstico da síndrome metabólica analisado sob diferentes critérios de definição**. Revista baiana de saúde, v. 39, n. 3, p. 482-496, 2015.

BHAT, Salman *et al.* **Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease and Diabetes: A Review Recent Evidence**. Current Cardiology Reports, v. 25, n. 2, p. 51-65, 2023.

BORGES, C. M. *et al.* **Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e lúpus eritematoso sistêmico: o que sabemos?** Revista Brasileira de Reumatologia, v. 54 n. 6, p. 459-466, 2014.

CAMPBELL, Fiona *et al.* **A systematic review of fish-oil supplements for the prevention and treatment of hypertension**. European journal of preventive cardiology, v. 20, n. 1, p. 107-120, 2013.

CHANG, Cheng-Ho *et al.* **Safety and tolerability of prescription omega-3 fatty acids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 129, p. 1-12, 2018.

DARGHOSIAN, Leon *et al.* **Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress, and recurrence of atrial fibrillation**. The American journal of cardiology, v. 115, n. 2, p. 196-201, 2015.

ENDO, Jin; ARITA, Makoto. **Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids**. Journal of cardiology, v. 67, n. 1, p. 22-27, 2016.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2018.

GUSMÃO, S. L. *et al.* **Utilização de indicadores dietéticos como critérios prognósticos da Síndrome Metabólica**. Revista da associação Brasileira de Nutrição, v. 6, n. 1, p. 37-46, 2014.

JARAMILLO, L. P. *et al.* **Consenso latino americano de hipertensão em pacientes com diabetes do tipo 2 e síndrome metabólica**. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia. v. 58, n. 3, p. 205-225, 2014.

LEITE, Beatriz Figueiredo; JAMAR, Giovana; CARANTI, Danielle Arisa. **Efeito dos ácidos graxos na Síndrome Metabólica: uma revisão de literatura**. Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr, p. 113-129, 2014.

LIU, Yin-Xiu *et al.* **Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Serum Lipid Profile and Blood Pressure in Patients with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**. Foods, v. 12, n. 4, p. 725, 2023.

LORENTE-CEBRIÁN, Silvia *et al.* **Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence**. Journal of physiology and biochemistry, v. 69, p. 633-651, 2013.

MATEŞ, Letiția *et al.* **Walnut intake interventions targeting biomarkers of metabolic syndrome and inflammation in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. Antioxidants, v. 11, n. 7, p. 1412, 2022.

OH, D. Y.; WALENTA, E. **The role of omega-3 fatty acid receptor GPR120 in insulin resistance.** International journal of obesity supplements, v. 4, n. 1, p. S14-S16, 2014.

PETERMANN, B. X. *et al.* **Epidemiologia e cuidado à Diabetes Mellitus praticado na Atenção Primária à Saúde: uma revisão narrativa.** Revista Saúde (Santa Maria), v. 41, n. 1, p. 49-56, 2015.

RAMIRES, E. K. *et al.* **Prevalência e fatores associados com a Síndrome Metabólica na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde-2013.** Arquivo Brasileiro Cardiologia, v. 110, n. 5, p. 455-466, 2018.

SCORLETTI, Eleonora; BYRNE, Christopher D. **Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action.** Molecular aspects of medicine, v. 64, p. 135-146, 2018.

SENA, I. G.; DE OLIVEIRA, I. C. **Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano.** Movimento, v. 20, n. 1, p. 395-411, jan-mar, 2014.

SHAHIDI, Fereidoon; AMBIGAIPALAN, Priyatharini. **Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits.** Annual review of food science and technology, v. 9, p. 345-381, 2018.

SILVA, A. C. C. *et al.* **Alimentos contendo ingredientes funcionais em sua formulação: revisão de artigos publicados em revistas brasileiras.** Revista Conexão Ciência I, v. 11, n. 2, p. 133-144, 2016.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. **V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.** Arq Bras Cardiol. 2013; 101(4 Supl.1).

VILLANI, Anthony M. *et al.* **Fish oil administration in older adults: is there potential for adverse events?** A systematic review of the literature. BMC geriatrics, v. 13, n. 1, p. 1-9, 2013.

WANG, Hui *et al.* **Omega-3 polyunsaturated fatty acids: versatile roles in blood pressure regulation.** Antioxidants & Redox Signaling, v. 34, n. 10, p. 800-810, 2021.

WATANABE, Yasuhiro; TATSUNO, Ichiro. **Prevention of cardiovascular events with omega-3 polyunsaturated fatty acids and the mechanism involved.** Journal of atherosclerosis and thrombosis, v. 27, n. 3, p. 183-198, 2020.

ZHANG, Hui-Jun *et al.* **Effects of dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of data from 33 randomized controlled trials.** Clinical Nutrition, v. 40, n. 7, p. 4538-4550, 2021.



# DIFICULDADES NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA O HIV

*Data de aceite: 02/01/2024*

### **Maria Laura Santana**

Centro Universitário UnifavipWyden –  
UNIFAVIPIWYDEN, Caruaru-PE

### **Tibério Cesar Lima de Vasconcelos**

Universidade Federal Rural de  
Pernambuco – UFRPE, Recife-PE  
<https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

### **Cristiane Gomes Lima**

Centro Universitário UnifavipWyden –  
UNIFAVIPIWYDEN, Caruaru-PE

**RESUMO: Introdução:** A AIDS é uma doença sem cura que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Embora tenham sido feitos avanços significativos na compreensão do vírus e no tratamento da doença, a vacinação continua sendo a melhor estratégia para prevenir a infecção pelo HIV. No entanto, o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HIV tem sido um desafio para os cientistas. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura científica sobre as dificuldades no desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o HIV. A coleta de dados foi realizada em bancos de dados científicos: PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar,

livros, revistas especializadas, documentos governamentais e outros recursos relevantes, atendendo critérios de inclusão.

**Resultados:** As principais dificuldades enfrentadas pelos cientistas na busca por uma vacina eficaz contra o HIV incluem a variabilidade genética do vírus, a falta de modelos animais adequados para testes pré-clínicos e a complexidade do sistema imunológico humano. No entanto, novas tecnologias e abordagens terapêuticas estão sendo desenvolvidas para superar esses desafios e acelerar o progresso na área. **Considerações Finais:** É importante continuar investindo em pesquisas sobre a biologia do HIV e a resposta imunológica do organismo, a fim de compreender melhor as interações entre o vírus e o sistema imunológico e identificar novos alvos terapêuticos. Além disso, é necessário aprimorar as estratégias de vacinação existentes e desenvolver novas abordagens terapêuticas para o tratamento da AIDS.

**PALAVRAS-CHAVE:** HIV, VACINA, PROFILAXIA

### DIFFICULTIES IN DEVELOPING HIV VACCINES

**ABSTRACT: Introduction:** AIDS is an

incurable disease that affects millions of people worldwide. Although significant advances have been made in understanding the virus and treating the disease, vaccination remains the best strategy for preventing HIV infection. However, the development of an effective HIV vaccine has been a challenge for scientists. **Methodology:** A narrative review of the scientific literature on the challenges in the development of prophylactic HIV vaccines was conducted. Data collection was carried out in scientific databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar, as well as through reference to books, specialized journals, government documents, and other relevant sources that met inclusion criteria. **Results:** The main difficulties faced by scientists in the quest for an effective HIV vaccine include the genetic variability of the virus, the lack of suitable animal models for pre-clinical studies, and the complexity of the human immune system. However, new technologies and therapeutic approaches are being developed to overcome these challenges and expedite progress in the field. **Final Considerations:** It is crucial to continue investing in research on HIV biology and the immune response of the human body to gain a better understanding of the interactions between the virus and the immune system and to identify new therapeutic targets. Additionally, it is essential to improve existing vaccination strategies and develop new therapeutic approaches for AIDS treatment. **KEYWORDS:** HIV, VACCINE, PROPHYLAXIS

## INTRODUÇÃO

Em 1981, a descoberta do primeiro retrovírus capaz de infectar seres humanos, ligado à alta replicação de células T, coincidiu com o surgimento do primeiro diagnóstico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). A semelhança na função e no número de células T afetadas na síndrome levou à suspeita de que um retrovírus com afinidade por células T poderia ser o agente causador da AIDS. No entanto, apenas em 1983, a equipe de Luc-Montagnier, do Instituto Pasteur, isolou um retrovírus nas células T de um paciente com sintomas que antecediam a AIDS, caracterizando-o como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

O HIV pertence à classe dos lentivírus, que se destacam por causar infecções crônicas de progressão lenta. O genoma do retrovírus consiste em duas fitas de RNA e codifica proteínas que desempenham funções distintas para direcionar o vírus às células alvo. Existem dois tipos principais de HIV, sendo o HIV-1 o mais prevalente na pandemia, enquanto o HIV-2 é mais comum na África do Sul.

Em 1987, o AZT, um medicamento antirretroviral, foi licenciado, proporcionando melhorias temporárias na saúde dos pacientes com HIV. Posteriormente, a terapia antirretroviral combinada (TARV) se tornou altamente eficaz, suprimindo a replicação viral e melhorando a qualidade de vida dos pacientes, além de prevenir a transmissão do vírus a parceiros sexuais não infectados. A introdução da profilaxia pré-exposição (PrEP) também contribuiu significativamente para a prevenção.

Entretanto, a adesão dos pacientes ao tratamento continua sendo um desafio, devido

à complexidade da TARV e aos efeitos colaterais. Em 2020, a prevalência do HIV ainda era significativa, reforçando a necessidade de uma vacina eficaz. O desenvolvimento de uma vacina contra o HIV é complexo devido à alta taxa de mutação do vírus, variabilidade genética e falta de modelos animais apropriados. Diversas abordagens foram tentadas ao longo dos anos, com ênfase em respostas imunes humorais e mediadas por células, mostrando progresso promissor.

É importante destacar que as pesquisas em busca de uma vacina contra o HIV também beneficiaram o desenvolvimento das vacinas contra o SARS-CoV-2, contribuindo para uma resposta global eficaz na produção de vacinas contra a COVID-19 em tempo recorde. Assim o objetivo desta revisão é integrar sobre o desenvolvimento de vacinas contra o HIV, com o objetivo de analisar e avaliar as direções e estratégias criadas na produção de uma vacina preventiva o vírus, e fornecer informações atualizadas sobre o estado atual da pesquisa em vacinas contra o HIV.

## MÉTODOLOGIA

Este artigo apresenta uma revisão narrativa sobre os desafios no desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o vírus HIV. A revisão tem como objetivo analisar a virologia do HIV, a descoberta do vírus, o histórico do desenvolvimento de vacinas, tratamentos da AIDS e as novas tecnologias envolvidas no desenvolvimento de vacinas para o HIV.

A coleta de dados será realizada por meio de uma busca sistemática em bancos de dados científicos, incluindo, mas não se limitando a PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar. Além disso, serão consultados livros, revistas especializadas, documentos governamentais e outros recursos relevantes para a revisão. Serão incluídos na revisão artigos e documentos que atendam aos seguintes critérios de inclusão: Conteúdo relacionado à virologia do HIV, informações sobre a descoberta do vírus HIV, documentação histórica sobre o desenvolvimento de vacinas contra o HIV, informações sobre tratamentos da AIDS, discussões acerca das novas tecnologias envolvidas no desenvolvimento de vacinas para o HIV, Serão excluídos da revisão documentos que não apresentem os conteúdos mencionados nos critérios de inclusão, bem como artigos que não estejam disponíveis na íntegra ou não estejam escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

O período de análise dos artigos, livros, documentos e outros materiais utilizados como base para esta revisão de literatura abrangerá o intervalo de anos compreendido entre 1990 e 2023. Essa janela temporal foi selecionada para permitir uma análise abrangente das dificuldades enfrentadas no desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o vírus HIV ao longo das últimas décadas.

A seleção dos artigos e documentos seguirá um processo em várias etapas. Primeiramente, serão realizadas buscas nas bases de dados usando palavras-chave relacionadas ao tema da revisão. Em seguida, os títulos e resumos dos artigos serão

examinados para determinar a relevância. Os documentos que atenderem aos critérios de inclusão serão recuperados na íntegra e submetidos a uma análise mais detalhada.

Os dados coletados serão analisados de forma qualitativa por meio de uma revisão narrativa. Os principais tópicos relacionados às dificuldades no desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o HIV serão identificados e discutidos no artigo, proporcionando uma visão abrangente do estado atual da pesquisa e dos desafios enfrentados nessa área.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Vírus HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um agente patogênico com um genoma de RNA de 9,8kb e é capaz de infectar células humanas que expressam o receptor CD4, juntamente com co-receptores CCR5 ou CXCR4, incluindo células T helper e células microgлияis (Rossi, 2021). A infecção inicia-se com a ligação do vírus à célula hospedeira através de uma entrada mediada por receptor, o que resulta na entrada do núcleo viral no citoplasma da célula hospedeira. O capsídeo do vírus, composto pela proteína CA, desempenha um papel fundamental em várias etapas do ciclo de vida do HIV-1 (ROSSI, 2021).

O envelope do vírus é composto por proteínas GP41 e GP120, que revestem a membrana derivada do hospedeiro, e internamente, pela proteína da matriz (ROSSI, 2021). A fusão das membranas celulares e virais marca o início da replicação viral, e a singularidade do envelope viral, composto pela membrana da célula-alvo, torna desafiador o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HIV (WILEN, 2012) (LIMA, 2022). A ligação do vírus à célula-alvo pode ocorrer de maneira específica, envolvendo receptores como CD4 e outros co-receptores, ou de forma não específica, através da ligação da proteína de envoltório viral (Env) a proteoglicanos de heparana na superfície celular. A escolha do co-receptor, CCR5 ou CXCR4, classifica as diferentes cepas do HIV (WILEN, 2012).

Pesquisas recentes indicam que o HIV utiliza rotas intracelulares para atingir locais críticos para a infecção, explorando a maquinaria das células hospedeiras. A fusão da membrana é coordenada pelas proteínas do envelope, permitindo a entrada do vírus no citoplasma da célula hospedeira e a continuação do ciclo de infecção (WILEN, 2012). A busca por uma vacina eficaz contra o HIV é desafiadora devido à complexidade da interação do vírus com as células-alvo e sua variabilidade (Cruz, 2015). Ao longo dos anos, mais de 200 ensaios de vacinas foram conduzidos, com abordagens variadas, incluindo a indução de anticorpos neutralizantes e respostas de células T citotóxicas (ESPARZA, 2013) (Plotkin, 2010). As primeiras tentativas de vacinas se concentraram nas glicoproteínas do envelope viral, como gp120 e gp160, responsáveis pela ligação do vírus às células-alvo (ESPARZA, 2013).

Apesar de várias iniciativas, poucos ensaios foram concluídos com sucesso, sendo que o ensaio RV144 se destacou com uma eficácia de 31,2%. Outros ensaios, como VAX004 e VAX003, não obtiveram resultados positivos, mas contribuíram para o acúmulo de conhecimento sobre o desenvolvimento de vacinas contra o HIV. Pesquisas continuam em andamento, explorando diferentes abordagens e antígenos, na incessante busca por uma vacina eficaz contra o HIV (CRUZ, 2015).

## **Vacinas em Desenvolvimento para a Prevenção da Infecção por HIV**

A busca por uma vacina eficaz contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) tem sido um desafio duradouro no campo da imunização. Entre as diversas abordagens em desenvolvimento, destacam-se duas vacinas notáveis: AIDSVAX e ALVAC-CARNARYPOX.

### *AIDSVAX*

A vacina AIDSVAX, criada pela VaxGen, pioneiramente avançou para a fase III dos testes clínicos, embora tenha apresentado uma eficácia global de apenas 3,8% (HARRIS, 2003). Esta vacina bivalente consiste em gp120 recombinante de dois tipos de HIV:

AIDSVAX B/E: Desenvolvida para combater subtipos de HIV comuns no Sul e Sudeste Asiático e na Orla do Pacífico, passou por ensaios de Fase III na Tailândia.

AIDSVAX B/B: Esta versão tem como alvo a produção de anticorpos contra subtipos predominantes do HIV nas Américas, Europa, Caribe e Austrália. Derivada da vacina anterior MNrgp120, sua finalidade era proporcionar proteção abrangente contra diversos subtipos do HIV.

### *Abordagem ALVAC-CARNARYPOX - Ensaios HVTN100 e RV144*

A pesquisa de vacinas contra o HIV incorpora a ALVAC, uma vacina que utiliza o vetor canarypox. Estudos, como HVTN100 e o emblemático RV144, avaliaram a ALVAC-HIV (vCP1521) em combinação com a AIDSVAX B/E. Esta nova geração de vetores ALVAC tem como objetivo induzir respostas imunes mais abrangentes, não se limitando apenas à proteína do envelope do HIV. A ALVAC-HIV demonstrou a capacidade de estimular respostas imunes na mucosa através de administração sistêmica, representando um avanço significativo no desenvolvimento de vacinas contra o HIV. Além disso, foi identificada uma conexão entre as respostas imunes celulares da ALVAC-HIV e os alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) associados a resultados positivos na infecção natural pelo HIV. Entretanto, estudos adicionais são necessários para aprimorar a eficácia das vacinas (ESPARZA, 2013).

### *Estudo RV144*

O estudo RV144, conduzido entre 2003 e 2009, revolucionou a pesquisa de vacinas contra o HIV ao combinar as vacinas recombinantes prime-boost ALVAC e AIDSVAX B/E, reduzindo o risco de infecção pelo HIV em 31,2% em 3,5 anos. Este marco demonstrou a viabilidade da imunização por vacinas no controle do HIV, realçando a importância da indução de anticorpos. O estudo representou um avanço significativo na pesquisa de vacinas contra o HIV (RERKS-NGARM, 2009; BEKKER, 2018; ESPARZA, 2013).

### *Estudo HVTN 100*

O estudo HVTN 100, realizado após o RV144, empregou a emulsão MF59 baseada em escaleno como adjuvante para aprimorar a eficácia da vacina. Com foco no clado C do HIV, os resultados mostraram respostas imunes duradouras após 12 meses, representando avanços na busca por uma vacina contra o HIV (Bekker, 2018). Evidenciou-se uma maior persistência das respostas relacionadas em comparação com o RV144 (DIEFFENBACH, 2020). Este estudo envolveu as vacinas ALVAC-HIV (vCP2438) e uma vacina bivalente com gp120 e MF59, direcionada ao subtipo C do HIV, demonstrando segurança geral após o reforço realizado após 12 meses e aumento das respostas imunológicas (LAHER, 2020).

### *ADENOVÍRUS*

Na pesquisa de vacinas contra o HIV, os vetores adenovirais desencadeiam respostas imunes específicas, apesar de enfrentar desafios relacionados a respostas imunes vigorosas. Originalmente desenvolvidos para tratar doenças genéticas, esses vetores adenovirais enfrentam limitações na terapia de substituição genética de longo prazo devido à sua tendência a ativar respostas imunes intensas e eliminar rapidamente células geneticamente modificadas por AdV (BAROUCH, 2010; LASARO, 2009). Entretanto, sua capacidade como veículos de vacinas tem sido notável. Os adenovírus são complexos e vão além de meros portadores de antígenos de vacinas estranhos, com diferentes sorotipos que possuem propriedades biológicas distintas que afetam sua segurança, imunogenicidade e potencial como vetores vacinais (ESPARZA, 2013).

### *Estudo STEP e PHAMBILI*

O Estudo STEP (2003-2007) evidenciou desafios com vetores adenovirais e questionou sua eficácia. Avaliou a vacina rAd5 contra o HIV-1 da Merck, mas foi interrompido devido à falta de eficácia e a um aumento nas infecções entre os vacinados (ESPARZA, 2013). Apesar desse contratempo, o estudo inspirou avanços na pesquisa de vacinas contra o HIV, sublinhando a necessidade de aprofundar a compreensão das respostas imunes e da prevenção eficaz do HIV. Também apontou que os vetores Ad baseados em sorotipos comuns em humanos, como o sorotipo 5, podem não ser ideais para veicular

vacinas (BAROUCH, 2010; LASARO, 2009). Conduzido principalmente nos EUA e na Austrália, o estudo STEP explorou a vacina candidata rAd5 contra o HIV-1 da Merck, enfatizando a importância de uma abordagem mais ampla na pesquisa, incluindo estudos pré-clínicos e clínicos (BAROUCH, KORBER, 2010). A vacina testada combinou vetores Ad5 recombinantes expressando genes do subtipo B do HIV e demonstrou segurança e imunogenicidade na fase I dos ensaios clínicos (Esparza, 2013). Entretanto, tanto o estudo STEP quanto seu equivalente na África do Sul, o estudo Phambili (2007-2007), foram abruptamente encerrados em setembro de 2007. Isso ocorreu devido à falta de eficácia da vacina e ao fato surpreendente de que mais infecções por HIV ocorreram entre os vacinados do que no grupo de controle, principalmente em homens com anticorpos neutralizantes de Ad5 e que não eram circuncidados (ESPARZA, 2013; GRAY, ALLEN, 2011; BUCHBINDER, 2008; DUERR, 2012).

### *AMP*

Os Anticorpos de Amplo Espectro de Neutralização (bNAbs) desempenham um papel crucial na pesquisa de vacinas e terapias contra o HIV-1. Avanços na identificação, caracterização, produção e isolamento desses anticorpos monoclonais humanos renovaram o interesse em sua aplicação clínica. Eles têm a capacidade de neutralizar múltiplas cepas do HIV-1, tornando-os promissores para testes clínicos em seres humanos. Além disso, os bNAbs não se limitam à prevenção e ao tratamento do HIV, desempenhando um papel fundamental na busca por uma cura e no desenvolvimento de uma vacina eficaz. No entanto, um desafio crucial é a necessidade de aprimorar a afinidade desses anticorpos para direcionar epítomos profundamente inseridos na proteína do envelope do HIV, que é altamente glicosilada e variável (PEGU, 2017).

Os Ensaios de Prevenção Mediada por Anticorpos (AMP) marcaram um avanço na avaliação da eficácia da infusão de anticorpos bnAb VRC01 na prevenção da infecção pelo HIV-1. Embora os resultados dos ensaios AMP não tenham alcançado proteção completa, eles são promissores quando combinados com outras estratégias, como a PrEP. Além disso, forneceram insights valiosos sobre a imunogenicidade dos bNAbs e seu potencial no tratamento de pessoas já infectadas (REEVES, 2020) (WALKER, 2021) (COREY, 2021).

Os bNAbs demonstraram eficácia dependente da dose na prevenção da infecção em modelos animais, bem como atividade antiviral em pessoas vivendo com HIV. A pesquisa continua para desenvolver imunógenos que possam direcionar a produção de anticorpos neutralizantes contra várias cepas do HIV. A combinação de diferentes bNAbs e o ajuste das doses específicas para as cepas circulantes podem se tornar estratégias-chave no futuro (DIEFFENBACH, 2020).

O caminho à frente envolve esforços contínuos na pesquisa e desenvolvimento de bNAbs, bem como a exploração de terapias combinadas que possam ampliar a proteção

contra o HIV-1, incluindo o uso de imunógenos direcionados a alvos específicos no vírus para induzir respostas imunes mais eficazes (BRODER, 2021).

## ENSAIOS ATUAIS 2023

O estudo Mosaico, uma parte essencial da estratégia computacional de desenvolvimento de vacinas, visa projetar antígenos que otimizem a cobertura de potenciais epítomos de células T (BAROUCH, KORBER, 2010). Os antígenos mosaicos são uma abordagem inovadora que compreende coquetéis polivalentes de proteínas sintéticas, destinados a maximizar a cobertura teórica de epítomos de células T para um tamanho específico de coquetel (FISCHER, 2006).

Os estudos Imbokodo (HVTN 705/HPX2008) da fase 2b e Mosaico (HVTN 706/HPX3002) da fase 3 têm como objetivo avaliar a eficácia de um esquema de vacina heteróloga utilizando a plataforma Adenovirus-26 e proteína de envelope Clade C gp140, adjuvada com fosfato de alumínio, na prevenção da infecção pelo HIV. O estudo Mosaico envolve mulheres soronegativas para o HIV, enquanto o estudo Imbokodo engloba homens soronegativos para o HIV e pessoas transgênero que fazem sexo com homens (PRUDDEN, 2023).

Uma característica distintiva do estudo Mosaico foi a restrição à inscrição de participantes que estavam utilizando PrEP no início do estudo, visando manter um grupo de placebo “verdadeiro” para avaliar a eficácia da vacina. No entanto, após a primeira vacinação, os participantes puderam optar por iniciar a PrEP, caso assim o desejassem. O engajamento ativo da comunidade e das partes interessadas desempenhou um papel fundamental na aceitação dessa abordagem, e a confiança na disponibilidade de PrEP fora do estudo foi um fator determinante para a decisão dos participantes (PRUDDEN, 2023).

Além disso, o estudo PrEPVacc, liderado pela África e apoiado pela Parceria de Ensaios Clínicos da Europa e dos Países em Desenvolvimento (EDCTP), avalia duas candidatas a vacinas contra o HIV incorporando a administração de PrEP em seu desenho. Os regimes vacinais envolvem plasmídeos DNA-HIV-PT123 ou CN54gp140 seguidos por reforços específicos. Todos os grupos do estudo PrEPVacc recebem PrEP oral diariamente durante o período de vacinação para proteger contra infecções intercorrentes, eliminando a necessidade de um grupo de placebo tradicional (PRUDDEN, 2023; KIM, 2021).

A abordagem do estudo Mosaico, com sua restrição à inscrição de participantes já em uso de PrEP, visa avaliar a eficácia da vacina em um ambiente que simula a realidade da população em risco, onde a PrEP não está disponível para todos. Isso é crucial para entender como a vacina se encaixa em cenários do mundo real (PRUDDEN, 2023).

O estudo PrEPVacc, por sua vez, adota uma estratégia inovadora ao fornecer PrEP a todos os participantes durante o período de vacinação. Isso garante a proteção contra infecções intercorrentes, eliminando a necessidade de um grupo de placebo, e ao mesmo



tempo, permitindo a avaliação eficiente de diferentes regimes vacinais (PRUDDEN, 2023; KIM, 2021).

O envolvimento ativo da comunidade e a adaptação das estratégias de estudo desempenham um papel crucial nesse processo contínuo de descoberta. À medida que os avanços científicos se combinam com a participação da comunidade, há uma esperança renovada de que um dia possamos superar a epidemia de HIV e oferecer proteção eficaz a todas as pessoas em risco (PRUDDEN, 2023).

## NOVAS ABORDAGENS PARA A VACINA

A pesquisa no desenvolvimento de vacinas contra o HIV está em constante evolução, com a exploração de diferentes vetores virais sendo um dos focos principais para melhorar a eficácia das vacinas. Estratégias que empregam vetores Ad26 têm mostrado resultados promissores, estimulando respostas imunes humorais e celulares robustas. Um aspecto crucial é que anticorpos pré-existentes contra esses vetores não afetam a segurança ou imunogenicidade das vacinas (BADEN, 2012; KIM, 2021).

Uma abordagem inovadora utiliza o citomegalovírus humano (CMV) como vetor para o desenvolvimento de vacinas contra o HIV. Estudos em primatas não humanos demonstraram resultados altamente promissores, estimulando respostas persistentes de células T de memória específicas para o vírus. Essas vacinas conduziram ao controle eficaz e duradouro da infecção por SIV em 50% dos primatas não humanos vacinados, com destaque para as respostas das células T CD8 (KIM, 2021; DIEFFENBACH, 2020; HANSEN, 2013).

O estudo clínico HIVCORE 005/6, atualmente na fase 1, busca avaliar a eficácia de três vacinas experimentais que utilizam diferentes vetores virais. Uma dessas vacinas utiliza o vetor ChAdOx1, o mesmo vetor da vacina AstraZeneca COVID-19. Essa abordagem de “prime-boost” envolve a administração inicial do vetor de adenovírus de chimpanzé ChAdOx1.tHIVconsV1, seguido por duas doses de vetores MVA não replicantes, MVA.tHIVconsV3 e MVA.tHIVconsV4. O objetivo principal do estudo é avaliar a segurança e a capacidade dessas vacinas experimentais em induzir respostas imunológicas (KIM, 2021).

Para promover respostas de anticorpos neutralizantes amplamente eficazes (bNAb), grupos de pesquisa estão avançando com imunógenos de envelope conhecidos como trimeros semelhantes aos nativos. Esses imunógenos foram projetados para imitar múltiplos epítomos bNAb na espícula de Env do HIV-1. Exemplo notável é o trímero BG505 SOSIP.664, que apresenta maior pureza e estabilidade térmica em comparação com imunógenos de proteína do HIV utilizados anteriormente. A intenção é induzir a produção de anticorpos amplamente neutralizantes capazes de combater várias cepas do HIV-1 em circulação (KIM, 2021; SANDERS, 2017; SOK, 2014).

Além disso, a plataforma de RNA mensageiro (mRNA) está ganhando destaque no

desenvolvimento de vacinas, após o sucesso das vacinas de mRNA contra o SARS-CoV-2. O mRNA utiliza células hospedeiras para produzir imunógenos proteicos, provocando a produção de anticorpos potentes e respostas celulares (KIM, 2021; PARDI, 2020; PARDI, 2018). Também está sendo explorado o potencial do mRNA auto-amplificador (saRNA) que codifica regiões altamente conservadas do genoma do HIV (Gag, Pol) (KIM, 2021; MU, 2021).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância da pesquisa contínua no desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o HIV. Embora tenham sido feitos progressos significativos na compreensão do vírus e no tratamento da AIDS, a vacinação continua sendo a melhor estratégia para prevenir a infecção pelo HIV.

As dificuldades enfrentadas pelos cientistas na busca por uma vacina eficaz incluem a variabilidade genética do vírus, a falta de modelos animais adequados para testes pré-clínicos e a complexidade do sistema imunológico humano. No entanto, novas tecnologias e abordagens terapêuticas estão sendo desenvolvidas para superar esses desafios e acelerar o progresso na área.

Portanto, é importante continuar investindo em pesquisas sobre a biologia do HIV e a resposta imunológica do organismo, a fim de compreender melhor as interações entre o vírus e o sistema imunológico e identificar novos alvos terapêuticos. Além disso, é necessário aprimorar as estratégias de vacinação existentes e desenvolver novas abordagens terapêuticas para o tratamento da AIDS. Com esses esforços contínuos, é possível avançar na luta contra o HIV e melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas pela doença.

## REFERÊNCIAS

VAN WIJHE, Maarten; A MCDONALD, Scott; MELKER, Hester e de; POSTMA, Maarten J; WALLINGA, Jacco. Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 592-598, maio 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)00027-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)00027-x).

BAROUCH, Dan H.; KORBER, Bette. HIV-1 Vaccine Development After STEP. **Annual Review Of Medicine**, [S.L.], v. 61, n. 1, p. 153-167, 1 fev. 2010. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.042508.093728>.

BAROUCH, Dan H. Novel adenovirus vector-based vaccines for HIV-1. **Current Opinion In Hiv And Aids**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 386-390, set. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/coh.0b013e32833cfe4c>.

WILEN, C. B.; TILTON, J. C.; DOMS, R. W.. HIV: cell binding and entry. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 2, n. 8, p. 6866-6866, 10 abr. 2012. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a006866>.

ESPARZA, José. A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine. **Vaccine**, [S.L.], v. 31, n. 35, p. 3502-3518, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.018>.

HARRIS, J; EVANS, B. AIDSvax trial disappointing. **Weekly Releases (1997–2007)**, [S.L.], v. 7, n. 9, p. 1-1, 27 fev. 2003. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). <http://dx.doi.org/10.2807/esw.07.09.02170-en>.

FRANCIS, Dr Donald P. *et al.* Outline Images Download Cite Share Favorites Permissions EDITORIAL REVIEW Candidate HIV/AIDS vaccines lessons learned from the World's first phase III efficacy trials. **Aids**, Brisbane, v. 2, n. 17, p. 147-156, 24 jan. 2003.

CRUZ, Miguel Oliveira. Vacinas contra o HIV. **Ffuc**, Coimbra, v. 0, n. 0, p. 1-1, set. 2015.

BEKKER, Linda-Gail; MOODIE, Zoe; GRUNENBERG, Nicole; LAHER, Fatima; TOMARAS, Georgia D; COHEN, Kristen W; ALLEN, Mary; MALAHLEHA, Mookho; MNGADI, Kathryn; DANIELS, Brodie. Subtype C ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120/MF59 HIV-1 vaccine in low-risk, HIV-uninfected, South African adults: a phase 1/2 trial. **The Lancet HIV**, [S.L.], v. 5, n. 7, p. 366-378, jul. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018\(18\)30071-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018(18)30071-7).

RERKS-NGARM, Supachai; PITISUTTITHUM, Punnee; NITAYAPHAN, Sorachai; KAEWKUNGWAL, Jaranit; CHIU, Joseph; PARIS, Robert; PREMSRI, Nakorn; NAMWAT, Chawetsan; SOUZA, Mark de; ADAMS, Elizabeth. Vaccination with ALVAC and AIDSvax to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 361, n. 23, p. 2209-2220, 3 dez. 2009. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0908492>.

DIEFFENBACH, Carl W; FAUCI, Anthony s. The search for an HIV vaccine, the journey continues. **Journal Of The International Aids Society**, [S.L.], v. 23, n. 5, maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.25506>.

LAHER, Fatima; MOODIE, Zoe; COHEN, Kristen W.; GRUNENBERG, Nicole; BEKKER, Linda-Gail; ALLEN, Mary; FRAHM, Nicole; YATES, Nicole L.; MORRIS, Lynn; MALAHLEHA, Mookho. Safety and immune responses after a 12-month booster in healthy HIV-uninfected adults in HVTN 100 in South Africa: a randomized double-blind placebo-controlled trial of alvac-hiv (vcp2438) and bivalent subtype c gp120/mf59 vaccines. **Plos Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 1003038, 24 fev. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003038>.

LASARO, Marcio O; ERTL, Hildegund Cj. New Insights on Adenovirus as Vaccine Vectors. **Molecular Therapy**, [S.L.], v. 17, n. 8, p. 1333-1339, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2009.130>.

GRAY, Glenda; BUCHBINDER, Susan; DUERR, Ann. Overview of STEP and Phambili trial results: two phase iib test-of-concept studies investigating the efficacy of mrk adenovirus type 5 gag/pol/nef subtype b hiv vaccine. **Current Opinion In Hiv And Aids**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 357-361, set. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/coh.0b013e32833d2d2b>.

GRAY, Glenda e; ALLEN, Mary; MOODIE, Zoe; CHURCHYARD, Gavin; BEKKER, Linda-Gail; NCHABELENG, Maphoshane; MLISANA, Koleka; METCH, Barbara; BRUYN, Guy de; LATKA, Mary H. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili Study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 507-515, jul. 2011. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(11\)70098-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(11)70098-6).

REEVES, Daniel B.; HUANG, Yunda; DUKE, Elizabeth R.; MAYER, Bryan T.; CARDOZO-OJEDA, E. Fabian; BOSHIER, Florencia A.; SWAN, David A.; ROLLAND, Morgane; ROBB, Merlin L.; MASCOLA, John R.. Mathematical modeling to reveal breakthrough mechanisms in the HIV Antibody Mediated Prevention (AMP) trials. **PLoS Computational Biology**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 1007626-1007626, 21 fev. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007626>.

GILBERT, Peter B; JURASKA, Michal; DECAMP, Allan C.; KARUNA, Shelly; EDUPUGANTI, Sripatha; MGODI, Nyaradzo; DONNELL, Deborah J; BENTLEY, Carter; SISTA, Nirupama; ANDREW, Philip. Basis and Statistical Design of the Passive HIV-1 Antibody Mediated Prevention (AMP) Test-of-Concept Efficacy Trials. **Statistical Communications In Infectious Diseases**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-1, 1 jan. 2017. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/scid-2016-0001>.

FISCHER, Will; PERKINS, Simon; THEILER, James; BHATTACHARYA, Tanmoy; YUSIM, Karina; FUNKHOUSER, Robert; KUIKEN, Carla; HAYNES, Barton; LETVIN, Norman L; WALKER, Bruce D. Polyvalent vaccines for optimal coverage of potential T-cell epitopes in global HIV-1 variants. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 100-106, 24 dez. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1461>.

PRUDDEN, Holly J.; TATOUD, Roger; JANES, Holly; WALLACE, Stephaun; MILLER, Veronica; BEKKER, Linda-Gail; DONNELL, Deborah. Perspectives on Design Approaches for HIV Prevention Efficacy Trials. **Aids Research And Human Retroviruses**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-1, 4 set. 2023. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2022.0150>.

HANNAH, Stacey; CHINYENZE, Kundai; SHATTOCK, Robin; YOLA, Ntando; WARREN, Mitchell. HIV vaccines in 2022: where to from here?. **Journal Of The International Aids Society**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 1-1, maio 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.25923>.

SHEPHERD, Brittany Ober; CHANG, David; VASAN, Sandhya; AKE, Julie; MODJARRAD, Kayvon. HIV and SARS-CoV-2: tracing a path of vaccine research and development. **Current Hiv/Aids Reports**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 86-93, 28 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-021-00597-4>.

ROSSI, Eric; MEUSER, Megan E.; CUNANAN, Camille J.; COCKLIN, Simon. Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. **Life**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 100, 29 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/life11020100>.

PLOTKIN, Stanley A.. Correlates of Protection Induced by Vaccination. **Clinical And Vaccine Immunology**, [S.L.], v. 17, n. 7, p. 1055-1065, jul. 2010. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cvi.00131-10>.

ARTHUR, L O; PYLE, S W; NARA, P L; BESS, J W; A GONDA, M; KELLIHER, J C; GILDEN, R V; ROBEY, W G; BOLOGNESI, D P; GALLO, R C. Serological responses in chimpanzees inoculated with human immunodeficiency virus glycoprotein (gp120) subunit vaccine. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 84, n. 23, p. 8583-8587, dez. 1987. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.84.23.8583>.

RUSCHE, J R; LYNN, D L; ROBERT-GUROFF, M; LANGLOIS, A J; LYERLY, H K; CARSON, H; KROHN, K; A RANKI,; GALLO, R C; BOLOGNESI, D P. Humoral immune response to the entire human immunodeficiency virus envelope glycoprotein made in insect cells. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 84, n. 19, p. 6924-6928, out. 1987. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.84.19.6924>.

THONGCHAROEN, Prasert; SURIYANON, Vinai; PARIS, Robert M; KHAMBOONRUANG, Chirasak; SOUZA, Mark s de; RATTO-KIM, Silvia; KARNASUTA, Chitraporn; POLONIS, Victoria R; BAGLYOS, Lynn; HABIB, Raphaelle El. A Phase 1/2 Comparative Vaccine Trial of the Safety and Immunogenicity of a CRF01\_AE (Subtype E) Candidate Vaccine. **J AIDS Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 48-55, 1 set. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qai.0b013e3181354bd7>.

A MAROVICH, Mary. ALVAC-HIV vaccines: clinical trial experience focusing on progress in vaccine development. **Expert Review Of Vaccines**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 99-104, ago. 2004. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.3.4.s99>.

LYNCH, Joseph; FISHBEIN, Michael; ECHAVARRIA, Marcela. Adenovirus. **Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 32, n. 04, p. 494-511, ago. 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1283287>.

WALKER, Bruce D.. The AMP Trials — A Glass Half Full. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 11, p. 1068-1069, 18 mar. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejme2101131>.

PEGU, Amarendra; HESSELL, Ann J.; MASCOLA, John R.; HAIGWOOD, Nancy L.. Use of broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. **Immunological Reviews**, [S.L.], v. 275, n. 1, p. 296-312, jan. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12511>.

HAYNES, Barton F.; BURTON, Dennis R.; MASCOLA, John R.. Multiple roles for HIV broadly neutralizing antibodies. **Science Translational Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 516, p. 1-1, 30 out. 2019. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz2686>.

BRODER, Gail; KARUNA, Dra. Shelly. Perguntas e respostas sobre os resultados dos Estudos de Prevenção Mediada por Anticorpos (AMP): HVTN 703/HPTN 081 e HVTN 704/HPTN 085. **Community Compass**, ., v. 21, n. 1, p. 5-7, jul. 2021.

LIMA, Thiago de. Uma revisão sistemática sobre o panorama histórico e direções futuras da vacina contra o HIV. **Repositório Científico do Instituto Politécnico do Porto**, ., v. 1, n. 1, p. 1-74, nov. 2022.

KOŁMRLJ, Andrej; READ, Elizabeth L.; QI, Ying; ALLEN, Todd M.; ALTVELD, Marcus; DEEKS, Steven G.; PEREYRA, Florencia; CARRINGTON, Mary; WALKER, Bruce D.; CHAKRABORTY, Arup K.. Effects of thymic selection of the T-cell repertoire on HLA class I-associated control of HIV infection. **Nature**, [S.L.], v. 465, n. 7296, p. 350-354, maio 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature08997>.

JENSEN, Björn-Erik Ole; KNOPS, Elena; CORDS, Leon; LÜBKE, Nadine; SALGADO, Maria; BUSMAN-SAHAY, Kathleen; ESTES, Jacob D.; HUYVENEERS, Laura E. P.; PERDOMO-CELIS, Federico; WITTNER, Melanie. In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 583-587, 20 fev. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-023-02213-x>.

BAGASRA, Omar; BAGASRA, Alexander u; SHERAZ, Muhammad; PACE, Donald Gene. Potential utility of GB virus type C as a preventive vaccine for HIV-1. **Expert Review Of Vaccines**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 335-347, jan. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/erv.11.191>.

COREY, Lawrence; GILBERT, Peter B.; JURASKA, Michal; MONTEFIORI, David C.; MORRIS, Lynn; KARUNA, Shelly T.; EDUPUGANTI, Srilatha; MGODI, Nyaradzo M.; DECAMP, Allan C.; RUDNICKI, Erika. Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 11, p. 1003-1014, 18 mar. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2031738>.

KIM, Jiae; VASAN, Sandhya; KIM, Jerome H.; AKE, Julie A.. Current approaches to HIV vaccine development: a narrative review. **Journal Of The International Aids Society**, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 1-1, nov. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.25793>

BADEN, Lindsey R.; WALSH, Stephen R.; SEAMAN, Michael S.; TUCKER, Robert P.; KRAUSE, Kathleen H.; PATEL, Alka; JOHNSON, Jennifer A.; KLEINJAN, Jane; YANOSICK, Katherine E.; PERRY, James. First-in-Human Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Serotype 26 HIV-1 Env Vaccine (IPCAVD 001). **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 207, n. 2, p. 240-247, 2 nov. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis670>.

HANSEN, Scott G.; SACHA, Jonah B.; HUGHES, Colette M.; FORD, Julia C.; BURWITZ, Benjamin J.; SCHOLZ, Isabel; GILBRIDE, Roxanne M.; LEWIS, Matthew S.; GILLIAM, Awbrey N.; VENTURA, Abigail B. Cytomegalovirus Vectors Violate CD8+T Cell Epitope Recognition Paradigms. **Science**, [S.L.], v. 340, n. 6135, p. 1-1, 24 maio 2013. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1237874>.

SANDERS, Rogier W.; MOORE, John P.. Native-like Env trimers as a platform for HIV-1 vaccine design. **Immunological Reviews**, [S.L.], v. 275, n. 1, p. 161-182, jan. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12481>.

SOK, Devin; VAN GILS, Marit J.; PAUTHNER, Matthias; JULIEN, Jean-Philippe; SAYE-FRANCISCO, Karen L.; HSUEH, Jessica; BRINEY, Bryan; LEE, Jeong Hyun; LE, Khoa M.; LEE, Peter S.. Recombinant HIV envelope trimer selects for quaternary-dependent antibodies targeting the trimer apex. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 111, n. 49, p. 17624-17629, 24 nov. 2014. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1415789111>.

PARDI, Norbert; HOGAN, Michael J.; NARADIKIAN, Martin S.; PARKHOUSE, Kaela; CAIN, Derek W.; JONES, Letitia; MOODY, M. Anthony; VERKERKE, Hans P.; MYLES, Arpita; WILLIS, Elinor. Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. **Journal Of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 215, n. 6, p. 1571-1588, 8 maio 2018. Rockefeller University Press. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20171450>.

PARDI, Norbert; HOGAN, Michael J; WEISSMAN, Drew. Recent advances in mRNA vaccine technology. **Current Opinion In Immunology**, [S.L.], v. 65, p. 14-20, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.008>.

MU, Zekun; HAYNES, Barton F.; CAIN, Derek W.. HIV mRNA Vaccines—Progress and Future Paths. **Vaccines**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 134-135, 7 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9020134>.

BUCHBINDER, Susan P; MEHROTRA, Devan V; DUERR, Ann; FITZGERALD, Daniel W; MOGG, Robin; LI, David; GILBERT, Peter B; LAMA, Javier R; MARMOR, Michael; RIO, Carlos del. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 372, n. 9653, p. 1881-1893, nov. 2008. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61591-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61591-3).

DUERR, A.; HUANG, Y.; BUCHBINDER, S.; COOMBS, R. W.; SANCHEZ, J.; RIO, C. del; CASAPIA, M.; SANTIAGO, S.; GILBERT, P.; COREY, L.. Extended Follow-up Confirms Early Vaccine-Enhanced Risk of HIV Acquisition and Demonstrates Waning Effect Over Time Among Participants in a Randomized Trial of Recombinant Adenovirus HIV Vaccine (Step Study). **Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 206, n. 2, p. 258-266, 4 maio 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis342>.

# OS DESAFIOS DA NANOTECNOLOGIA EM MEDICAMENTOS

*Data de aceite: 02/01/2024*

### **Carla Pereira Guedes**

Acadêmica do 10º período do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras.

### **Maria Eduarda Marques de Lima**

Acadêmica do 10º período do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras.

### **Luciana Arantes Dantas**

Professora Dra. do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano – Unibras e orientador do trabalho.

Artigo Científico apresentado ao Curso de Farmácia, do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Orientadora: Profa. Dra. Luciana Arantes Dantas.

**RESUMO:** Os desafios da nanotecnologia em medicamentos têm levantado grandes debates entre estudiosos cientistas acerca de métodos que qualificam os nanofármacos como medicamentos de utilização segura. O recrudescimento do emprego da nanotecnologia na área terapêutica revolucionou a indústria farmacêutica,

propiciando o desenvolvimento de fármacos de liberação controlada e melhorando a aplicabilidade de princípios ativos convencionais através de modificações na sua estrutura e com utilização de nanocarreadores, ou seja, de partículas que variam de 1 a 100 nanômetros. Neste trabalho científico, composto por uma revisão de literatura, foram selecionados artigos que trouxeram como foco principal o tema deste artigo. Foram excluídos aqueles que não contribuíram significativamente com riqueza de detalhes para a realização da discussão aqui proposta. No presente estudo, foi possível observar que múltiplas questões relacionadas aos desafios enfrentados atualmente para a comercialização dos nanofármacos contribuem para superar os obstáculos. Para este sucesso, fazem-se necessários: regulamentação vigente; exigências por parte das indústrias para a reprodutibilidade em larga escala; utilização de métodos de avaliação toxicológica; credenciamento de prestadores de serviço qualificados; infraestrutura de pesquisa; produção de nanomateriais. Estudos acerca dos problemas e resoluções em relação ao tema garantem a expansão do termo nanotecnologia, elevam o patamar de produção das indústrias com



normas e regulamentos, oferecem tratamento personalizado para portadores de doenças negligenciadas, além de redesenharem os conceitos a respeito das terapias convencionais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Nanotecnologia. Nanofármacos. Nanocarreadores.

**ABSTRACT:** The challenges of nanotechnology in medicines have raised great debates among scientific scholars about methods that qualify nanopharmaceuticals as medicines for safe use. The increase in the use of nanotechnology in the therapeutic area has revolutionized the pharmaceutical industry, enabling the development of controlled-release drugs and improving the applicability of conventional active ingredients through modifications in their structure and the use of nanocarriers, that is, particles that vary in size from 1 to 100 nanometers. This scientific work consists of a literature review that selected articles focused on the theme of this study. Those who did not contribute significantly in detail to the discussion proposed here were excluded. In the present study, it was possible to observe that multiple issues related to the challenges currently faced in the commercialization of nanopharmaceuticals contribute to overcoming obstacles. For this success, the following are necessary: current regulations; demands from industries for large-scale reproducibility; use of toxicological assessment methods; accreditation of qualified service providers; research infrastructure; production of nanomaterials. Studies on problems and resolutions related to the topic guarantee the expansion of the term nanotechnology, raise the level of production of industries with standards and regulations, offer personalized treatment for people with neglected diseases, in addition to redesigning concepts regarding conventional therapies.

**KEYWORDS:** Nanotechnology. Nanopharmaceuticals. Nanocarriers.

## 1 | INTRODUÇÃO

A nanotecnologia surgiu com a manipulação de átomos e moléculas na escala nanométrica, criando estruturas com organização diferenciada daquelas que já conhecemos em macroescalas. Ela é utilizada em várias esferas industriais, a fim de gerar uma melhoria de vida. Para que um produto seja considerado nanotecnológico, ele deve conter componentes estruturais que abranjam tamanhos que vão até 100 nanômetros. Esses componentes têm como objetivo melhorar a estrutura do produto, entregando resultados diferenciados de produtos convencionais (ALENCAR et al., 2017).

Sendo considerada transdisciplinar, a aplicação da nanotecnologia na área da saúde, especificamente no desenvolvimento e produção de nanofármacos, possibilita novas formulações de liberação controlada, utilizando, como veículos de entrega, os nanocarreadores aplicados a princípios ativos já conhecidos. A nanotecnologia melhora a capacidade terapêutica dos fármacos tradicionais, gerando modificações na farmacodinâmica e farmacocinética do fármaco, forma e síntese. Tem-se, assim, uma revolução industrial que produz uma nova classe de medicamentos, a dos nanomedicamentos (ANTUNES; BACKX, 2019; PEREIRA, 2023).

Inúmeros trabalhos científicos acadêmicos descrevem a importância da nanotecnologia aplicada à terapêutica. Grande parte deles tem como tema principal o

desenvolvimento de formulações nanotecnológicas destinadas ao tratamento de doenças inflamatórias, câncer, doenças cardiovasculares, Alzheimer, Parkinson e AIDS. Entretanto, com a criação de uma tecnologia emergente, surgem desafios para o desenvolvimento, utilização e reprodutibilidade desses nanofármacos em grande escala, uma vez que os processos de estudos e produção atuais são pautados em métodos convencionais, usados em fármacos de macroescala. Assim, torna-se necessário conhecimento sobre os desafios enfrentados para a utilização de fármacos nanotecnológicos (FERREIRA; FERREIRA, 2022; PEREIRA; 2023).

Os múltiplos benefícios da nanotecnologia já são difundidos por meio de pesquisas por parte de universidades e centros de pesquisa, porém, os riscos ainda são uma questão a ser resolvida, o significa um entrave para as decisões governamentais e para a criação de legislações concretas que possam dar um respaldo para a comercialização dos nanofármacos. O impacto que a nanotecnologia trouxe à sociedade levantou debates sobre seus aspectos éticos, legais e sociais. São ideias já discutidas no passado, porém as preocupações continuam as mesmas (BATISTA; PEPE, 2013).

Portanto, tendo em vista a criação de novos componentes, deve-se atentar para os riscos que a nanotecnologia pode proporcionar, fato que salienta a importância de estudos a respeito de regulamentação, normativas e orientações para que seja possível se sobressair frente aos desafios, fazendo com que a utilização dos nanofármacos seja mais recorrente e segura (PEREIRA, 2023).

Nesse cenário, esta revisão de literatura tem como objetivo reconhecer estudos acerca de medicamentos nanotecnológicos, bem como sua atual conjuntura no enfrentamento de desafios, suscitando a importância da vigilância sanitária sobre a pesquisa, desenvolvimento e comercialização dos medicamentos nanotecnológicos. Busca-se explicar as vantagens e desvantagens desta técnica aplicada aos fármacos, comparando-se formulações em macroescala e nanoescala e dando ênfase às principais diferenças e seus impactos na saúde humana. Objetiva-se ainda avaliar a legislação brasileira e aquelas das principais agências reguladoras acerca do tema, apresentando o processo de desenvolvimento dos nanofármacos.

## 2 | METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão narrativa de literatura referente ao tema sobre os desafios da nanotecnologia em medicamentos. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando-se os descritores “nanotecnologia”, “nanofármacos”, “nanocarreadores”. Foram realizadas buscas nos portais PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br>) e Portal Regional da BVS (<https://bvsaud.org>), que utilizam as bases de dados do *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), da

*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), entre outras. A partir daí, foram selecionados trabalhos publicados entre os anos de 2013 e 2023, no idioma português, o que resultou em 255 artigos encontrados.

Pelos critérios de inclusão, foram escolhidos trabalhos cujo foco principal estava relacionado ao tema deste artigo e que se encontravam disponíveis na íntegra. Após a exclusão de artigos duplicados e que não atenderam aos critérios de inclusão, foram selecionados 34 artigos para o desenvolvimento do Trabalho de Conclusão de Curso.

A formatação do trabalho foi realizada utilizando-se o manual institucional de metodologia vigente (MORAIS, 2018) que aborda as normas da ABNT para monografias e artigos científicos.

## 3 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 3.1 NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia é uma área fascinante e inovadora da ciência e da engenharia que se concentra na manipulação de materiais e dispositivos em escala nanométrica. Essa escala extremamente pequena, ela permite que os cientistas e engenheiros criem estruturas e sistemas com propriedades únicas e revolucionárias, abrindo novas possibilidades em uma ampla gama de campos, desde a medicina, englobando a eletrônica, até a indústria (BATISTA; PEPE, 2013). De acordo com a *International Standards Organization*, a nanotecnologia deve abranger, no mínimo, componentes abaixo de 100 nanômetros para que seja obtido o efeito desejado para posteriores aplicações (ALENCAR et al., 2017).

A nanotecnologia abrange diversas áreas. Sendo assim, ela é considerada uma ciência multidisciplinar, transdisciplinar e interdisciplinar, podendo ser aplicada na química, física, medicina, biologia, tecnologia de informação e indústria têxtil. Entre os diversos campos de aplicação, a área que tem maior impacto social com a nanotecnologia é a da saúde, principalmente no desenvolvimento de medicamentos que vão desde analgésicos até fármacos antitumorais. Esse tipo de medicamento, por sua vez, possui um diferencial quando comparado a medicamentos convencionais (ANTUNES; BACKX, 2019).

A ciência da nanotecnologia tem o potencial de transformar a maneira como vivemos, trabalhamos e interagimos com o mundo ao nosso redor. Ela oferece a capacidade de projetar materiais com propriedades extraordinárias, criar dispositivos minúsculos e até mesmo manipular sistemas biológicos em níveis moleculares. A pesquisa e o desenvolvimento na área da nanotecnologia continuam avançando rapidamente, impulsionando inovações que podem revolucionar setores inteiros da economia e melhorar significativamente a qualidade de vida da população (DIMER et al., 2013).

Aguirre, Castrejón e Mendez (2016) citam que a combinação da nanotecnologia com outras ciências, como a área farmacêutica e a medicina, causa grandes debates sobre o

que se entende por diagnóstico e tratamento. Assim, a organização *The European Science Foundation* estabeleceu três áreas primordiais quanto ao uso da nanotecnologia. Entre elas, está a liberação de fármacos, a ser estudada e desenvolvida especialmente no que se refere à sua farmacocinética e farmacodinâmica. Isso eleva o grau de distribuição, controle e eficiência em tratamentos.

### 3.1.1 *Avanços e aplicações da nanotecnologia na área da saúde*

A aplicação da nanotecnologia vem se destacando e ganhando espaço em diversas áreas, o que se deve às diversas pesquisas envolvendo esta nova tecnologia que crescem significativamente nos últimos anos, despertando vários interesses no mercado. No Brasil, estudos e pesquisas no setor da nanotecnologia vêm sendo incentivados por meio de políticas públicas específicas, contribuindo com 0,02% em participações na área tecnológica. No entanto, assim como em muitos outros países, no Brasil, existem diversos desafios a serem superados em relação ao uso da nanotecnologia em medicamentos (FERREIRA; FERREIRA, 2022).

A área da nanotecnologia farmacêutica impulsiona cada dia mais esforços em pesquisa e desenvolvimento, com a finalidade de oferecer vantagens relacionadas aos nanofármacos (PEREIRA, 2023). Para se obterem estas formulações nanotecnológicas, é necessário seguir critérios de biodegradabilidade, biocompatibilidade, capacidade de funcionalização da superfície, conjugação, complexação e encapsulamento. O encapsulamento de fármacos se dá pela solubilização ou retenção na nanopartícula, processos que servem como nanocarreadores que transportam o fármaco para seu sítio alvo específico. Estes nanocarreadores são classificados em: lipossomas, nanopartículas lipídicas, micelas e nanopartículas poliméricas (DIMER et al., 2013).

Para Figueiras, Coimbra e Veiga (2014), com o intuito de minimizar os efeitos colaterais das terapias convencionais e melhorar os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fármacos, uma nova vertente na saúde vem sendo desenvolvida, isto é, a dos nanofármacos.

Bezerra et al. (2022) citam que o setor da nanotecnologia farmacêutica investe significativamente na aplicação dos nanocarreadores, com a intenção de potencializar a ação farmacológica, sem danos ao organismo. Entre as inúmeras partículas nanocarreadas, podemos citar as formas mais usadas: lipossomas, nanopartículas lipídicas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas e ciclodextrinas. Para isso, é preciso levar em consideração as características da empregabilidade desses nanocarreadores, tais como: tamanho, superfície da partícula, estabilidade, aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, e o manuseio para produzir formulações.

Segundo Oliveira, Martinez e Fazzio (2022), as inúmeras nanopartículas estão sendo estudadas para fins terapêuticos, utilizando sistemas para transporte de fármacos

(*drug delivery*) que promovem mudança na estrutura do fármaco e maior precisão ao sítio alvo. As novas drogas desenvolvidas com esta tecnologia melhoram a estabilidade química e a solubilidade, aumentando a funcionalidade da superfície e fazendo com que o fármaco penetre com mais facilidade nas membranas celulares. Isso aumenta os níveis plasmáticos do fármaco na corrente sanguínea, reduzindo efeitos adversos e/ou toxicidade e possibilitando a adaptação em tratamentos mais individualizados.

## 3.2 UTILIZAÇÃO DOS NANOCARREADORES EM FÁRMACOS

Os fármacos nanocarreados desempenham um papel importante na indústria farmacêutica, devido às várias vantagens que oferecem: são mais eficazes, seguros e direcionados. Eles oferecem soluções para desafios comuns na administração de medicamentos e podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes, ao mesmo tempo em que reduzem os efeitos colaterais indesejados. Para isso, existem alguns tipos de sistemas de carregamento dos princípios ativos (PEREIRA, 2023).

### 3.2.1 *Dendrímeros*

São macromoléculas com estruturas tridimensionais com várias ramificações, sendo também monodispersas e podendo ser utilizadas na nanomedicina. Estas partículas possuem alta capacidade para transporte de moléculas e estrutura superficial multifuncional, o que possibilita modificar sua solubilização e sua interação com outras moléculas, melhorando medicamentos com baixa solubilidade. Os dendrímeros têm sua principal aplicação na fabricação de medicamentos para tratamento de cânceres (quimioterápicos) e nas formulações que inibem a ativação da angiotensina II no tratamento de doenças cardiovasculares (SANDOVAL-YAÑES; RODRIGUEZ, 2020).

### 3.2.2 *Nanopartículas poliméricas*

As nanopartículas poliméricas são utilizadas em grande escala na encapsulação de princípios ativos devido à sua vantagem de proteção do fármaco, de liberação controlada no organismo, de maior tempo de circulação sérica e de menor toxicidade. Estes materiais podem ser produzidos a partir de vários componentes sintéticos ou naturais, componentes estes com a capacidade de possuir afinidade com determinados fármacos, como utilizado no medicamento Letrozole (Femara®), para o tratamento de câncer de mama (PITTA et al., 2021).

Para Neves et al. (2022), as nanopartículas poliméricas apresentam capacidade de melhorar estruturas de fármacos pouco solúveis em água quando administrados via oral, podendo também ser aplicadas em fármacos de administração injetável e tópica. O Abraxane® é o principal medicamento, com essas características, usado no tratamento de câncer, pois a aplicação de nanopartículas poliméricas na encapsulação desta droga

possui uma entrega direcionada à célula cancerígena alvo, diminuindo efeitos tóxicos e tornando a medicação menos agressiva ao paciente.

### 3.2.3 *Lipossomas*

Os lipossomas são vesículas caracterizadas por possuírem uma bicamada de lipídeos com cavidade aquosa interna, possibilitando o encapsulamento de fármacos com diferentes solubilidades, desencadeando uma melhor absorção de bioativos. Vários medicamentos utilizam este nanocarreador, cuja principal aplicação é na área de fármacos anticancerígenos. O Doxil® foi o primeiro medicamento formulado para tratamento de câncer à base de lipossomas. Seu desenvolvimento só foi possível devido à modificação da superfície lipossomal com o PEG, aumentando a longevidade do lipossoma na corrente sanguínea. Ademais, tem-se a utilização dos lipossomas para fabricação de nanofármacos de combate a infecções fúngicas, como a Anfotericina B, e de vacinas desenvolvidas pela Crucell (atual Janssen Vaccines), contra hepatite e gripe (BULBAKE et al., 2017; WEISSIG et al., 2014)

Segundo Freitas et al. (2020), um dos desafios para a utilização deste sistema é a baixa estabilidade termodinâmica e cinética, fazendo com que o fármaco circule menos tempo na corrente sanguínea, sendo necessárias modificações nos lipossomas convencionais. Existem vários tipos de lipossomas, os de longa-circulação, os peguילים (*biobetters*) e os lipossomas associados a copolímeros triblocos. Cada aplicação depende do tipo do fármaco, da via de administração e da capacidade de absorção.

De acordo com da Silva et al. (2022), grande parte de medicamentos com sistema nanocarreador lipossomal estão disponíveis para aplicação intravenosa e intramuscular, que abrange fármacos antitumorais, antifúngicos, anti-inflamatórios e terapia gênica. Entretanto, são poucos os nanofármacos disponíveis no mercado para uso clínico. Entre os 11 medicamentos desenvolvidos com nanocarreador lipossomal, apenas 5 estão disponíveis no mercado, sendo eles: Doxil® e DaunoXome®, ambos para o tratamento de Sarcoma de Kaposi; Myocet® para tratamento de câncer de mama; Depocyt®, para tratamento de Meningite linfomatosa; e Ambisome®, que trata infecções fúngicas.

### 3.2.4 *Nanopartículas lipídicas*

As nanopartículas lipídicas são formadas por camadas de copolímeros anfífilos que se ordenam em volta de um núcleo hidrofóbico, no qual são introduzidos os fármacos com baixa solubilidade em água para serem encapsulados. Esta forma também é conhecida como nanolipossomos (NLP) e possui um grande carreador de fármacos quimioterápicos. Entretanto, existem alguns obstáculos para a utilização deste nanocarreador: a fácil degradação enzimática pelo pH estomacal, a instabilidade em meio lipídico e a toxicidade de compostos secundários utilizados na produção das nanopartículas lipídicas (LOPES;

TORRES, 2019).

Para Farias et al. (2023), as nanopartículas lipídicas possuem vantagens quando aplicadas em fármacos de uso dermatológico e cosmético, devido à sua biocompatibilidade biológica e superficial, baixo nível de toxicidade e citotoxicidade, sendo eficiente transporte entre camadas da pele. Além disso, o tamanho reduzido das partículas permite uma maior área de contato.

### 3.2.5 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) pertencem à família dos oligossacarídeos cíclicos, possuindo habilidade de formar complexos de inclusão, que causam afinidade com vários fármacos. Neste caso, os vários fármacos que se agregam a esta nanopartícula possuem grande bioafinidade, baixa solubilidade e estabilidade no organismo. Na encapsulação, o fármaco sofre modificações na sua estrutura possibilitando uma maior permeação plasmática. As CDs são utilizadas como complexos de inclusão quando a dissolução e a solubilidade são fatores limitantes na liberação do fármaco (OLIVEIRA; MARTINEZ; FAZZIO, 2022).

## 3.3 DESAFIOS E INCERTEZAS DA NANOTECNOLOGIA EM MEDICAMENTOS

A nanotecnologia em medicamentos enfrenta uma série de desafios e incertezas.

Um dos maiores desafios está relacionado à segurança, já que as nanopartículas podem ter interações singulares com o organismo humano, gerando preocupações sobre os efeitos tóxicos a longo prazo e possíveis efeitos colaterais desconhecidos. Além disso, a regulação e padronização de medicamentos nanotecnológicos ainda não foram completamente estabelecidas, o que torna desafiador garantir a qualidade e comparar os resultados. A biodistribuição e a farmacocinética das nanopartículas, o custo da produção em larga escala, a resposta imunológica, a sustentabilidade e as questões éticas também são incertezas importantes que precisam ser abordadas para aproveitar plenamente o potencial da nanotecnologia em medicamentos. (NIJHARA; BALAKRISHNAN, 2006, p.127-136).

É necessário definir características específicas para se avaliar medicamentos à base de nanotecnologia. Processos e estudos influenciam diretamente os efeitos adversos, a natureza do material, a farmacocinética e a farmacodinâmica. No Brasil, o órgão responsável por regularizar os nanofármacos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Na tentativa de regularizar o uso da nanotecnologia, foi criado o Projeto de Lei nº 5.076, de 2005 (BRASIL, 2005). Diante dessa proposta, procedeu-se também à formação de uma Comissão Técnica Nacional de Nanosseguurança (CTnano), com estabelecimento o fundo de desenvolvimento da nanotecnologia (FDnano). Ambos têm o intuito de monitorar os produtos após sua comercialização e de facilitar a regularização desses medicamentos (BATISTA; PEPE, 2013).

Nolasco e Santos (2019) atribuíram atenção à inexistência de regulação acerca dos nanofármacos, o que implica no desenvolvimento e produção destes produtos, ou seja, causa empecilho à inovação industrial que, no Brasil, segue um ritmo lento. Diante deste cenário, o Brasil foi inserido no projeto europeu denominado NANOREG, visando estabelecer ideias a respeito da regulamentação. Com isso, foram disponibilizadas ferramentas de avaliação de riscos e parâmetros para tomada de decisões acerca do emprego da nanotecnologia em produtos e fármacos. O projeto está ligado a organizações globais de regulação, como, por exemplo: OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico); ISO (Organização Internacional para Padronização); e ECHA (Agência Europeia dos Produtos Químicos).

Tobler e Rocha (2020) citam as abordagens regulatórias utilizadas pelas três maiores agências reguladoras do mundo: FDA (*Food and Drug Administration*), EMA (*European Medicines Agency*), e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Elas tiveram seus requerimentos regulatórios comparados e tanto o FDA quanto a EMA se pautam em documentos-guia que deixam claro que a produção de nanofármacos segue os mesmos critérios de medicamentos convencionais, havendo apenas cuidados adicionais e que não possuem natureza regulatória. No Brasil, foi criado um guia pelo Comitê Interno de Nanotecnologia da ANVISA, o qual serve como auxílio aos estudos de toxicologia e segurança em nanofármacos, seguindo as mesmas diretrizes citadas anteriormente, mas sem natureza regulatória.

Barata-Silva et al., (2021) citam os diversos desafios e incertezas que deveriam ser pauta no desenvolvimento e produção dos nanofármacos diante de uma regularização universal. A busca por resoluções tem feito com que as normas e guias regulatórios existentes sigam estudos toxicológicos de insumos farmacêuticos convencionais já registrados, desconsiderando as diferenças de ensaios *in vivo* e *in vitro* e não levando em conta as particularidades farmacocinéticas que são fatores importantes para a utilização da nanotecnologia em fármacos. Diante deste cenário, as agências reguladoras seguem seus próprios critérios, abstendo-se de uma regulação igualitária.

Para o Brasil, em relação à produção e desenvolvimento de um novo medicamento em escalas convencionais, a Legislação Sanitária preconiza quatro etapas de ensaios clínicos: a primeira consiste em pesquisas, selecionando o fármaco e seu alvo, passando por teste *in vitro* e *in vivo*; a segunda etapa é a de desenvolvimento que se inicia os ensaios pré-clínicos (fase I, II, III e IV); a terceira etapa é a parte de colocar em pauta os resultados obtidos e comparar os efeitos terapêuticos desejados e seus possíveis efeitos adversos (crucial para se prosseguir para a fase clínica); a quarta etapa se baseia no registro e regularização do medicamento mediante todos os testes aprovados (SOUZA et al., 2023).

Entre os vários desafios para a utilização das NPs em fármacos, podemos citar o desconhecimento em relação à toxicinética dos nanofármacos, uma vez que estudos mostraram que a maioria das NPs atingem órgãos imunológicos, como fígado e baço.



O problema em questão é que NPs não degradáveis permanecem armazenadas nas células por um longo tempo. O sistema imunológico pode reconhecer as NPs como corpos estranhos e por sua vez tentar eliminá-los do organismo como resposta imunológica, o que pode gerar patologias e inflamações agudas. A avaliação da imunotoxicidade dos nanofármacos é baseada nas diretrizes de fármacos convencionais, o que gera vários impasses e incertezas, tornando evidente a importância de testes específicos (GIANNAKOU et al., 2016).

Os testes de toxicidade dos nanomateriais é fator importante para se obter uma regulação adequada que permite usufruir da nanotecnologia com segurança. Entre os principais desafios para o uso dos nanomateriais (NMs) estão os ensaios bioquímicos que podem sofrer alterações pelos próprios NMs, obtendo resultados inconsistentes de toxicidade. Usualmente, são utilizados os ensaios à base de lactato desidrogenase, azul de lamar e ensaios à base de tetrazólio. As alterações comumente observadas são devido à ligação de NMs com proteínas e corantes, fatores que alteram a estrutura original, atividade enzimática, fluorescência e características de absorvância (KIMBERLY et al., 2014).

De acordo com Barata-Silva et al. (2017), as indústrias farmacêuticas proporcionam inúmeras alternativas farmacêuticas aos consumidores, que vão desde novos produtos a opções mais tradicionais. Por ser uma tecnologia emergente, observa-se que os nanofármacos compõem 50 produtos registrados pelo FDA e 250 nanodrogas ainda sendo estudadas. Diante disso, os autores citados anteriormente chamam a atenção para a produção e utilização desses nanofármacos, isentos de regulamentação. É também um desafio para a tomada de decisões, o alto custo de métodos analíticos sofisticados que devem ser utilizados para uma criteriosa avaliação de propriedades físico-químicas, imunológicas e citotóxicas, além da farmacocinética e da farmacodinâmica do nanomedicamento, fazendo com que os laboratórios necessitem dominar novas técnicas.

A carência de uma regulamentação específica quanto aos processos de produção, descarte de nanorresíduos, rotulagem e manuseio dos nanofármacos gera incertezas em relação ao futuro (LAZZARETTI; HUPFFER, 2018). Mendonça Filho et al. (2017) trazem, ao contexto, os problemas relacionados ao descarte dos nanorresíduos. Sem uma regulamentação específica, se torna inviável seguir protocolos de segurança que protejam o meio ambiente e os seres humanos do contato indireto com as nanopartículas. Sendo assim, é necessário colocar em pauta o princípio da precaução e buscar amparo na Política Nacional de Resíduos Sólidos, segundo os autores.

As nanopartículas são uma tecnologia emergente e pouco se sabe sobre suas segurança e riscos para a saúde humana e para o meio ambiente. O contato com essas nanopartículas pode ocorrer em diferentes etapas de vida do nanomaterial, ou seja, desde a sua produção até a sua utilização e eliminação. Isso, conseqüentemente provoca acumulação no meio ambiente (LAZZARETTI; HUPFFER, 2019).

Segundo Dora, Primo e Araújo (2018), todo o conhecimento científico acerca dos

nanofármacos não se faz suficiente para uma avaliação criteriosa de risco e do benefício. Isso porque não existe regulamentação específica que responda a todas as dúvidas relacionadas ao desenvolvimento e produção desses fármacos. Diante de todas as subjeções, fica clara a importância de inclusão da avaliação farmacodinâmica e farmacocinética, toxicidade, reprodutividade, genotoxicidade, carcinogenicidade, tolerância local e toxicocinética dos nanomedicamentos, pois à medida que a nanotecnologia avança, as dúvidas e os desafios tendem a aumentar.

Para Regis, Silva e Guedes (2021), apesar de todas as questões regulatórias e dos problemas nelas inseridos, um dos principais assuntos em pauta relacionados às nanopartículas é como esses nanomateriais possuem capacidade de funcionalização de superfície, quando comparados a formulações convencionais, sem danos ao organismo. A dúvida e incerteza que surge é: essa funcionalidade de superfície pode estar indicando uma característica de toxicidade do nanofármaco? A busca pela resposta deve impulsionar futuros estudos toxicológicos sobre interações dos nanomateriais e sistemas biológicos, além dos efeitos adversos provenientes da exposição que se faz a eles, a longo, médio e curto prazo.

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A nanotecnologia tem o potencial de revolucionar a indústria farmacêutica, permitindo o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais. No entanto, no Brasil, assim como em muitos outros países, existem diversos desafios a serem superados no uso da nanotecnologia em medicamentos.

Alguns destes desafios podem ser listados como: investimento em pesquisa e desenvolvimento; regulamentação específica de segurança e eficácia; infraestrutura de pesquisa e produção de nanomateriais; formação de pessoal qualificado especializado em nanotecnologia; transferência de tecnologia entre indústrias e centros de pesquisa; monitoramento e segurança sobre as possíveis reações adversas; conscientização e ética entre os desenvolvedores da tecnologia; e a transferência colaborativa internacional.

Dessa forma, para superar os desafios mencionados, será necessário um esforço coordenado de diversos setores, incluindo o governo, a indústria, as instituições de pesquisa e a sociedade civil. O que se pode concluir, a despeito de muitas dúvidas, é que o potencial para melhorar a eficácia e a segurança dos medicamentos, por meio da nanotecnologia, faz com que esse investimento valha a pena no campo da saúde no Brasil.

## REFERÊNCIAS

AGUIRRE, Y. R.; CASTREJÓN, K. A.; MENDEZ, I. G. A nanomedicina e os sistemas de liberação de medicamentos: a (r)evolução da terapia contra o câncer? **Revista Educación Química**, México, 2016, v. 27, n. 4, p. 286-291, 2016. Disponível em: <http://revistas.unam.mx/index.php/req/article/view/63875>. Acesso em: 17 mar. 2023.

ALENCAR, M. S. M. de. et al. Análise da produção científica brasileira sobre nanotecnologia e saúde. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19053>. Acesso em: 20 maio 2023.

ANTUNES, S. F.; BACKX, B. P. Nanotecnologia e seus impactos na sociedade. **Revista Tecnologia e Sociedade**, Curitiba, v. 6, n. 40, p. 1-15, 2019. Disponível em: <https://periodicos.utfpr.edu.br/rts/article/view/9870>. Acesso em: 22 mar. 2023.

BARATA-SILVA, C. et al. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Revista Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 362-370, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/zdJBkFCB9tKdFSg897P4Bvb/?lang=pt>. Acesso em: 29 ago. 2023.

BARATA-SILVA, C. et al. Nanomedicamentos: regulação e controle de qualidade. **Revista Vigilância sanitária em Debate**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 138-151, 2021. Disponível em: <https://visaemdebate.inqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/index>. Acesso em: 29 ago. 2023.

BATISTA, A. J. S.; PEPE, V. E. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. **Revista Ciência e Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 9, p. 2105-2114, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/6LP8kx7nsFdvtnwJVWBq4Mg/?lang=pt>. Acesso em: 08 maio 2023.

BEZERRA, T. P. W. A nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de fármacos: revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Developmen**, Vargem Grande Paulista, v. 11, n. 15, p. 1-11, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36115>. Acesso em: 13 abr. 2023.

BRASIL. **Projeto de Lei nº 5.076-C**, 18 de abril de 2005. Brasília: Câmara dos Deputados, 2005.

BULBAKE, U. et al. Liposomal formulations in clinical use: an updated review. **Journal pharmaceuticals**, v. 9, n. 2, p. 1-33, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/9/2/12>. Acesso em: 25 maio 2023.

DIMER, F. A. et al. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. **Revista Química Nova**, São Paulo, 2013, v. 36, n. 10, p. 1520-1526, out. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/56df7PWHsLXXb8sJ9m7LBqj/?lang=pt>. Acesso em: 02 jun. 2023.

DORA, C. L.; PRIMO, F. T.; ARAÚJO, G. M. S. Reflexões bioéticas acerca da inovação em Nanomedicamentos. **Revista de Bioética y Derecho**, Barcelona, 2018, v. 45, n. 45, p. 197-212, 2018. Disponível em: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1886-58872019000100014&script=sci\\_arttext](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1886-58872019000100014&script=sci_arttext). Acesso em: 10 jul. .2023.

FARIAS, L. K. A. de. et al. O uso de nanotecnologia na formulação de cosméticos. **Revista Saúde Multidisciplinar**, v. 14, n. 1, p. 168-172, 2023. Disponível em: <http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/641>. Acesso em: 10 jul. .2023.

FERREIRA, V. E. N.; FERREIRA, V. R. Nanotecnologia e medicamentos: a necessidade de uma regulamentação jurídica brasileira para a proteção do direito fundamental à saúde. **Revista Thesis Juris**, São Paulo, 2022, v. 11, n. 12, p. 297-324, 2022. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/thesisjuris/article/view/21995>. DOI <https://doi.org/10.5585/rj.v11i2.21995>. Acesso em: 04 ago. 2023.

FIGUEIRAS, A. R. R.; COIMBRA, A. B.; VEIGA, F. J. B. Nanotecnologia na saúde: aplicações e perspectivas. **Revista Boletim Informativo Geum**, Piauí, 2014, v. 5, n. 2, p. 15-26, 2014. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/1729>. Acesso em: 19 jun. 2023.

FREITAS, C. F. de. et al. Lipossomas de longa-circulação como estratégia promissora para o transporte e biodisponibilização de fármacos no tratamento do câncer. **Revista Uningá**, Maringá, v. 35, p. 1-23, 2020. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/3400/2209>. Acesso em: 23 ago. 2023.

GIANNAKOU, C. et al. A comparison of immunotoxic effects of nanomedicinal products with regulatory immunotoxicity testing requirements. **International Journal of Nanomedicine**, Howick Place, v. 11, p. 2935-2952, 2016. Disponível em: <https://www.dovepress.com/a-comparison-of-immunotoxic-effects-of-nanomedicinal-products-with-reg-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>. Acesso em: 13 ago. 2023.

KIMBERLY, J. et al. Widespread Nanoparticle-Assay Interference: Implications for Nanotoxicity Testing. **Journal Plos One**, v. 9, n. 3, p. 1-9, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090650>. Acesso em: 23 ago. 2023.

LAZZARETTI, L. L.; HUPFFER, H. M.; Nanotecnologia e sua regulamentação no Brasil. **Revista Gestão e Desenvolvimento**, Novo Hamburgo, v. 16, n. 3, p. 154-177, 2019. Disponível em: <https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistagestaodesenvolvimento/article/view/1792/2432>. Acesso em: 14 jun. 2023.

LAZZARETTI, L. L.; HUPFFER, H. M.; Nanotecnologia: o olhar da ciência sobre a toxicidade os potenciais riscos desses produtos. **Revista Conhecimento Online**, Novo Hamburgo, v. 3, p. 79-100, 2018. Disponível em: <https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistaconhecimentoonline/article/view/1604>. Acesso em: 30 jun. 2023.

LOPES, J. C.; TORRES, M. L. P.; Utilização de Nanopartículas no Tratamento do Câncer: Aspectos Gerais, Mecanismos de Ação Antineoplásicos e Aplicabilidades Tumorais. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 65, n. 4, p. 1-11, 2019. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/400>. Acesso em: 30 jun. 2023.

MENDONÇA FILHO, A. H. M.; OLIVEIRA, L. P. S.; FUMAGALL, E. de O. O sistema jurídico brasileiro e o descarte de nanomateriais. *Revista Interfaces Científicas – Direito*, v. 5, n. 2, p. 19-28, 2017. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/direito/article/view/3922>. Acesso em: 07 abr. 2023.

NEVES, K. J. S. et al. Nanotechnology-based drug delivery systems: review of recent nanodrug development for cancer treatment. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 8, n. 4, p. 24770-24787, 2022. Disponível em: [https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as\\_sdt=0%2C5&q=Sist+emas+de+entrega+de+dro+gas+baseados+em+nanotecnologia+nanopart%C3%ADculas+polim%C3%A9ricas+para+tratamento+de+c%C3%A2ncer&btnG](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Sist+emas+de+entrega+de+dro+gas+baseados+em+nanotecnologia+nanopart%C3%ADculas+polim%C3%A9ricas+para+tratamento+de+c%C3%A2ncer&btnG). Acesso em: 14 jun. 2023.

NIJHARA, R.; BALAKRISHNAN, K. Bringing nanomedicines to market: regulatory challenges, opportunities, and uncertainties. **Nanomedicine - Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 2, n. 2, p. 127-136, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1549963406000451>. Acesso: 02 set. 2023.

NOLASCO, L. G.; SANTOS, N. dos. Integração normativa para avanços científicos com nanotecnologia. **Revista da Faculdade de Direito da UFG**, v. 43, p. 1-32, 2019. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/revfd/article/view/45284>. Acesso em: 09 set. 2023.

OLIVEIRA, R. F. O.; MARTINEZ, D. S. T.; FAZZIO, A. A nanotecnologia na saúde: A nanotecnologia e os nanomateriais são elementos centrais para a inovação e solução de problemas na área da saúde. **Revista Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 74, n. 4, p. 01-10, 2022. Disponível em: [http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252022000400006&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252022000400006&script=sci_arttext&tlng=en). Acesso em: 09 jul. 2023.

PEREIRA, D. T. D.; OLIVEIRA, T. M.; DENADAI, A. M. L. An overview of controlled drug release systems. **Journal of Exact Sciences**, Cianorte, v. 35, n. 1, p. 11-16, 2022. Disponível em: [https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as\\_sdt=0%2C5&q=UMA+VIS%C3%83O+GERAL+DOS+SISTEMAS+DE+LIBERA%C3%87%C3%83O+CONTROLADA+DE+F%C3%81RMACOS&btnG](https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=UMA+VIS%C3%83O+GERAL+DOS+SISTEMAS+DE+LIBERA%C3%87%C3%83O+CONTROLADA+DE+F%C3%81RMACOS&btnG). Acesso em: 13 out. 2023.

PEREIRA, S. L. **Aplicações nanotecnológicas na prospecção de fármacos: uma análise da literatura**. 2023. 43f. Tese (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Maria Milza, Governador Mangabeira, SP, 2023. Disponível em: <http://131.0.244.66:8082/jspui/handle/123456789/2947>. Acesso em: 16 de out. 2023.

PITTA, M. G. R. et al. Nanocarriers applied to the treatment of breast cancer. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 10, n. 10, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18966>. Acesso em: 03 set. 2023.

REGIS, L. H. V.; SILVA, A. F.; GUEDES, J. P. M. The use of nanotechnology in pharmaceuticals in Brazil. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 10, n. 15, p. 1-12, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22294>. Acesso em: 05 ago. 2023.

SANDOVAL-YAÑEZ, C.; RODRIGUEZ, C. C. Dendrimers: Amazing Platforms for Bioactive Molecule Delivery Systems. **Journal materials**, v. 13, n. 3, p. 1-20, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1996-1944/13/3/570>. Acesso em: 15 jul. 2023.

SILVA, J. R.; OLIVEIRA, J. V.; ARAÚJO, V. H. S. Lipossomas e suas aplicações. In: JOANITTI, G. A.; MORAIS, P. C.; AZEVEDO, R. B. de. (Org.). **Nanotecnologia: considerações em materiais, saúde e meio ambiente**. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 2022.

SOUZA, P. B. et. al. Pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos: olhar bioético. **Revista Bioética**, Brasília, DF, 2023, v. 31, n. 1, p. 1-9, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/k6zMqyQVxnmCG5kH93WfVp/>. Acesso em: 21 jul. 2023.

TOBLER, J. P.; ROCHA, H. V. A. V. Bases regulatórias para a avaliação da segurança de medicamentos à base de nanotecnologia. **Revista Vigilância Sanitária em Debate - Sociedade, Ciência & Tecnologia**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 64-74, 2020. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1358>. Acesso em: 18 jul. 2023.

WEISSIG, V.; PETTINGER, T.; MURDOCK, N. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. **International Journal of Nanomedicine**, Howick Place, v. 9, n. 1, p. 4357-4373, 2014. Disponível em: <https://www.dovepress.com/nanopharmaceuticals-part-1-products-on-the-market-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>. Acesso em: 17 ago. 2023.

# ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO USO DO METILFENIDATO EM CRIANÇAS COM DIAGNÓSTICO DE TDAH

*Data de aceite: 02/01/2024*

### **Arthur Vinnicius Ferreira Silva**

Centro Universitario - UNIFAVIP/WYDEN,  
Caruaru, Pernambuco.  
<https://orcid.org/0009-0008-9735-0897>

### **Yuri Gomes Maciel**

Centro Universitario - UNIFAVIP/WYDEN,  
Caruaru, Pernambuco.  
<https://orcid.org/0009-0009-8370-1091>

### **Tibério Cesar Lima de Vasconcelos**

Universidade Federal Rural de  
Pernambuco, UFRPE – Recife,  
Pernambuco  
<https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

### **Cristiane Lima Gomes**

Centro Universitario - UNIFAVIP/WYDEN,  
Caruaru, Pernambuco  
<https://orcid.org/0009-0002-6919-2058>

**RESUMO: Introdução:** Este estudo tem como objetivo investigar a importância da atenção farmacêutica no uso do metilfenidato em crianças com diagnóstico de Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). A metodologia utilizada foi uma revisão narrativa de literatura, que reúne informações de diversos autores acerca de um determinado assunto,

tendo relevância para atualização do conhecimento e educação continuada, em um curto espaço de tempo. **Metodologia:** Foram selecionados artigos entre os anos de 2013 a 2023, que consideravam o uso do metilfenidato no TDAH em crianças, nas bases de dados eletrônicas SciELO, MEDLINE, LILACS e Biblioteca Virtual em Saúde. Os critérios de exclusão foram textos incompletos, resumos simples, relatos de caso, cartilhas e estudos que não consideravam o uso do metilfenidato no TDAH em crianças. A amostra selecionada foi lida e, ao mesmo tempo, foi realizado um levantamento das informações mais relevantes para construção do estudo, que após análise qualitativa serviu de subsídio para elaboração desta revisão de literatura. **Resultados:** Foi analisado a etiologia e epidemiologia do TDAH, os principais cuidados que o farmacêutico deve ter ao dispensar o metilfenidato para crianças com TDAH, os efeitos adversos do uso prolongado do metilfenidato no desenvolvimento neurocomportamental das crianças e as principais recomendações para os pais e responsáveis de crianças em tratamento com metilfenidato. **Conclusão:** A atenção farmacêutica é fundamental para garantir a segurança e eficácia do

tratamento com metilfenidato em crianças com TDAH, e que é importante que os pais e responsáveis estejam cientes dos cuidados necessários para o sucesso do tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Atenção farmacêutica, Metilfenidato, TDAH, Crianças

## PHARMACEUTICAL ATTENTION IN THE USE OF METHYLPHENIDATE IN CHILDREN DIAGNOSED WITH ADHD

**ABSTRACT:** Introduction: This study aims to investigate the importance of pharmaceutical care in the use of methylphenidate in children diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). The methodology used was a narrative literature review, which gathers information from various authors on a specific topic, relevant for knowledge updating and continued education within a short time frame. Methodology: Articles published between 2013 and 2023, focusing on the use of methylphenidate in children with ADHD, were selected from the electronic databases SciELO, MEDLINE, LILACS, and the Virtual Health Library. Exclusion criteria encompassed incomplete texts, simple abstracts, case reports, brochures, and studies not considering the use of methylphenidate in children with ADHD. The selected sample was read, and relevant information was collected for the study's construction, which, after qualitative analysis, served as the basis for this literature review. Results: The etiology and epidemiology of ADHD were analyzed, along with the main precautions that pharmacists should take when dispensing methylphenidate to children with ADHD. The adverse effects of prolonged methylphenidate use on children's neurobehavioral development and the primary recommendations for parents and caregivers of children undergoing methylphenidate treatment were also explored. Conclusion: Pharmaceutical care is essential to ensure the safety and efficacy of methylphenidate treatment in children with ADHD. It is important for parents and caregivers to be aware of the necessary precautions for the treatment's success. **KEYWORDS:** Pharmaceutical care, Methylphenidate, ADHD, Children.

## 1 | INTRODUÇÃO

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um distúrbio do desenvolvimento que afeta diversas áreas da vida das crianças e adolescentes diagnosticados, incluindo o âmbito social, emocional, escolar e familiar. Ele é um dos transtornos mentais mais comuns na infância e uma das principais razões para buscar atendimento em saúde mental nesse grupo (Ferreira, 2019; Bento *et al.*, 2019).

O TDAH é caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade persistentes, que influenciam negativamente o desenvolvimento neurocomportamental, resultando em distúrbios motores, cognitivos e perceptivos (Conceição *et al.*, 2022).

Segundo o DSM-V (2013) da Associação Americana de Psiquiatria, o TDAH pode surgir antes dos sete anos de idade, mas também pode se manifestar na adolescência e persistir na fase adulta, afetando mais frequentemente os meninos (Bento *et al.*, 2019; Melo; Carvalho; Andrade, 2022).

A etiologia do TDAH ainda não é totalmente compreendida, mas há suposições de que

fatores genéticos desempenham um papel importante na redução de neurotransmissores estimulantes no cérebro, com influências da condição psicológica e do contexto familiar. Crianças com TDAH podem enfrentar desafios no aprendizado e comportamento, tanto na escola quanto em casa. A ausência de diagnóstico e tratamento adequados pode levar a sérias consequências na qualidade de vida (Conceição *et al.*, 2022; Madriaga; Junior, 2021).

O diagnóstico do TDAH é baseado na história clínica do paciente, obtida por meio de informações de pais, familiares e professores, e é complementado por escalas de avaliação, incluindo o DSM-5, CID-10, Questionário de Conners, Questionário K-SADS-PL e Questionário SNAP-IV (Gebara; Costa; Rangel, 2021).

No caso de confirmação do diagnóstico de TDAH, o tratamento é recomendado e pode incluir intervenções psicossociais, comportamentais, educacionais e farmacológicas, como o uso de psicofármacos. O cloridrato de metilfenidato (MTF), comercializado como Ritalina® no Brasil, é um dos medicamentos mais frequentemente prescritos para o TDAH (Bento *et al.*, 2019; Melo; Carvalho; Andrade, 2022).

O metilfenidato, presente em medicamentos como Ritalina®, Ritalina LA® e Concerta®, é classificado como psicoestimulante e está sujeito a controle especial devido ao seu potencial de abuso. Seu mecanismo de ação não está completamente elucidado, mas acredita-se que atue inibindo a recaptação de dopamina, um neurotransmissor essencial para funções cognitivas e sensações de prazer (Melo *et al.*, 2020).

O uso desse medicamento tem aumentado significativamente devido ao crescimento dos diagnósticos de TDAH, mas também tem sido relatado em uso não médico, o que levanta preocupações (Bento *et al.*, 2019; Melo *et al.*, 2020).

É importante destacar que o uso prolongado de metilfenidato pode causar efeitos colaterais, como dores de cabeça, perda de apetite e ansiedade. Portanto, a administração em crianças deve ser feita com cautela e acompanhamento profissional adequado (Barbosa; Peder; Silva, 2016; Ferreira, 2019). Nesse contexto, este estudo tem como objetivo investigar a importância da atenção farmacêutica no uso do metilfenidato em crianças diagnosticadas com TDAH.

## 2 | METODOLOGIA

O presente estudo tem como base uma revisão narrativa de literatura, que conforme Sampaio (2022), trata-se de um tipo de trabalho científico que reúne informações de diversos autores acerca de um determinado assunto, tendo relevância para atualização do conhecimento e educação continuada, em um curto espaço de tempo.

O local de estudo compreendeu toda literatura disponível sobre o tema em análise, encontradas nas bases de dados eletrônicas SciELO (Scientific Electronic Library Online), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), LILACS (Literatura



Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Para coleta de dados, considerou-se a seguinte pergunta norteadora: como a atenção farmacêutica contribui para o uso seguro do metilfenidato em crianças com diagnóstico de TDAH? Os descritores indexados no DeCS, em língua portuguesa, foram: “TDAH”, “Metilfenidato” e “Atenção Farmacêutica”, e em língua inglesa, “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”, “Methylphenidate” e “Pharmaceutical attention”. O que possibilitou o seguinte cruzamento (#) booleano: TDAH AND Metilfenidato AND Atenção Farmacêutica e Attention Deficit Disorder with Hyperactivity AND Methylphenidate AND Pharmaceutical attention.

Os critérios de inclusão foram os artigos originais, monografias, dissertações e teses, publicados nos últimos dez anos (com exceção de documentos oficiais indispensáveis), nos idiomas português ou inglês e disponíveis na íntegra e gratuitamente para consulta. Os critérios de exclusão, por sua vez, foram os textos incompletos, resumos simples, relatos de caso, cartilhas e estudos que não consideravam o uso do metilfenidato no TDAH em crianças.

O período analisado envolveu os anos de 2013 a 2023 e para interpretação dos resultados, a amostra selecionada foi lida e ao mesmo tempo foi realizado um levantamento das informações mais relevantes para construção do estudo, que após análise qualitativa serviu de subsídio para elaboração desta revisão de literatura.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 Etiologia e epidemiologia do TDAH

Diversas evidências justificam a hereditariedade do TDAH, tendo como base os estudos familiares voltados a avaliação do risco de desenvolvimento desse transtorno, que observou maiores chances de seu desenvolvimento em indivíduos que possuem outros membros da família com o diagnóstico. Este risco se eleva até 8 vezes nos familiares de primeiro grau de pacientes diagnosticados com TDAH. Ou seja, para irmãos de indivíduos com o transtorno, as chances são entre 30-35% e nos casos de irmãos gêmeos elas aumentam para 70-80%, o que reforça a etiologia genética do TDAH (Martínez-Martin *et al.*, 2015).

Para além disso, sabe-se que a etiologia do TDAH é multifatorial, envolvendo aspectos ambientais e genéticos. Outrossim, com base nos estudos da gênese deste distúrbio, três linhas distintas podem ser consideradas, sendo a primeira linha ligada a genética; a segunda linha, envolvendo as pesquisas sobre gestação, hábitos de vida da gestante como, por exemplo, o tabagismo ou consumo de bebidas alcoólicas, e, a saúde fetal, demonstrando a influência do meio intrauterino na origem do déficit de atenção; e, a terceira linha, que analisa a influência do meio, principalmente os hábitos de vida da família ou criação dos filhos (Segenreich; Mattos, 2014).

O número de pessoas diagnosticadas com TDAH tem aumentando significativamente nos últimos anos, de modo que as estimativas acerca de sua prevalência variam bastante. Segundo alguns estudos epidemiológicos, tal variação está entre 3% e 16%, existindo devido a critérios metodológicos, diagnósticos e perfil amostral. Para o Brasil, as estimativas para prevalência do TDAH em crianças e adolescentes apresenta variação de valores entre 0,9% e 26,8%. Já nos Estados Unidos, estimativas apontam que tal distúrbio afeta em média 5 milhões de crianças com idades entre 4 e 17 anos (Brats, 2014).

Conforme dados da Associação Brasileira do Déficit de Atenção - ABDA, entre 5% e 8% de toda população mundial sofre do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, estimando que 70% das crianças acometidas também apresentam outra comorbidade e ao menos 10% apresentam três ou mais comorbidades associadas (Brasil, 2022).

### 3.2 Situação clínica e tratamento do TDAH

O Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), ou síndrome hipercinética, como também é chamado, trata-se de um transtorno do neurodesenvolvimento (desordem comportamental) que tem origem precoce, podendo resultar em déficits no funcionamento pessoal, social, escolar/acadêmico e/ou profissional (Brats, 2014; Rocha *et al.*, 2020; Brasil, 2022).

Esse distúrbio é reconhecido oficialmente em diversos países ao redor do mundo, assim como pela Organização Mundial da Saúde. Inclusive, em países como os Estados Unidos, os indivíduos que são portadores estão protegidos pela lei, com relação ao direito de receberem tratamento diferenciado na escola. Vale destacar, que existe um Consenso Internacional publicado por médicos e psicólogos renomados de todo mundo, a respeito do TDAH (Abda, 2023).

Caracteriza-se pela presença de sintomas como impulsividade, hiperatividade ou inquietude e desatenção. Em crianças, por exemplo, é comum que o TDAH esteja associado a dificuldades escolares e nos relacionamentos com outras pessoas. A prevalência é comumente observada em meninos, embora as meninas também sejam acometidas. Crianças com esse transtorno, podem apresentar sérias dificuldades para seguir regras e se manter dentro dos limites estabelecidos. Além disso, mesmo que a maioria dos indivíduos apresentem sintomas de desatenção e hiperatividade-impulsividade, um ou outro padrão pode se mostrar mais predominante (Rocha *et al.*, 2020).

Alguns estudos apontam que ao final da adolescência esses sintomas são atenuados, mas que em outros casos podem persistir até a metade da idade adulta. Em contrapartida, a Associação Brasileira de Déficit de Atenção afirma que o TDAH se trata de um distúrbio neurobiológico com surgimento na infância e permanência por toda vida do indivíduo (Abda, 2023).

Investigações científicas demonstram que portadores de TDAH possuem alterações

na região frontal e as conexões que alcançam o restante do cérebro. Entende-se que, a região frontal orbital é uma das mais desenvolvidas dos seres humanos, sendo responsável pela inibição do comportamento, a partir dos mecanismos de atenção, memorização, organização, autocontrole e planejamento. Neste contexto, acredita-se que nesses indivíduos, ocorre uma modificação nesta região justamente no funcionamento de uma série de substâncias químicas conhecidas como neurotransmissores, a saber, a dopamina e noradrenalina, que são responsáveis por enviar as informações entre as células nervosas (Silva, 2014; Castro; Lima, 2018).

Além da hereditariedade, alguns estudos adotam a presença de TDAH devido alguns hábitos, como substâncias ingeridas durante a gravidez (nicotina, álcool); o sofrimento fetal; exposição ao chumbo; problemas familiares, que neste caso pode agravar e não provocar (Benczik; Casella, 2015; Abda, 2023).

O diagnóstico de TDAH é clínico e subjetivo, tendo como base o histórico do comportamento, bem como a exclusão de outras doenças ou problemas de aspecto socioambiental. Para o diagnóstico, são usadas frequentemente a Classificação Internacional de Doenças, 10ª revisão – CID10<sup>3</sup> e os critérios do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). É válido salientar, que o CID-10 identifica o TDAH através do código F90.0 – distúrbios da atividade e da atenção, determinando que o diagnóstico requer níveis anormais de hiperatividade, desatenção e de hiperatividade, por um período de pelo menos 6 meses (Brats, 2014).

O tratamento é multidisciplinar e complexo, envolvendo intervenções sociais, psicológicas e também comportamentais. Além disso, de acordo com a American Academy of Pediatrics, para crianças com idade entre 6 e 11 anos, as opções de tratamento incluem terapia comportamental, bem como a administração de medicamentos (Efgem, 2017; Rocha *et al.*, 2020; Soares, 2021).

Na terapia comportamental, é importante a presença de pais e professores, com a ajuda de um profissional habilitado que os informe e eduque sobre a doença, os problemas de comportamento das crianças e as dificuldades apresentadas por elas nas relações, sejam elas familiares ou escolares, ensinando-os a lidar melhor com essa condição. A criança também faz parte da terapia, devendo ser treinada para desenvolver habilidades sociais, a partir de estratégias que demonstrem como elas podem ajustar o seu próprio comportamento no momento da interação social (Brats, 2014).

Outrossim, entre os medicamentos aprovados pela Anvisa no Brasil para tratamento do TDAH, encontra-se o metilfenidato, comercializado com os nomes de marca de Ritalina®, Ritalina LA® e Concerta®, representando a primeira linha para tratamento do distúrbio (Rocha *et al.*, 2020).

### 3.3 Uma breve apresentação acerca do metilfenidato

O metilfenidato é um psicoestimulante derivado da anfetamina, frequentemente utilizado para tratamento do transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e da narcolepsia (sonolência excessiva). Trata-se do princípio ativo dos medicamentos Ritalina®, comercializado pelo laboratório Novartis Biociências, e Concerta®, comercializado pelo laboratório Janssen Cilag (Domitrovic; Caliman, 2017).

Embora o metilfenidato seja muito prescrito para o tratamento do TDAH, não se sabe ao certo o seu mecanismo de ação sobre esse distúrbio. Algumas hipóteses sugerem que seus efeitos estimulantes estão associados à sua ação sobre a dopamina na região do núcleo estriado do cérebro, fazendo com que ocorra seu aumento na concentração sináptica nesta região, ou ainda, devido a sua ação no sistema noradrenérgico. Apesar disso, ainda não há um verdadeiro consenso acerca da elucidação de seu mecanismo de ação no organismo, especificamente no cérebro (Brats, 2014; Effgem, 2017).

Tendo isso em vista, e ainda, que as bases biológicas associadas ao comportamento do TDAH também não se encontram definitivamente elucidadas, reforça-se o fato de que seu uso no tratamento deste transtorno não está fundamentado em um conhecimento detalhado de sua ação no organismo, sendo o de um reestabelecimento de um equilíbrio bioquímico padrão. Ou seja, se esta substância hoje é considerada a medicação de primeira escolha no tratamento do TDAH, isto tem a ver com a observação clínica de seus efeitos, entre eles a redução da falta de atenção, da hiperatividade e da impulsividade (Domitrovic; Caliman, 2017).

Como todo medicamento, o metilfenidato pode apresentar uma série de efeitos adversos, especialmente em seu uso prolongado, entre eles insônia, crises nervosas, hipertensão, cefaleia, modificações de apetite e também a taquicardia, o que reforça a importância da atenção em seu uso, especialmente quando em crianças (Domitrovic; Caliman, 2017).

### 3.4 Atenção Farmacêutica para uso racional do metilfenidato em crianças com diagnóstico de TDAH

Conforme a Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, que regula o comércio de substâncias sujeitas a controle especial, a dispensação do metilfenidato (ritalina®) exige a retenção da notificação de receita, uma vez que está incluído na lista “A3” de psicotrópicos, sujeito a notificação de receita “A” (receituário amarelo) (Brasil, 1998).

O mecanismo de ação desta substância envolve o estímulo do Sistema Nervoso Central, pelo fato de ser um inibidor potente da recaptação da dopamina e noradrenalina (neurotransmissores) na fenda sináptica, conseqüentemente aumentando os seus níveis extracelulares. Com isso, o fármaco aumenta o nível de alerta e incrementa mecanismos

excitatórios do cérebro, favorecendo a concentração, coordenação motora e o controle dos impulsos (Rocha *et al.*, 2020).

Sabendo disso, e ainda, que o metilfenidato ocupa lugar de destaque entre os psicofármacos mais utilizados nos tratamentos da psiquiatria infantil, frequentemente com prescrição clínica para o TDAH, especialmente pela ampliação dos critérios diagnósticos para esse distúrbio, é fundamental se pensar na Atenção Farmacêutica para promoção de seu uso racional, seguro e eficaz (Cardoso; Souza, 2017; Brasil, 2022).

Isto porque, embora apresente efeitos benéficos no comportamento e desempenho escolar das crianças, ainda há uma escassez de estudos abordando os seus possíveis efeitos colaterais. Dos estudos realizados, há um consenso que o uso do metilfenidato traz melhoras significativas no que se refere a sintomatologia do TDAH, mas que na maioria dos casos ocorre principalmente redução do apetite e insônia, e ainda, ansiedade, tristeza, desinteresse, irritabilidade, labilidade emocional, cefaleia, dores abdominais, pesadelos, tiques, alterações de humor e o conhecido “olhar parado”, que para alguns autores são sinais inerentes ao próprio distúrbio (Barbosa; Peder; Silva, 2016).

Ademais, o metilfenidato possui o potencial de afetar a maioria dos sistemas do organismo humano, o que faz com que esteja relacionado com o aparecimento de sintomas mentais, neurológicos, endócrinos, metabólicos, cardiovasculares e gastrointestinais, reforçando a importância da atenção farmacêutica na promoção de seu uso seguro. Cabe destacar que, o acompanhamento pelo profissional farmacêutico também é fundamental para evitar a retirada brusca desse medicamento quando já está em uso, uma vez que tal ação pode provocar o efeito rebote (Barbosa; Peder; Silva, 2016).

Neste sentido, de acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF), a atenção farmacêutica configura uma prática profissional que tem o paciente como principal beneficiário das ações do farmacêutico. Ela envolve a execução de um conjunto de atitudes, comportamentos, compromissos, inquietudes, valores éticos, funções, conhecimentos, responsabilidades e habilidades desse profissional, que tem como finalidade alcançar resultados terapêuticos estabelecidos para saúde e qualidade de vida do paciente (Melo; Carvalho; Andrade, 2022).

A atenção farmacêutica ocorre de modo a fornecer o medicamento ao paciente de modo responsável, para alcançar o resultado desejado, solucionando os problemas farmacoterapêuticos de modo sistematizado e documentado. Os objetivos do acompanhamento são de responsabilizar-se junto ao indivíduo para que o fármaco prescrito seja, de fato, seguro e eficaz, na dose correta e resultado terapêutico apropriado e de preocupar-se para que, ao longo do tratamento, as reações adversas sejam as mínimas possíveis e, caso surjam, sejam resolvidas imediatamente (Andrada; Carvalho, 2023).

Assim sendo, na dispensação do metilfenidato é de extrema importância o exercício da atenção farmacêutica, onde o farmacêutico deverá orientar o paciente acerca de tudo que envolve esse medicamento, incluindo informações sobre seus possíveis efeitos.

Ademais, neste momento, o paciente também deverá apresentar os documentos de identificação e a prescrição em receita correta (notificação de receita A), com quantidade equivalente a 30 dias de uso. O tratamento contínuo deverá incluir o monitoramento de equipe multiprofissional de modo regular, a fim de obter os melhores resultados, com segurança e qualidade (Melo; Carvalho; Andrade, 2022).

## 4 | CONCLUSÃO

É importante destacar que a atenção farmacêutica não se limita apenas à dispensação do medicamento, mas também inclui a orientação aos pais e responsáveis sobre a importância do uso correto do medicamento, a identificação e prevenção de possíveis efeitos adversos e a monitorização da eficácia do tratamento.

Além disso, é fundamental que o farmacêutico esteja atualizado sobre as diretrizes e recomendações para o uso do metilfenidato em crianças com TDAH, a fim de garantir a segurança e eficácia do tratamento.

Outro ponto importante é a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no tratamento do TDAH em crianças, envolvendo não apenas o farmacêutico, mas também o médico, o psicólogo e outros profissionais de saúde.

Por fim, é importante ressaltar que o uso do metilfenidato em crianças com TDAH deve ser sempre acompanhado por um profissional de saúde qualificado, e que os pais e responsáveis devem estar cientes dos cuidados necessários para o sucesso do tratamento.

## REFERÊNCIAS

ANDRADA, J. G.; CARVALHO, A. S. O USO DE RITALINA EM PACIENTES COM TDAH. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 4, p. 9544-9554, 2023.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO DÉFICIT DE ATENÇÃO (ABDA). O que é TDAH. **ABDA**, 2023. Disponível em: <https://tdah.org.br/sobre-tdah/o-que-e-tdah/>. Acesso em ago. 2023.

BARBOSA, F.; PEDER, L. D.; SILVA, C. M. Uso de metilfenidato em crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em um município do interior do paraná, Brasil. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 7, n. 2, p. 29-38, 2016.

BENCZIK, E. B. P.; CASELLA, E. B. Compreendendo o impacto do TDAH na dinâmica familiar e as possibilidades de intervenção. **Revista Psicopedagogia**, v. 32, n. 97, p. 93-103, 2015.

BENTO, L. A. *et al.* Crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade–tdah: comparação do desempenho escolar dos alunos tratados e não tratados com metilfenidato. **Revista Uningá**, v. 56, n. 2, p. 151-159, 2019.

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAUDE (BRATS). Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. **BRATS**, Ano VIII não 23, 2014. Disponível em: <https://www.ufpb.br/cim/contents/menu/publicacoes/cimforma/metilfenidato-no-tratamento-do-transtorno-de-deficit-de-atencao-e-hiperatividade-tdah>. Acesso em ago. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. PORTARIA Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998(\*). Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**, 1998. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344\\_12\\_05\\_1998\\_rep.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html). Acesso em ago. 2023.

BRASIL. SAÚDE MENTAL. Entre 5% e 8% da população mundial apresenta Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade. TDAH é caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade. **Ministério da Saúde**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/entre-5-e-8-da-populacao-mundial-apresenta-transtorno-de-deficit-de-atencao-com-hiperatividade>. Acesso em ago. 2023.

CARDOSO, C. A.; SOUZA, N. B. O uso irracional da ritalina. **Faculdade Atenas**, p. 1-12, 2017. Disponível em: [http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/O\\_USO\\_IRRACIONAL\\_DA\\_RITALINA.pdf](http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/O_USO_IRRACIONAL_DA_RITALINA.pdf). Acesso em mai. 2023.

CASTRO, C. X. L.; LIMA, R. F. The consequences of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adulthood. **Revista Psicopedagogia**, v. 35, n. 106, p. 61-72, 2018.

CONCEIÇÃO, A. M. *et al.* Mapeamento Científico e Tecnológico sobre o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e diagnóstico por meio do EEG. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e338111537192-e338111537192, 2022.

DOMITROVIC, N.; CALIMAN, L. V. As controvérsias sócio-históricas das práticas farmacológicas com o metilfenidato. **Psicologia & Sociedade**, v. 29, 2018.

EFFGEM, V. *et al.* The vision of health professionals on ADHD-diagnostic process and treatment practices. **Construção psicopedagógica**, v. 25, n. 26, p. 34-45, 2017.

FERREIRA, C. K. Implicações educacionais do tratamento com medicamentos psicoestimulantes em crianças com TDAH: uma revisão sistemática. Orientador: Carla Maria de Schipper. 2019. 60 f. **TCC (Graduação) – Curso de Pedagogia, Faculdade Guairacá, Guarapuava-PR**, 2019. Disponível em: <http://200.150.122.211/jspui/bitstream/23102004/109/1/Implica%C3%A7%C3%B5es%20educacionais%20do%20tratamento%20com%20medicamentos%20psicoestimulantes%20em%20crian%C3%A7as%20com%20TDAH.pdf>. Acesso em mai. 2023.

GEBARA, J. P.; COSTA, L. B.; RANGEL, M. P. Análise do uso da ritalina em crianças com TDAH: uma revisão narrativa. **Encontro Internacional de Produção científica da Unicesumar**, 2021. Disponível em: <https://www.unicesumar.edu.br/anais-epcc-2021/wp-content/uploads/sites/236/2021/11/478.pdf>. Acesso em: mai. 2023.

MADRIAGA, A. G.; JUNIOR, V. A. S. Perspectiva do farmacêutico no uso da ritalina por acadêmicos. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 10, p. 910-920, 2021.

MELO, R. S. *et al.* RITALINA: consequências pelo uso abusivo e orientações de uso. **Revista Científica Online ISSN**, v. 12, n. 1, 2020.

MELO, T. M.; CARVALHO, A. S.; ANDRADE, L. G. O uso do metilfenidato em pacientes com TDAH. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 4, p. 891-900, 2022.

ROCHA, K. G. *et al.* Metilfenidato: uso indiscriminado. **Revista Saúde dos Vales**, v. 1, n. 1, p. 12-26, 2020.

SAMPAIO, T. B. Metodologia da pesquisa. 1. Ed. Santa Maria, RS: UFSM, CTE, UAB, 2022.

SEGENREICH, D.; MATTOS, P. Contribuições dos “estudos de famílias” em TDAH-uma ferramenta útil para pesquisas sobre a etiologia do TDAH. **Debates em Psiquiatria**, v. 4, n. 1, p. 42-50, 2014.

SEGENREICH, D.; MATTOS, P. Contribuições dos “estudos de famílias” em TDAH-uma ferramenta útil para pesquisas sobre a etiologia do TDAH. **Debates em Psiquiatria**, v. 4, n. 1, p. 42-50, 2014.

SILVA, A. B. B. Mentis inquietas – TDAH: Desatenção, hiperatividade e impulsividade. **Principium**, 4ª ed. 2014. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=N\\_TtGBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT7&dq=TDAH+&ots=-7H\\_Kp6Dob&sig=eNONXKSQaWrnGSDU\\_Ri6GC2FnZo#v=onepage&q=TDAH&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=N_TtGBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT7&dq=TDAH+&ots=-7H_Kp6Dob&sig=eNONXKSQaWrnGSDU_Ri6GC2FnZo#v=onepage&q=TDAH&f=false). Acesso em ago. 2023.

**SOARES, K.** AAP atualiza diretrizes sobre TDAH com pesquisas mais recentes. **Pediatria**, 2021. Disponível em: <http://karinasoares.com.br/2019/10/15/aap-atualiza-diretrizes-sobre-tdah-com-pesquisas-mais-recentes/>. Acesso em ago. 2023.



# EXCIPIENTES PARA MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS: UMA ANÁLISE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA BRASILEIRA

*Data de submissão: 08/12/2023*

*Data de aceite: 02/01/2024*

### **Nataly Christine Soares Gama**

Universidade Federal de Alagoas Maceió  
- Alagoas  
<http://lattes.cnpq.br/1100916387104230>

### **Monique Mendes de Queiroz**

Faculdade Irecê  
Irecê - Bahia

### **Raquel Dourado Braz**

Faculdade Irecê  
Irecê - Bahia

### **Kathylen Vitória Ferreira dos Santos**

Universidade Federal de Alagoas  
Maceió - Alagoas  
<http://lattes.cnpq.br/162779002479165>

### **Monique Almeida Vila Nova**

Universidade Federal de Alagoas  
Maceió - Alagoas  
<http://lattes.cnpq.br/5876565521304735>

### **Morganna Thinesca Almeida Silva**

Faculdade Irecê  
Irecê - Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/1370186142096453>

### **Ighor Costa Barreto**

Universidade Federal da Bahia  
Salvador - Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/9976561855244379>

### **José Marcos Teixeira de Alencar Filho**

Faculdade Irecê  
Irecê - Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/0807801389134684>

### **Ticiano Gomes do Nascimento**

Universidade Federal de Alagoas/ Maceió  
- Alagoas  
<http://lattes.cnpq.br/6296388037177344>

### **Salvana Priscylla Manso Costa**

Universidade Federal de Alagoas / Maceió  
- Alagoas  
<http://lattes.cnpq.br/7558499721074840>

**RESUMO:** Os excipientes são componentes fundamentais de uma preparação farmacêutica. Apresentam finalidade específica nas formulações. A escolha dessas substâncias, entretanto, deve ser um processo criterioso, pois pode interferir na biodisponibilidade dos fármacos e causar efeitos colaterais. Desta forma, este trabalho teve por objetivo realizar uma análise da produção científica brasileira sobre a padronização de excipientes na manipulação de formas farmacêuticas sólidas. Sendo assim, foi realizada uma revisão narrativa literária por meio dos descritores “excipiente” associado através

do operador booleano “AND” aos seguintes termos: “Padronização” e “manipulação”, indexados no Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Periódicos Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e Google acadêmico. Foram obtidos 34 artigos iniciais, onde apenas 16 foram selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão, exclusão e eliminação de um artigo duplicado. Os resultados da pesquisa bibliográfica mostraram que a padronização de excipientes é pouco estudada como também a publicação desse assunto na literatura brasileira não é muito comum. No entanto, constatou-se a predominância de estudos que buscam análise de formulações que tinham algum excipiente em sua formulação e como poderia interferir na biodisponibilidade do fármaco. Foi observado que a escolha correta dos excipientes na manipulação de medicamentos favorece a liberação e absorção de fármacos, sendo de extrema importância para um bom desempenho terapêutico. Conclui-se que os estudos com as formulações padronizadas nas farmácias de manipulação dão suporte e confiabilidade ao processo de produção do medicamento magistral. Porém, evidencia-se a necessidade de estudos futuros que possam contribuir à área explorando variáveis que ainda não foram amplamente abordadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Formulação, controle de qualidade, padronização de excipientes.

## STANDARDIZATION OF EXCIPIENTS FOR ORAL SOLID DRUGS: AN ANALYSIS OF BRAZILIAN SCIENTIFIC PRODUCTION

**ABSTRACT:** Excipients are fundamental components of a pharmaceutical preparation. They serve a specific purpose in formulations. The choice of these substances, however, must be a careful process, as they can interfere with the bioavailability of drugs and cause side effects. The aim of this study was therefore to carry out an analysis of Brazilian scientific production on the standardization of excipients in the handling of solid pharmaceutical forms. Thus, a narrative literature review was carried out using the descriptors “excipient” associated through the Boolean operator “AND” with the following terms: “standardization” and “manipulation”, indexed in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (BVS), Capes Periodicals (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel) and Google academic. Thirty-four initial articles were obtained, of which only 16 were selected after applying the inclusion and exclusion criteria and eliminating one duplicate article. The results of the bibliographic research showed that the standardization of excipients is little studied and that publication of this subject in Brazilian literature is not very common. However, there was a predominance of studies that sought to analyze formulations that had some excipient in their formulation and how it could interfere with the bioavailability of the drug. It was observed that the correct choice of excipients in the handling of medicines favors the release and absorption of drugs and is extremely important for good therapeutic performance. It can be concluded that studies on standardized formulations in compounding pharmacies provide support and reliability to the production process of master drugs. However, there is a need for future studies that can contribute to the area by exploring variables that have not yet been widely addressed.

**KEYWORDS:** Formulation, quality control, standardization of excipients.

## 1 | INTRODUÇÃO

Durante a fase de pré-formulação, os excipientes desenvolvem um papel importante como veículo de condução dos fármacos. A fim de facilitar a sua utilização e obter o efeito terapêutico desejado, garantindo a estabilidade do medicamento. Antigamente eram vistos apenas como substâncias facilitadoras da administração, estabilizadoras da formulação e usados para assegurar propriedades organolépticas ao produto farmacêutico (BALBANI, 2006; SOUZA, 2009).

No que tange as farmácias magistrais, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 87/2008, que dá novas alterações à RDC 67/2007, preconiza, especificamente, que a utilização de excipientes na manipulação de medicamentos deverá ser embasada com estudos técnicos-científico, e dá aos estabelecimentos diretrizes para a execução das Boas Práticas de Manipulação Farmacêuticas (BPMF) a serem seguidas.

Desta forma, os testes de qualidade dos excipientes precisam ser ampliados à avaliação da sua funcionalidade tecnológica, ou seja, para suas propriedades físicas, físico-químicas e biofarmacêuticas, e sua caracterização necessita ir além dos testes simples de identidade, pureza e concentração, apresentados normalmente nas monografias farmacopeicas (BRASIL, 2008).

Sendo assim, para o alcance de tais objetivos a padronização e a qualificação dos serviços prestados têm sido constantemente exigidos das farmácias magistrais, mediante as inúmeras regulamentações impostas ao setor pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Conselho Federal de Farmácia (CFF) (OKUYAMA, 2010).

Diversos são os estudos publicados, que demonstram que as farmácias de manipulação possuem a capacidade de produção em escala magistral, onde os medicamentos são comprovados para sua segurança e qualidade. Entretanto, são poucos os estudos publicados que tratam da padronização de excipientes para manipulação de ativos específicos. Desta maneira, são necessários mais estudos que possibilitem a padronização tanto de procedimentos relacionados à manipulação, bem como de constituintes das formulações (LIMA, 2015).

Em face da magnitude da situação, este estudo tem por objetivo realizar uma análise da produção científica brasileira sobre a padronização de excipientes para a manipulação de formas farmacêuticas sólidas.

## 2 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que possui caráter exploratório, descritivo e qualitativo mediante análise e interpretação da produção brasileira científica existente.

O levantamento bibliográfico foi realizado por meio dos descritores com filtros

de busca avançada, na língua portuguesa, utilizando como termo principal “excipiente” associado através do operador booleano “AND” aos seguintes termos: “padronização” e “manipulação”. As informações foram buscadas em plataformas online, no período de março a maio de 2023 e as bases de dados utilizadas foram Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Periódicos Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Os dados coletados para a seleção dos artigos analisados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: utilizando-se os termos delimitadores de pesquisa, como descritores para o levantamento de dados de trabalhos científicos completos (artigos, monografias, teses e dissertações), apenas da língua portuguesa e de nacionalidade brasileira, disponibilidade do material gratuitamente, data de publicação dos últimos 5 anos, estar de acordo com os objetivos e a pergunta norteadora, ter resumo completo na base de dados, cujo objeto de estudo seja de interesse desta revisão narrativa.

Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, todos os trabalhos que constam duplicados ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, trabalhos que não estavam disponíveis integralmente nas bases de dados e trabalhos anteriores a 2018. Os demais artigos foram excluídos que não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática.

A extração de dados foi realizada através de uma síntese dos artigos selecionados pelos critérios de inclusão, almejando a conclusão dos objetivos propostos.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos 34 artigos (Tabela 1) que possuíam os indexadores “Excipientes magistrais” AND “Excipiente farmacêutico magistral” AND “Padronização de excipientes”. Eles foram, então, filtrados para selecionar apenas os artigos que se adequassem ao delineamento escolhido. Dos 34 artigos iniciais, apenas 15 foram selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão, exclusão e eliminação de um artigo duplicado.

<b>Etapa</b>	<b>Descritores/Critérios</b>	<b>Resultados</b>
1ª busca	“Excipientes magistrais” “Excipiente farmacêutico magistral” “Padronização de excipientes”	34 trabalhos
Critérios de inclusão	Trabalhos científicos completos (artigos, monografias, teses e dissertações)	15
Critérios de inclusão	Trabalhos na língua portuguesa	15
Critérios de exclusão	Não disponíveis integralmente nas bases de dados	1
Critérios de exclusão	Não estavam dentro do contexto aborda/ duplicados	18

Tabela 1: Seleção dos artigos

Fonte: Elaborada pelos autores.

A maioria dos trabalhos revisados tinha como finalidade manipulação de formas farmacêuticas sólidas, relevantes a determinados contextos como a padronização de excipientes. Os resultados da pesquisa bibliográfica mostraram a escassez de textos que versam sobre a padronização de excipientes atualizados. Dos 15 trabalhos selecionados, três foram publicados em 2018; seis, no ano de 2019; um, no ano de 2020; três em 2021 e dois artigos publicados em 2022 (Figura 1).

Esses artigos foram, em seguida, categorizados e expostos em um quadro (Quadro 3) com destaque para o autor principal do trabalho e a data de publicação para melhor compreensão dos dados. Foram classificadas, também, o tipo de delineamento do trabalho.

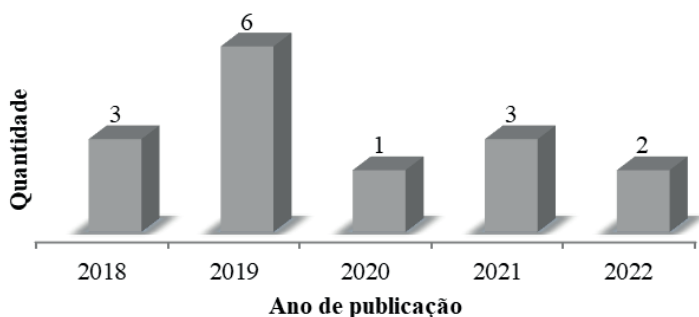


Figura 1: Produção por ano.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Diante dos dados expostos, pode-se dizer que a padronização de excipientes é pouco estudada como também a publicação desse assunto na literatura brasileira não é muito comum. Apesar de não ser possível afirmar o motivo da baixa produção científica, esse resultado sugere como uma contradição entre o que a academia considera interessante e digno de pesquisas e os reais problemas vivenciados pela manipulação/produção de medicamentos. Segundo Matos (2013), para o desenvolvimento de uma formulação é necessário primeiramente que se tenha conhecimento das propriedades físico-químicas dos insumos utilizados. Estes dados servirão de base para o processo de tomada de decisão na formulação.

Por exemplo, como mostrou Tita (2018), que estudou as transições polimórficas e as expansões/contrações dos parâmetros de cela unitária (PCU) de insumos farmacêuticos: espironolactona, lactose monoidratada e lactose anidra, empregando o refinamento sequencial por Rietveld (RSR) em medidas obtidas em diferentes temperaturas.

O refinamento de estruturas cristalinas pelo método de Rietveld (MR) consiste em ajustar um modelo estrutural a uma medida de difração. Os resultados revelam que o MR aplicado a dados de difração de raios X por pó, foi uma poderosa ferramenta para a identificação e quantificação das fases presentes de todos os insumos farmacêuticos

analisados.

TÍTULOS	AUTOR/ANO	TIPO DE TRABALHO
<b>Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno</b>	RETTE E NEVES, 2019.	Artigo original
<b>Qualidade e viabilidade de probióticos comercializados em farmácias de manipulação de Cascavel-PR</b>	SILVA E BENDER, 2021.	Artigo original
<b>Elaboração e Validação de Material Didático para Escolha de Excipientes de Cápsulas Preparadas Magistralmente</b>	GEMEINDER, <i>et al.</i> , 2021.	Artigo original
<b>Influência dos processos de mistura de pós na preparação magistral de cápsulas de nimesulida de 100mg</b>	SILVA, <i>et al.</i> , 2022.	Artigo original
<b>Influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir</b>	GOMES, <i>et al.</i> , 2021.	Artigo original
<b>Controle de qualidade de cápsulas manipuladas contendo atorvastatina cálcica: qualidade de cápsulas de atorvastatina cálcica.</b>	GOMES, <i>et al.</i> , 2020.	Artigo original
<b>Avaliação da qualidade físico-química de nifedipino cápsulas manipuladas em farmácias.</b>	ARAUJO E CARNEIRO, 2018.	Artigo original
<b>Estudo do perfil de dissolução de cápsulas magistrais de amoxicilina</b>	COSTA, <i>et al.</i> , 2019.	Artigo original
<b>Descrição de excipientes presentes em medicamentos antimicrobianos de diferentes marcas comerciais</b>	NASCIMENTO, <i>et al.</i> , 2019.	Artigo original
<b>Estudos de pré-formulação, desenvolvimento analítico e avaliação da qualidade de cápsulas de acetato de fludrocortisona, acetato de cortisona e hidrocortisona base</b>	ESPÓSITO, 2018.	Tese
<b>Estudo comparativo de quatro métodos farmacotécnicos para preenchimento de cápsulas gelatinosas rígidas</b>	MORENO E ABREU, 2019.	Artigo original
<b>Sistema e banco de dados usado para predição de incompatibilidade entre excipientes</b>	COSTA E SEIXAS, 2022.	TCC
<b>Padronização da droga vegetal e insumo farmacêutico ativo de <i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville com ação antimicrobiana.</b>	FURTADO, 2019.	Tese
<b>Qualificação de fornecedores em um laboratório farmacêutico oficial (LFO)</b>	GAMBARRA, 2019.	Dissertação
<b>Refinamento sequencial e paramétrico pelo método de Rietveld: aplicação na caracterização de fármacos e excipientes</b>	TITA, 2018.	Tese

Quadro 3 – Síntese dos trabalhos selecionados para a revisão.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Em virtude disto, o polimorfismo é considerado um parâmetro fundamental na fabricação de um medicamento porque a obtenção de um fármaco sob uma ou outra forma cristalina implica nas propriedades físico-químicas desta substância as quais irão afetar diretamente a sua biodisponibilidade (BRANDÃO, 2006).

Os materiais, excipientes ou insumos farmacêuticos ativos (IFA), têm grande atuação na qualidade do produto final, onde a qualidade e adequadas proporções dos insumos são necessárias para que o medicamento atenda às especificações e tenha bom desempenho (MATOS, 2013).

Madureira (2017) relata que esta etapa se inicia na produção do insumo farmacêutico, contemplando a seleção destes e das empresas que os fornecerão. Estas aquisições de

insumos são o ponto de partida para-se obter o desempenho esperado do produto pelas empresas. Para além de outras vantagens, a seleção de fornecedores é importante para a manutenção dos níveis de qualidade do produto.

Sendo assim, Gambarra (2019), avaliou o programa de qualificação de fornecedores pré-existente em um Laboratório Farmacêutico Oficial (LFO). Desta forma, o LFO desenvolveu e implementou três processos distintos, que juntos permitiram a realização de qualificação de fornecedores, onde a seleção destes é realizada através dos processos de padronização de materiais ou de pré-qualificação de fornecedores e fabricantes. Concluída a seleção, iniciou-se qualificação das empresas, utilizando como critérios de avaliação as normas de BPF. Os resultados indicaram a diminuição de amostras para análise do controle de qualidade, trazendo benefícios à instituição e atende tanto às normas de BPF.

Neste mesmo cenário, Rett e colaboradores. (2019) por sua vez, trazem uma análise do efeito de diferentes tipos e quantidades de excipientes no perfil de dissolução de cápsulas de naproxeno. Foram utilizadas 4 fórmulas manipuladas de naproxeno na concentração de 250 mg. Foram avaliadas 6 unidades de cada formulação no teste de dissolução, em tampão fosfato pH 7,4 (900mL), aparato pá + sinker, 50 rpm, em 6 diferentes tempos de coleta, com leitura das amostras obtidas em 332 nm. Após análise, todas as formulações estavam dentro dos padrões estabelecidos pela farmacopeia, sendo que a formulação 1 constatou um melhor custo-benefício em comparação às outras formulações e melhor perfil de dissolução do naproxeno.

Por serem classe II, as formulações de naproxeno devem apresentar, em sua constituição, excipientes que possam auxiliar a etapa da solubilização do fármaco. Desta forma, durante o processo de desenvolvimento da formulação farmacêutica, é de extrema importância que se escolha o adjuvante farmacotécnico mais apropriado e realize o teste de perfil/ensaio de dissolução para o conhecimento do efeito destes excipientes na liberação do fármaco, assim como garantir sua estabilidade, qualidade e equivalência farmacêutica (RETT et al., 2019).

Sendo assim, a escolha dessas substâncias deve ser um processo criterioso, pois pode interferir na biodisponibilidade dos fármacos e causar efeitos colaterais. Baseado nisto, Gemeinder e colaboradores (2021) elaboraram e validaram um material educativo para auxiliar os farmacêuticos na escolha dos excipientes adequados para a preparação de cápsulas magistrais. Com o auxílio de um painel de especialistas da área de farmacotécnica, foi produzido um material educativo validado, alcançando o índice de 70% de concordância proposto no estudo, e as sugestões consideradas pertinentes foram incorporadas ao material educativo, contendo importantes informações para a escolha de excipientes de cápsulas preparadas magistralmente, Portanto, o material educativo produzido pode representar um recurso importante para ser utilizado em atividades de formação continuada de profissionais que trabalham em farmácias de manipulação.

Neste sentido, um estudo desenvolvido por Silva e colaboradores (2021) avaliaram

a qualidade das cápsulas manipuladas com probióticos, bem como verificaram a viabilidade dos microrganismos em três farmácias magistrais, identificadas de 1- 3, da cidade de Cascavel-PR. O peso médio estava de acordo com os parâmetros em todas as 3 farmácias. Apenas a farmácia 2 apresentou rotulagem conforme a legislação, mas uma das matérias-primas estava vencida. Já a viabilidade celular, houve alterações na repetição e entre as farmácias. De forma geral as farmácias magistrais não atenderam a todos os critérios descritos na legislação, o mesmo acontece quando verificado a viabilidade dos probióticos encapsulados. Assim, mostrou que não há um forte controle de qualidade rigoroso quanto à manipulação de cápsulas contendo probiótico, comprometendo o produto final. Dessa forma, se torna necessário padronizar estes produtos segundo sua concentração, prazo de validade e excipientes utilizados, de modo a garantir o melhor tratamento para o paciente.

De modo semelhante, Gomes e colaboradores (2020) avaliaram a qualidade de cápsulas de Atorvastatina preparadas em farmácias de Divinópolis, Brasil. Todos os lotes foram aprovados em relação à determinação de peso, porém apenas 67 % foram aprovados em relação à UC, embora tenham sido aprovados quanto ao valor de aceitação. Observou-se também que 1/3 dos produtos não apresentou a taxa de dissolução especificada. Isto se deve à composição do excipiente impactando em um perfil de dissolução significativamente mais lento em comparação com os demais.

Resultados semelhantes também foram encontrados por Araújo e colaboradores (2018) que avaliaram a qualidade físico-química das cápsulas contendo nifedipino de seis farmácias localizadas no estado de Mato Grosso/Brasil. Através da avaliação e análises feitas, mostraram que algumas amostras manipuladas não atenderam aos parâmetros propostos, apresentaram porcentagens de liberação abaixo do especificado. Portanto, as cápsulas que foram manipuladas pelas farmácias, não atenderam neste estudo as especificações de controle de qualidade físico-químico recomendadas pela Farmacopéia Brasileira 5ª Ed. Sendo assim, constata-se uma necessidade de revisão dos processos de manipulação e da escolha dos excipientes adequados, a fim de contribuir para uma resposta terapêutica desejada.

Portanto, é possível perceber que a escolha de um excipiente específico juntamente com um procedimento de encapsulamento apropriado apresenta papéis fundamentais para garantir a qualidade de um medicamento.

Outro fator importante, além da padronização dos excipientes, é o processo produtivo de formas farmacêuticas sólidas e processo de mistura utilizado em farmácias magistrais, visto que está entre um dos fatores que comprometem a qualidade e eficácia do medicamento (ANSEL et al., 2007). Por essa razão, os insumos farmacêuticos ativos e inativos devem ser misturados integralmente para assegurar a uniformidade da mistura no preenchimento adequado das cápsulas (FERREIRA, 2011).

Assim, Silva e colaboradores (2022) avaliaram variações de teor de Nimesulida obtido da mistura do fármaco e excipiente diante dos processos de mistura em sacos



plásticos e misturador automático. Os resultados mostraram que o processo de mistura em sacos plásticos demonstrou de forma significativa ser mais eficiente que o do misturador automático, porém as cápsulas obtidas a partir do primeiro processo apresentaram maior variação de peso, porém em conformidade. O teor de fármacos dessas cápsulas se mostrou dentro das especificações preconizadas, com variações consideravelmente baixas, concordando assim com a baixa variação dos pesos médios. O ensaio de dissolução de cápsulas originadas dos dois processos de mistura cumpriu prontamente às especificações determinadas aos comprimidos do fármaco em questão, podendo assim proporcionar aos usuários maior segurança do uso de cápsulas magistrais de Nimesulida de 100mg.

Em outro estudo por Gomes e colaboradores (2021) avaliaram a influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir. Oito misturas de excipientes constituídas por dióxido de silício coloidal, amidoglicolato de sódio, talco farmacêutico, hidroxipropil celulose e celulose microcristalina foram avaliadas quanto à fluxibilidade, onde quatro delas foram selecionadas para compor as formulações de cápsulas por exibirem os menores valores referentes ao Fator de Hausner e ao índice de Carr. Todas as formulações foram aprovadas nos critérios de determinação de peso, no entanto somente as cápsulas contendo aciclovir e mistura com dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina alcançaram a taxa de dissolução especificada. Desta forma, sugere-se que a produção de cápsulas manipuladas contendo aciclovir 400 mg seja realizada usando invólucros de tamanho N°00 com aproximadamente 190 mg de dióxido de silício coloidal e celulose microcristalina (2, 5:97,5) a fim de auxiliar o escoamento do fármaco, proporcionar uniformidade de peso adequada e alcançar a taxa de dissolução desejada com o intuito de promover uma terapia antiviral efetiva.

Logo, os diferentes excipientes utilizados nas formulações devem ser padronizados de modo a proporcionar uma boa fluidez do material e a garantir o desempenho biofarmacotécnico esperado (AULTON; TAYLOR, 2016).

Ademais, Roseno e colaboradores (2020), avaliaram a qualidade de cápsulas de cálcio de ostras comercializadas via internet. De acordo com o resultado global, todas as amostras apresentaram desvios de qualidade, estando inadequadas para consumo, segundo os padrões de qualidade exigidos. No entanto, para o doseamento, apenas uma amostra atendeu os limites (90 – 110 %), mas não apresentou uniformidade de conteúdo.

Segundo Nunes Junior (2013), alguns sais de cálcio, como carbonato, citrato e cálcio de ostra não possuem boas características de fluxo, o que dificulta o processo de encapsulação, sendo necessário maior cuidado nessa fase, para que a formulação se enquadre nos requisitos preconizados pela Farmacopéia Brasileira. Assim, estes desvios relacionam-se com as deficiências no processo produtivo, ressaltando-se a necessidade de padronização dos procedimentos para a seleção dos excipientes e para a mistura dos pós.

O cálcio de ostras é uma opção para suplementação de cálcio disponível no mercado, sendo a qualidade de suplementos alimentares fundamental para garantir a segurança

do produto. Considerando que a uma grande quantidade disponível de suplementos alimentares, a isenção de registro, e essa falta de fiscalização leva a muitas dessas comercializações de produtos que não atendem ao padrão de qualidade, assim ocorre uma necessidade de fiscalização desses produtos pois são de acesso livre para a população.

Não obstante, dentre os vários fatores capazes de influenciar a biodisponibilidade de um fármaco, entre eles estão os fatores tecnológicos e de formulação, destacam-se as características da substância ativa, a forma farmacêutica, a tecnologia de preparação e a composição quali e quantitativa dos adjuvantes da preparação (PETRY et al., 1998).

No que diz respeito ao processo de manipulação de cápsulas duras em farmácias magistrais podem ocorrer erros de dosagem relacionados a fatores como falta de atenção, deficiência na formação acadêmica ou inexperiência do profissional responsável, podendo resultar em graves consequências para o paciente. As falhas sistêmicas também se mostram relevantes para este processo, incluindo a falta de comunicação entre funcionário e paciente, falta de profissionais, falta ou falha de treinamento dos funcionários, produtos e matérias-primas inadequadas, além dos problemas inerentes ao ambiente como a iluminação e a ventilação (MIASSO et al., 2006; GONÇALVES, 2010).

Por exemplo, Moreno e colaboradores (2019), avaliaram e compararam quatro diferentes métodos de preenchimento de cápsulas adotados com frequência pelas farmácias de manipulação. Os métodos comparados foram o da densidade, o volumétrico, o do nomograma e o volume/massa. Foram obtidas cápsulas contendo 500 mg de goji berry, as quais foram, posteriormente, submetidas à determinação do peso médio. Os resultados mostraram que os métodos não apresentam variação estatisticamente significativa e estão de acordo com as especificações farmacopeicas para peso médio em cápsulas. Portanto, desde que sejam respeitadas as boas práticas de manipulação, os métodos avaliados podem ser adotados pelas farmácias magistrais para o processo de enchimento de cápsulas duras. Sendo assim, é imprescindível garantir que o método de preparo das formas farmacêuticas seja confiável e garantido.

Desta forma, Benatto e colaboradores (2011), afirmam que é fundamental que a farmácia realize treinamentos constantes com os manipuladores, pois diferentes formas de manipulação interferem diretamente no controle de qualidade das cápsulas preparadas. Já para Oliveira e colaboradores (2011) para garantir que o procedimento de manipulação de cápsulas esteja adequado e na dose correta é necessário validar o seu processo. A validação garante que o processo produzirá um produto que cumpre com as especificações pré-definidas e características de qualidade que se encontram sob controle, além de diminuir os riscos de desvio da qualidade.

É sabido que os excipientes são descritos como substâncias inertes que não apresentam ação farmacológica ou efeito toxicológico e, dessa maneira, nunca são levados em consideração quando um paciente apresenta reações adversas. No entanto, segundo Scadding (2009) estes compostos podem afetar diretamente o perfil de segurança dos

medicamentos, podendo ser responsáveis por inúmeros efeitos adversos.

Diante disto, Nascimento e colaboradores (2019), trazem um estudo com foco nos excipientes mais utilizados, realizando uma abordagem quantitativa farmacoepidemiológica transversal de bulas de antimicrobianos de diferentes marcas comerciais. Foi realizada uma análise de 15 medicamentos antimicrobianos selecionados de forma aleatória disponíveis no mercado brasileiro, feita no período de setembro a outubro de 2018, nas formas líquida, sólidas e semissólidas. Ao total foram duas soluções, dois pós, uma pomada, seis comprimidos, três cápsulas e um creme, e em todas as bulas continham os excipientes da formulação. Após análise das bulas, foi constatado os seguintes excipientes, álcool propilenoglicol, manitol, metilparabeno, povidona e propilparabeno, existindo uma possibilidade de provocar uma reação adversa. Sendo assim, é necessário que ocorra o uso racional de medicamentos, para que grupos não sejam expostos a potenciais riscos, tornando fundamental a atuação do profissional farmacêutico.

A pesquisa de Esposito (2018), relata que a forma farmacêutica cápsula de corticosteróides é manipulada em farmácias magistrais e não há descrição em compêndios oficiais e na literatura, de formulação padronizada para manipulação e nem metodologias de análise para os corticosteroides nessa apresentação. Sendo assim, o trabalho objetivou desenvolver formulações padronizadas para forma farmacêutica cápsula de acetato de fludrocortisona, acetato de cortisona e hidrocortisona base.

Primeiramente, foi realizado um planejamento fatorial, após o estudo de compatibilidade do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) com os excipientes propostos, a fim de selecionar uma formulação de cápsula de cada corticoide através de seu desempenho nos testes. Em seguida, foram desenvolvidas e testadas 16 formulações de cada IFA e desse total, foi otimizada a formulação que apresentou melhor desempenho nos testes preconizados pela Farmacopéia Brasileira para formas farmacêuticas cápsulas.

Com base no doseamento das cápsulas, foi evidenciado o melhor desempenho do excipiente que contém celulose microcristalina: talco farmacêutico para as cápsulas de acetato de fludrocortisona, como diluente. Foi evidenciado também incompatibilidade para os excipientes utilizados nas cápsulas de acetato de fludrocortisona, acetato de cortisona e hidrocortisona base com o lauril sulfato de sódio e entre a lactose e o acetato de cortisona. Porém, apesar deste resultado, com base no princípio da concepção de um medicamento manipulado, as formulações padronizadas devem ser manipuladas para consumo imediato com prazo de uso curto, especialmente para a hidrocortisona base.

Neste sentido, Costa e Seixas (2022), desenvolveram um projeto que visou à estruturação de uma base de dados capaz de auxiliar na criação de inteligências artificiais para, por fim, prever incompatibilidades de componentes sugeridos para uma nova formulação de cosmético ou medicamento. Para isso, foram usadas bases de dados públicas não estruturadas e utilização de webcrafer para estruturar os dados, gerando no final uma base capaz de ser consumida por modelos de aprendizado de máquina, ou

consultada por estudantes e professores das áreas da farmácia.

No que diz respeito aos produtos naturais, Furtado (2019), traz a padronização da droga vegetal e insumo farmacêutico ativo de folhas de *S. adstringens*. As amostras foram coletadas na praia de Jacarapé, em João Pessoa (PB), e iniciou-se o procedimento de tamisação e obter o insumo por nebulização. Posteriormente essas amostras foram submetidas a alguns testes como a caracterização físico-química e um estudo de compatibilidade térmica extrato/excipiente. Foi possível delinear traços cinético, microbiológico, térmico e toxicológico de *S. adstringens*, usando as tecnologias analíticas. Este estudo mostra a importância de serem feitos trabalhos com essa temática, já que existem poucas pesquisas voltadas para essa área, onde se utiliza as folhas como farmacógeno.

É importante que se atente que os medicamentos manipulados não podem ser dispensados em substituição a medicamentos industrializados, sejam de referência, genéricos ou similares. Eles não possuem registro nos órgãos sanitários reguladores e são isentos dos ensaios de aferição ou indicação de intercambialidade (COSTA et al., 2019). Entretanto, os estudos das formulações padronizadas nas farmácias de manipulação devem ser incentivados, de forma a assegurar a qualidade do processo magistral, do produto dispensado e garantir a efetividade na terapia com medicamentos magistrais.

Assim, os dados obtidos nessa revisão de literatura corroboram com o que especialistas da área que alegam importância da escolha correta dos excipientes na manipulação de medicamentos, pois eles podem ser incompatíveis com certos princípios ativos e com isso resultar em um medicamento ineficaz e sem segurança de uso (DE SOUZA COSTA et al., 2021).

Diante do exposto, relatos de desvios da qualidade no setor magistral e questionamentos técnicos regulatórios são apresentados periodicamente. Dentre os mais frequentes encontram-se a associação de fármacos sem a realização de estudos prévios de estabilidade e eficácia terapêutica, a impossibilidade de análise de teor e uniformidade de conteúdo em todas as preparações, ficando o controle de qualidade limitado aos ensaios de descrição do medicamento, aspecto, características organolépticas e peso médio. A própria ANVISA enfatiza a dificuldade do setor magistral em atender aos padrões de qualidade adotados pela atual indústria farmacêutica (FARIAS et al., 2020).

## 4 | CONCLUSÃO

Por meio de revisão bibliográfica narrativa nos principais periódicos nacionais das áreas de Farmácia e Manipulação, este estudo identificou e analisou relatos de pesquisas sobre o tema padronização de excipientes, publicados no período de 2018 a 2023. Essa revisão permitiu caracterizar a produção científica nacional brasileira sobre a temática, e analisar os enfoques teóricos abordados pelos autores selecionados, os propósitos dos

trabalhos e as metodologias de suas pesquisas, os instrumentos de coleta de dados e procedimentos de análise mais comumente utilizados, entre outros importantes aspectos.

Portanto, a escolha correta dos excipientes na manipulação de medicamentos favorece a liberação e absorção de fármacos, sendo de extrema importância para um bom desempenho terapêutico. Nesse sentido, o perfil de dissolução dos produtos manipulados fornece um indicativo da biodisponibilidade do fármaco, requisito fundamental para garantir a efetividade terapêutica.

Perante os dados apresentados neste estudo, constatou-se uma superioridade em estudos da análise a partir de formulações que tinham algum excipiente em sua formulação e como poderia interferir na biodisponibilidade do fármaco. Os resultados sugerem também uma variedade metodológica, ou seja, a utilização e combinação de variadas técnicas de pesquisa. Conclui-se que os estudos com as formulações padronizadas nas farmácias de manipulação dão suporte e confiabilidade ao processo de produção do medicamento magistral.

Assim, evidencia-se a necessidade de estudos futuros que possam contribuir à área explorando variáveis que ainda não foram amplamente abordadas. É importante, também, que os estudos realizados dialoguem entre si, de forma a proporcionar maior coerência à área, além de impulsionar a produção de dados acerca da padronização de excipientes em farmácias magistrais.

## REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, Jr. L. V. Farmacotécnica – **Formas Farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ARAUJO, A. A.; CARNEIRO, W. J. Avaliação da qualidade físico-química de nifedipino cápsulas manipuladas em farmácias. **Revista Panorâmica online**, [S. l.], Revista Panorâmica On-Line. Barra do Garças – MT, Edição Especial, 2018. p. 29 – 46. ISSN – 2238 9210 Disponível em: <https://periodicoscientificos.ufmt.br/revistapanoramica/index.php/revistapanoramica/article/view/833>. Acesso em: 29 maio. 2023.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4ª Ed., Elsevier, 855p, 2016.

BAHIA. **Secretaria da Saúde**. Diretoria de Assistência Farmacêutica. Medicamentos Especializados. [S. l.], 2017 Salvador. Disponível em: <https://www.saude.ba.gov.br/atencao-a-saude/comofuncionaosus/medicamentos/medicamentos-especializados/>. Acesso em: 16 abr. 2023.

BALBANI, A. P. S.; STELZER, L. B.; MONTOVANI, J. C. Excipientes de medicamentos e as informações da bula. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, v. 72, nº 6, 2006.

BENATTO, M. S.; SILVA, G. D. B.; GEMEINDER, A. C. S.; GEMEINDER, J. L. P. **Comparação de diferentes técnicas de manipulação de cápsulas gelatinosas duras**. 2013. In: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, FACULDADES INTEGRADAS DE OURINHOS (FIO), 12. Anais...2013, Ourinhos, 2013.

fBRANDÃO, A. L. A. Influência do Polimorfismo na Farmacotécnica de Cápsulas no Setor Magistral. **Revista Racine**, São Paulo, n. 91, mar/abril, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano diretor de vigilância sanitária / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1.ed. – Brasília: Anvisa, 2007.

BRASIL. Altera o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em Farmácias. **Resolução RDC 87, de 21 de novembro de 2008**. Anvisa, Diário Oficial da União de 09/10/2007, p. 58- 59.

BRASIL. Dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em Farmácias e seus anexos. **Resolução RDC 67, de 08 de outubro de 2007**. Anvisa, Diário Oficial da União de 09/10/2007, p. 29-58.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira, 6ª ed.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA. **A farmácia magistral também é área privativa do farmacêutico**. [S. l.], 27 jan. 2021. Disponível em: <https://www.crf-ba.org.br/a-farmacia-magistral-tambem-e-area-privativa-do-farmacutico/>. Acesso em: 16 abr. 2023.

COSTA, A. S.; SILVA, D. D. M.; JESUS, L. C.; LUIZ, L. C.; BATISTA, R. T.; BELL, M. J. V.; ANJOS, V. C. A importância da escolha dos excipientes na manipulação de medicamentos / The importance of the choice of excipients in drug manipulation. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 16659–16670, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n4-180. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/34003>. Acesso em: maio 2023.

COSTA, A. L. O.; GONÇALVES, C. A.; FERNANDES, D. A.; REIS, P. K. **Estudo do perfil de dissolução de cápsulas magistrais de amoxicilina**. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, [S. l.], v. 1, n. 2, p. 26–32, 2019. Disponível em: <https://bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/75>. Acesso em: 29 maio. 2023.

ESPÓSITO, M. C. **Estudos de pré-formulação, desenvolvimento analítico e avaliação da qualidade de cápsulas de acetato de fludrocortisona, acetato de cortisona e hidrocortisona base**. 2018. 174 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2018. Disponível em &lt;<http://btd.unifalmg.edu.br:8080/handle/tede/1293>&gt;. Acesso em: mai. 2023.

FARIAS, F. F.; HILINSKI, E. G.; MARTINS, V. A. P.; VIEIRA, E. A.; TRUJILLO, L. M. Divergências nas exigências regulatórias para preparações magistrais e medicamentos industrializados. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, 10.14450/2318-9312.v32.e2.a2020.pp128-136, 06/2020. Disponível em: <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5D=2618&path%5B%5D=pdf>. Acesso em: mai. 2023.

FERREIRA, A. O. **Guia prático de farmácia magistral**. 3. ed. v. I. 1. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

FURTADO, N. A. O. C. **Padronização da droga vegetal e insumo farmacêutico ativo de Stryphnodendron adstringens (Mart.) Coville com ação antimicrobiana**. 2019. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019. Disponível em: &lt;<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/39431>&gt;. Acesso em: mai. 023.

GAMBARRA, M. M. **Qualificação de fornecedores em um laboratório farmacêutico oficial (LFO). 2019. 96f. Dissertação Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica** – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019. Acesso em: mai. 2023.

GEMEINDER, A. C. S.; CASAGRANDE, V.; PINHEIRO, O. L. Elaboração e validação de material didático para escolha de excipientes de cápsulas preparadas magistralmente: elaboration and validation of teaching material for choosing fillers from capsules masterfully prepared. **Revista Contexto & Saúde**, [S. l.], v. 21, n. 43, p. 128–142, 2021. DOI: 10.21527/2176-7114.2021.43.11467. Disponível em: <https://revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/11467>. Acesso em: 29 maio. 2023.

GOMES, A. J. P. S.; ROMANO, K. L.; SILVA, K. C.; CASTRO, W. V. **Influência dos excipientes nas propriedades de fluxo e dissolução de cápsulas manipuladas de aciclovir**. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 34–50, 2021. Disponível em: <https://www.bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/118>. Acesso em: 29 maio. 2023.

GOMES, A. J. P. S.; RIBEIRO, D. S.; SILVA, N. M. Controle de qualidade de cápsulas manipuladas contendo atorvastatina cálcica: qualidade de cápsulas de atorvastatina cálcica. **Colloquium Vitae**. ISSN: 1984-6436, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 59–69, 2020. DOI: 10.5747/cv.2020.v12.n2.v297. Disponível em: <https://journal.unoeste.br/index.php/cv/article/view/3496>. Acesso em: 29 maio. 2023.

LIMA, D. M., **Estudo de Excipientes para cápsulas magistrais contendo hidroclorotiazida 25mg e furosemida 40mg** / Danyo Maia Lima. – 2015.

MADUREIRA, B. C. **Estratégias para qualificação de fornecedores na indústria farmacêutica**. 44 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação) - Universidade de Brasília, 2017.

MATOS, A. P. S. **Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente e sua importância no desenvolvimento de formulações farmacêuticas**. Monografia (Graduação) – Instituto de tecnologia em Farmaco – Farmanguinhos. Pós graduação em tecnologias industriais farmacêuticas. Rio de Janeiro, 2013.

MORENO, A. H.; ABREU, M. C. Estudo comparativo de quatro métodos farmacotécnicos para preenchimento de cápsulas gelatinosas rígidas. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, 10.25061/2527-2675/ReBraM/2019.v22i2.531, 03/2019. Disponível em &lt; <https://pdfs.semanticscholar.org/a455/210a1b5fa801116204421a81de423b5f5fca.pdf>&gt;. Acesso em: mai. 2023.

NASCIMENTO, J. F.; SANTANA, E. A.; JÚNIOR, A. C. S. S. Excipientes presentes em medicamentos antimicrobianos de diferentes marcas comerciais. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**. Macapá, AP, Ano 2019, v. 2, n. 1, p. 04-11-ISSN 2595-4407. Disponível em&lt; <https://arqcientificosimmes.emnuvens.com.br/abi/article/view/103/71>&gt;. Acesso em: mai. 2023.

OKUYAMA, S. S. K. **Proposta de Padronização para o Preparo de Medicamentos nas Formas Farmacêuticas Semi-Sólidas e Líquidas**. Curitiba, 2010.

OLIVEIRA, A. E.; HOFFMANN, C. L.; COSTA, M. P.; BLOCK, L. C. **Análise e validação do procedimento de manipulação de cápsulas por encapsulamento manual por nivelamento**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 35, n. 1, p. 59-65, 2014.

PETRY, R. D.; SOUZA, T. P.; SILVA, F. A.; HEBERLÉ, G.; SILVA, W. B.; FLECK, J. D.; BASSANI, V. L.; GONZÁLES ORTEGA, G.; PETROVICK, P. R. GUTERRES, S. S. Influência de adjuvantes e técnica de enchimento sobre as características farmacêuticas de capsulas de gelatina dura contendo teofilina. **Caderno de Farmácia**, v. 14, n. 1, p. 13-19, 1998.

RETT, I. S.; NEVES, F. T. A. Avaliação de cinco excipientes no perfil de dissolução de cápsulas magistrais de naproxeno. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 2, p. 275-287, 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio1051121>. Acesso em: 29 mai. 2023.

ROSENO, D. A.; MORAES, G. F. Q.; SOUZA, J. B. P. Desvios de qualidade em suplemento alimentar a base de cálcio de ostras comercializadas via internet. **EDUCAÇÃO CIÊNCIA E SAÚDE**. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20438/ecs.v7i1.255>, Educ. Ci e Saúde, v. 7, n. 1, p. 145-164, jan. /jun., 2020. Disponível em &lt; <http://periodicos.ces.ufcg.edu.br/periodicos/index.php/99cienciaeducacaosaude25/article/view/255&gt>. Acesso em: mai. 2023.

SCADDING, G. Pediatric allergy medications: review of currently available formulations. **Current Medical Research and Opinion** n. v.25, n.8, p. 2069-2079, 2009.

SILVA, E. C. S. H.; BENDER, S. Qualidade e viabilidade de probióticos comercializados em farmácias de manipulação de Cascavel-PR. **Research, Society and Development**, v. 10, n.14, e87101421822, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i14.21822. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21822>. Acesso em: 29 mai. 2023.

SILVA, G. G.; FARIA, M. P.; ASSIS, R. A.; OLIVEIRA, W. O.; SILVA, C. A. Influência dos processos de mistura de pós na preparação magistral de cápsulas de nimesulida de 100mg. **Revista Científica FACS**, Governador Valadares, v. 22, n.1, ed. 29, p. 28-36, jan. /jun. 2022.

SOUZA, K. J.; ALÉSSIO, P. V.; GOMES, A. J. P. S. Desenvolvimento de excipiente específico para cápsulas de nifedipina preparadas magistralmente: parte I. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v.30, nº 3, 2009, p.257- 261.

TITA, D. L. **Refinamento sequencial e paramétrico pelo método de Rietveld: aplicação na caracterização de fármacos e excipientes/** Diego Luiz Tita- Araraquara-SP 04/2018. Disponível em: &lt;<http://hdl.handle.net/11449/153973&gt>; Acesso em: mai. 2023.



**DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA** - Possui graduação em Farmácia, com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Maranhão (2005). Em 2007 se especializou em Hematologia Clínica, pela Universidade Federal do Maranhão. Possui também especializações em Saúde da Família (Universidade Cândido Mendes – 2010), Tecnologias e Educação à distância (Universidade Cidade de São Paulo – 2011), Docência do Ensino Superior (Faculdades Signorelli – 2012) e Farmacologia Aplicada à prática clínica (Unileya – 2019). Obteve seu Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2008) e o Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia (2016) da Universidade Federal do Maranhão, na área de concentração em Produtos Naturais. Professora Adjunta desde 2014 na Universidade Federal do Maranhão, Campus Pinheiro, dos cursos de Medicina e Enfermagem, nas áreas de Aspectos Morfofuncionais do ser humano (Farmacologia) e Epidemiologia. Atua como Pesquisadora vinculada ao Laboratório de Pesquisa e Pós-graduação em Farmacologia, no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Maranhão, nas áreas de Toxicologia e Farmacologia de produtos naturais, com ênfase em atividade gástrica. Também desenvolve pesquisas na área de Práticas Integrativas e Complementares em saúde. Consultora da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Maranhão - FAPEMA. Membro Pesquisador do Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa (CABSin). Atualmente a autora tem se dedicado a projetos de pesquisa e extensão desenvolvendo estudos na área da Farmacologia de Produtos Naturais e Práticas Integrativas e complementares em saúde com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

**A**

Atenção farmacêutica 51, 52, 53, 54, 57, 58, 59

**B**

Bioatividades 2

**C**

*Cochlospermum regium* 1, 2, 3, 7, 8, 9

Compostos fitoquímicos 2

Controle de qualidade 48, 63, 68, 69, 71, 73, 76

Crianças 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60

**F**

Formulação 12, 21, 48, 63, 64, 66, 68, 70, 71, 72, 74, 75

**H**

HIV 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36

**M**

Metilfenidato 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61

**N**

Nanocarreadores 37, 38, 39, 41, 42

Nanofármacos 37, 38, 39, 41, 43, 44, 45, 46, 47

Nanotecnologia 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50

**O**

Ômega-3 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20

**P**

Padronização de excipientes 62, 63, 64, 65, 66, 73, 74

Profilaxia 22, 23

**S**

Síndrome metabólica 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21

**T**

TDAH 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61

**V**

Vacina 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 34

# Farmácia:

fronteiras na pesquisa e desenvolvimento

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

# Farmácia:

fronteiras na pesquisa e desenvolvimento

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)