

Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas



Iara Lúcia Tescarollo
(Organizadora)

Atena
Editora
Ano 2020

Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas



Iara Lúcia Tescarollo
(Organizadora)

Atena
Editora
Ano 2020

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecário

Maurício Amormino Júnior

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremona

Karine de Lima Wisniewski

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



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.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof^a Dr^a Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

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 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 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 Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara 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 Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
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
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci 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 Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília

Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior

Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal

Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba

Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão

Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo

Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana

Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí

Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo

Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecário: Maurício Amormino Júnior
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Iara Lúcia Tescarollo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

E96 Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas [recurso eletrônico] / Organizadora Iara Lúcia Tescarollo. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN 978-65-5706-406-1

DOI 10.22533/at.ed.061202109

1. Farmácia. 2. Inovações tecnológicas. I. Tescarollo, Iara Lúcia.

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Ao expandir o conhecimento estamos criando uma atmosfera para a inovação. Esta obra representa uma grande oportunidade para o aprofundamento dos estudos no âmbito das Ciências Farmacêuticas pois reúne um material rico, interdisciplinar e diversificado que possibilita a ampliação do debate acadêmico, convidando professores, pesquisadores, estudantes e demais profissionais à reflexão sobre os diferentes temas que giram em torno das Ciências Farmacêuticas.

O livro “Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas”, reúne dezesseis capítulos que contribuem para a divulgação de estudos que abrangem: perspectivas de analgesia não farmacológica, marketing farmacêutico; análise de prescrições de anti-inflamatórios; perfil terapêutico da diabetes gestacional; doença de Creutzfeldt-Jakob; anemia hemolítica autoimune; atenção farmacêutica em pacientes com Alzheimer; nanoprecipitação na indústria farmacêutica; avanços na terapia com antibióticos; uso de anti-inflamatórios não esteroides; potencial terapêutico da *Cannabis sativa*; extratos fermentados cosméticos; óleos essenciais; ensino acadêmico e dismenorreia; benefícios do extrato de *Camellia sinensis*.

Com esta vasta contribuição, agradecemos todos os autores pelo empenho e dedicação, que possibilitaram a construção dessa obra de excelência. Esperamos que este livro possa ser útil àqueles que desejam expandir seus conhecimentos sobre os temas abordados e que estes possam abrir mentes para universos de inovação, afinal, como já dizia Albert Einstein: “A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”.

Boa leitura a todos!

Iara Lúcia Tescarollo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

NUEVAS PERSPECTIVAS DE ANALGESIA NO FARMACOLÓGICA EN TRABAJO DE PARTO: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Andres Felipe Mantilla Santamaria
Linnel Estefania Padilla Guerrero
Miriam Viviane Baron
Gabriela Di Lorenzo Garcia Scherer
Carolina Paz Mohamad Isa
Luis Manuel Ley Domínguez
Janine Koepp
Bartira Ercília Pinheiro da Costa

DOI 10.22533/at.ed.0612021091

CAPÍTULO 2..... 14

A IMPORTÂNCIA DO MARKETING FARMACÊUTICO PARA O VAREJO DE MEDICAMENTOS

Ana Beatriz Lira
Maykon Jhuly Martins de Paiva

DOI 10.22533/at.ed.0612021092

CAPÍTULO 3..... 25

ANÁLISE DE PRESCRIÇÕES DE ANTI-INFLAMATÓRIOS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL – BRASIL

Quezia dos Santos Belarmino
Alexandre Vaz Machado
Amanda Bastos Rocha
Dyana Lemes Radinz
Renata Garcia Carneiro
Rodrigo Fonseca Lima

DOI 10.22533/at.ed.0612021093

CAPÍTULO 4..... 39

PERFIL TERAPÊUTICO DA DIABETES GESTACIONAL

Karina da Silva Sousa
Camila Sousa Cunha
Dalila da Silva Sousa
Rayssa Gabrielle Pereira de Castro Bueno
Talita Pinho Marcelino
Caroline Amélia Gonçalves

DOI 10.22533/at.ed.0612021094

CAPÍTULO 5..... 48

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB (DCJ): UM ESTUDO SOBRE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS

Rafaela da Silva Mendes
Mounike Rosa Santos

João Leonardo Rodrigues Mendonça Dias
Sérgio de Mendonça
Luana Guimarães da Silva
Paulo Celso Pardi
Lucas Alves de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.0612021095

CAPÍTULO 6..... 56

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE: INTRODUÇÃO À FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA SÍNDROME E DIAGNÓSTICO IMUNO-HEMATOLÓGICO

Rafaela da Silva Mendes
João Leonardo Rodrigues Mendonça Dias
Sérgio de Mendonça
Lucas Alves de Freitas
Luana Guimarães da Silva
Paulo Celso Pardi

DOI 10.22533/at.ed.0612021096

CAPÍTULO 7..... 69

ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Gustavo Alves Andrade dos Santos
Deyse Gabriele de Souza Gomes
Flaviana Helena de Moraes dos Santos
Luana Guimarães da Silva
Paulo Celso Pardi

DOI 10.22533/at.ed.0612021097

CAPÍTULO 8..... 84

APLICAÇÃO DA NANOPRECIPITAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

Pollyne Amorim Silva
Myla Lôbo de Souza
Taysa Renata Ribeiro Timóteo
Marco Aurélio Ribeiro
Stéfani Ferreira de Oliveira
Antônia Carla de Jesus Oliveira
Larissa Araújo Rolim
Pedro José Rolim Neto
Rosali Maria Ferreira da Silva

DOI 10.22533/at.ed.0612021098

CAPÍTULO 9..... 93

RECENTES AVANÇOS NA TERAPIA COM ANTIBIÓTICOS: CONSEGUIREMOS ELIMINAR OS INIMIGOS INVISÍVEIS?

Douglas Siqueira de Almeida Chaves
Neide Mara de Menezes Epifanio
Douglas Siqueira de Almeida Chaves

DOI 10.22533/at.ed.0612021099

CAPÍTULO 10..... 104

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES INIBIDORES ESPECÍFICOS DA CICLOOXIGENASE 2

Alex Bisoffi
Luana Guimarães da Silva
Sérgio de Mendonça
Lucas Alves de Freitas
Paulo Celso Pardi

DOI 10.22533/at.ed.06120210910

CAPÍTULO 11 117

USO DE CANNABIS NO TRATAMENTO DA ACNE VULGAR

Larissa Pires de Campos
Maria Alejandra Vallejo Rua
Iara Lúcia Tescarollo

DOI 10.22533/at.ed.06120210911

CAPÍTULO 12..... 126

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *Cannabis sativa* NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE E BRUXISMO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Morgana Maria Souza Gâdelha de Carvalho
Annyelle Anastácio Cordeiro
Beatriz Simone Monteiro de Melo
Flávia Regina Galvão de Sousa
Lanna Lidia Monteiro Figueiredo
Larissa Alves Assunção de Deus
Maria Isabel Araújo André da Silva
Maria Ismaela Lima de Barros Dias
Matheus Andrade Rodrigues
Matheus Harllen Gonçalves Veríssimo
Mayara Medeiros Lima de Oliveira
Monara Henrique dos Santos
Yasmim Christynne Oliveira Reis de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.06120210912

CAPÍTULO 13..... 137

EXTRATOS FERMENTADOS COSMÉTICOS: SUBSTRATOS E MICRORGANISMOS UTILIZADOS NO PROCESSO BIOTECNOLÓGICO - UMA REVISÃO

Mariah Andressa Gomes da Silva
Débora Vanessa Bezerra da Silva
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

DOI 10.22533/at.ed.06120210913

CAPÍTULO 14..... 151

AÇÃO INIBITÓRIA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DE *ORIGANUM VULGAREE ROSMARINUS OFFICINALIS* CONTRA *ASPERGILLUS SPP*

Antonia Carolina Melo Monteiro

Aminata Doucoure Drame
Francisca Melo Nascimento
Ieler Ferreira Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.06120210914

CAPÍTULO 15..... 162

UTILIZAÇÃO DE FOLDER NO ENSINO ACADÊMICO SOBRE ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA DISMENORREIA PARA POPULAÇÃO: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Nicole Araújo Martins
José Bruno Menezes Parente
Maria Clara Fontenele da Cunha Melo
Marília Melo Prado Cavalcante
Ana Kariny de Aguiar
Carla Isnara Menezes Vasconcelos
Clévia de Sousa Rodrigues
Maria Elenice Felício Pereira
Ana Valeska Costa Vasconcelos
Alana Sales Cavalcante
Ianna Vasconcelos Feijão
Ingrid Freire Silva

DOI 10.22533/at.ed.06120210915

CAPÍTULO 16..... 170

BENEFÍCIOS DO EXTRATO DE CAMELLIA SINENSIS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Tâmara Gabrielly Torres Silva
Tibério César Lima de Vasconcelos

DOI 10.22533/at.ed.06120210916

SOBRE A ORGANIZADORA 176

ÍNDICE REMISSIVO..... 177

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES INIBIDORES ESPECÍFICOS DA CICLOOXIGENASE 2

Data de aceite: 01/09/2020

Data da submissão: 19/08/2020

Alex Bisoffi

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/3357917729316540>

Luana Guimarães da Silva

Faculdade Mauá de Brasília
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/3029834683554415>

Sérgio de Mendonça

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/9482625774233084>

Lucas Alves de Freitas

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/6805139465700015>

Paulo Celso Pardi

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/3312867103739083>

RESUMO: Os medicamentos anti-inflamatórios, tanto tradicionais (AINEs) quanto inibidores seletivos da COX-2 (coxibes) são amplamente utilizados por seu efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório. Os AINEs e coxibes exercem seu efeito no controle da dor, ao interferirem na atividade da enzima COX e, conseqüentemente, na origem da inflamação e na bioquímica da

dor. Essa classe de medicamentos tem sido amplamente examinada, em parte, devido ao enfoque literário sobre os vários efeitos adversos decorrentes de sua utilização, especificamente sobre o trato gastrointestinal (AINEs) e, mais recentemente, sobre a vasculatura cardíaca (coxibe). Esse trabalho analisa as evidências sobre a eficácia e segurança dos coxibes em relação aos AINEs, e tem como objetivo descrever quais são as abordagens terapêuticas mais eficazes que podem ser empregadas para reduzir os efeitos adversos durante o tratamento a longo prazo com esses medicamentos. Por último é realizada uma discussão sobre o raciocínio geral que pode ser seguido pelos profissionais envolvidos na escolha mais adequada do tratamento anti-inflamatório baseada nas evidências bibliográficas.

PALAVRAS-CHAVE: Coxibes; Inibidores seletivos para a COX-2; Anti-inflamatórios não esteroides; Farmacodinâmica; Farmacocinética.

USE OF NON-STEROID ANTI- INFLAMMATORY SPECIFIC CYCLOOXYGENASE 2 INHIBITORS

ABSTRACT: Anti-inflammatory drugs, both traditional (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors (coxibes) are widely used for their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects. NSAIDs and coxibs exert their effect on pain control by interfering with the activity of the COX enzyme and, consequently, the onset of inflammation and the biochemistry of pain. This class of drugs has been extensively examined in part because literature focuses on the various adverse effects of its use, specifically on the

gastrointestinal tract (NSAIDs) and, more recently, cardiac vasculature (coxib). This paper analyzes the evidence on the efficacy and safety of coxibs compared to those of NSAIDs. It aims to describe the most effective therapeutic approaches that can be employed to reduce adverse effects during long-term treatment with these drugs. Finally, a discussion about the general reasoning that can be adopted by health professionals in the most accurate choice of anti-inflammatory treatment based on the research evidence.

KEYWORDS: Coxibs; COX-2 selective inhibitors; Non-steroidal anti-inflammatories; Pharmacodynamics; Pharmacokinetics.

1 | INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são uma das classes medicamentosas mais utilizados em todo o mundo. Esses medicamentos apresentam características analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, o que os torna uma boa opção para o tratamento de dores de grau leve a moderado, além de serem amplamente utilizados para o tratamento a longo prazo de doenças inflamatórias crônicas de origem autoimune como a artrite reumatoide (AR) e a osteoartrite (OA). O mecanismo de ação dos AINEs é a inibição não seletiva de ambas isoformas da enzima ciclo-oxigenase (COX), COX-1 e COX-2. O uso a longo prazo dos AINEs tradicionais está associado ao desenvolvimento de efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal (GI) como dor epigástrica e formação de úlceras. Dessa maneira, os inibidores seletivos da COX-2 (coxibes) foram desenvolvidos com o intuito de reduzir esses efeitos, com base na hipótese de que essa isoforma da enzima é induzida durante processos inflamatórios, ao passo que os produtos da COX-1 estão associados a eventos homeostáticos. Contudo, estudos posteriores associaram o uso dos coxibes a processos pró-trombóticos que elevam o risco de eventos cardiovasculares (CV).

As claras vantagens sobre os efeitos no trato GI e os riscos CV tornaram os coxibes uma classe de medicamentos controversa. O entendimento sobre seu mecanismo de ação e perfil de segurança associados aos aspectos clínicos fornece recursos importantes para a avaliação do riscos e benefícios e a escolha do melhor tratamento possível para cada condição clínica.

Considerando todos os aspectos envolvidos na utilização dos coxibes como seu mecanismo de ação, fatores farmacocinéticos que implicam na adequação do tratamento a idosos e pacientes de risco e o perfil de segurança e os riscos e benefícios, como determinar a melhor escolha do tratamento anti-inflamatório e se os coxibes devem substituir um anti-inflamatório tradicional?

Analisar o perfil de segurança dos coxibes para os casos em que esses fármacos são considerados uma melhor opção terapêutica quando comparados aos anti-inflamatórios tradicionais. Descrever o mecanismo de ação dos anti-inflamatórios, como, através de suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, são capazes de interferir com as vias do processo inflamatório. Estudar as implicações, os riscos e as vantagens associadas ao

tratamento com esses medicamentos. Demonstrar elementos descritos na literatura que auxiliam na escolha do melhor tipo de tratamento farmacológico levando em consideração os aspectos técnicos dos medicamentos e as características clínicas do caso.

Essa revisão da literatura tem como objetivo avaliar os mecanismos de ação e a segurança e a eficácia dos coxibes, a fim de determinar características farmacodinâmicas e farmacocinéticas que são importantes durante a escolha do tratamento anti-inflamatório que apresenta a melhor relação risco-benefício de acordo com o quadro clínico do paciente.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo do tipo Revisão de Literatura, realizado através de livros e publicações disponíveis em bases de dados: BIREME, NCBI e PubMed.

Os trabalhos foram selecionados do ano 2000 a 2019 utilizando-se algumas palavras chave como coxibes, inibidores seletivos para a COX-2, anti-inflamatórios não esteroides, farmacodinâmica e farmacocinética de maneira que a identificar os trabalhos de maior relevância para a produção do trabalho.

Os critérios para inclusão de artigos no trabalho foram baseados em temas que tratam diretamente da ação farmacológica e sua implicação clínica durante o curso de uso dessas substâncias nos pacientes. Os critérios de exclusão foram baseados em temas que tratam de função farmacológica, mas que não estão associadas às características clínicas de sua utilização no ambiente hospitalar.

3 | FARMACOLOGIA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os prostanoides são mediadores parácrinos e ativam seus receptores específicos localmente onde são produzidos. Os receptores eicosanoides estão acoplados à proteína G (GCPR do inglês *G protein Coupled Receptor*) e interagem com as subunidades G_q , G_s e G_i modulando a atividade das enzimas efetoras primárias adenilil ciclase, fosfolipase C β (PLC β) e fator de troca de nucleotídeo guanina (RhoGEF) (PÉREZ-NOVO et al., 2006; RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011; GOLAN; ARMSTRONG; ARMSTRONG, 2017).

Através da identificação genética, foram determinadas as sequências que codificam os receptores de PGD₂ (DP₁₋₂), PGE₂ (EP₁₋₄), PGF_{2 α} (FP), PGI₂ (IP) e TxA₂ (TP). Os receptores eicosanoides podem ser agrupados em três classes: os receptores IP, EP₂, EP₄ e DP₁, que promovem relaxamento através da elevação dos níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMP cíclico ou cAMP); os receptores TP, EP₁ e FP, que promovem contração através da ativação das enzimas PLC β e RhoGEF e consequente aumento dos níveis de Ca²⁺; e o receptor EP₁ que está associado tanto a inibição da atividade da adenilil ciclase quanto ao aumento dos níveis de Ca²⁺ (NARUMIYA, 2007; RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011).

Através da interação com a proteína G, os receptores eicosanoides modulam a atividade celular através da produção ou inibição da produção de segundos mensageiros

que posteriormente ativam ou alteram enzimas efetoras secundárias. De acordo com a ligação dos prostanoídes aos seus respectivos receptores de membrana e com o tipo de tecido em que essa ligação ocorre, é possível observar diversas funções fisiológicas e patológicas dessas moléculas. A PGD_2 promove eventos alérgicos ou inflamação das vias respiratórias, PGE_2 está associada a redução da sensibilização dos colonócitos a carcinógenos, ovulação e fertilização insuficientes, hipertensão sensível ao sal e resistência a pirogênicos, análogos da PGF_{2a} são empregados para induzir o trabalho de parto, a PGI_2 causa aumento dos eventos trombóticos e dessensibilização ao dano vascular e aumenta o risco de aterosclerose e fibrose cardíaca e, por último, o T_xA_2 aumenta o tempo de sangramento e reduz a sensibilidade ao dano vascular e o risco de aterosclerose (NARUMIYA, 2007; RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011).

A inibição ou redução da produção dos prostanoídes pró-inflamatórios é o mecanismo proposto para a ação fisiológica apresentada pelos diversos fármacos da classe dos AINEs. O princípio ativo se liga ao sítio catalítico da COX impedindo a ligação de seu substrato, o AA. Fármacos que inibem inespecificamente as duas isoformas da COX, quando utilizados a longo prazo, estão constantemente associados ao desenvolvimento de efeitos adversos, sobretudo sobre o trato GI como a dor epigástrica, a formação de úlceras e sangramento (FITZGERALD; PATRONO, 2001; BATLOUNI, 2009).

A partir do final da década de 90, os coxibes começaram a ser desenvolvidos no intuito de reduzir os eventos do trato GI. Além disso, evidenciou-se que essa nova classe de medicamentos apresentava a mesma eficácia no controle da dor crônica através de estudos realizados com pacientes diagnosticados com doenças inflamatórias autoimune como a AR e a OA (BATLOUNI, 2009). O T_xA_2 , produzido e liberado na superfície dos trombócitos pela COX-1 promove a agregação plaquetária além de ser um potente agente vasoconstritor. Suas ações são antagonizadas pela PGI_2 , produzida na superfície do endotélio vascular pela COX-2. Os coxibes inibem a produção da PGI_2 , dessa maneira, causando um desequilíbrio na homeostasia vascular que favorece os eventos pró-trombóticos e a patogênese de doenças como infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC) (BATLOUNI, 2009; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2017).

4 | SEGURANÇA DOS COXIBES

4.1 Perfil Gastrointestinal

Após o fornecimento de evidências que fundamentam a aplicação terapêutica dos coxibes, os laboratórios passaram a realizar diversos estudos baseados em endoscopia do trato GI superior e formação de úlceras causadas pelo uso de coxibes e anti-inflamatórios como requisito para aprovação pelas agências responsáveis, *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos e *European Medicines Agency* (EMA) na Europa. Esses estudos,

porém, não eram longos o suficiente para avaliar corretamente os efeitos a longo prazo de medicamentos indicados para o tratamento de doenças inflamatórias. Dessa maneira, somente após o início da comercialização dos coxibes, notadamente celecoxibe e rofecoxib, é que estudos com formato mais elaborado e com duração adequada começaram a ser realizados com a finalidade de avaliar os efeitos sobre o trato GI e, em segunda análise, sobre o sistema CV (BATLOUNI, 2009; AQUINO et al., 2017).

O estudo *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study* (CLASS) teve duração de 18 meses, entre os anos de 1998 e 2000. Trata-se do primeiro estudo que avaliou de maneira específica, a segurança e eficácia do celecoxibe comparado aos AINEs tradicionais diclofenaco e ibuprofeno em um público teste de 8059 pessoas diagnosticadas com AR ou OA. Durante o estudo, os pacientes administravam um dos seguintes esquemas terapêuticos: celecoxibe com posologia de 400 mg a cada doze horas, ou o diclofenaco a 75 mg também a cada doze horas, ou ibuprofeno 800 mg a cada oito horas. Além desses medicamentos, o uso de AAS foi permitido para prevenção de IM e AVC para casos de pacientes que apresentavam risco ou histórico de doenças vasculares. O estudo CLASS comparou risco de formação de úlceras no trato GI e outros eventos deletérios. A taxa anual dos eventos ulcerativos foi de 0.76% no grupo de estudo do celecoxibe e de 1.45% no grupo dos AINEs tradicionais. Quando a mesma avaliação foi feita excluindo-se pacientes que utilizaram AAS, o índice caiu para 0.44% e 1.27% respectivamente. Após a finalização do programa CLASS, concluiu-se que, o uso do inibidor seletivo de COX-2 celecoxibe está associado a menor incidência dos eventos sobre o trato GI, como sangramento, obstrução, perfuração e formação de úlceras (SILVA; MARCZYK, 2001; BATLOUNI, 2009; PULJAK et al., 2017).

A segurança parcial do celecoxibe também foi avaliada através de um segundo estudo, o *SUCCESS-I (Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study I)*, que demonstrou a eficácia deste medicamento em comparação a dois AINEs tradicionais, diclofenaco e naproxeno. Neste estudo, realizado por Bresalier et al. (2005) entre fevereiro de 2000 e setembro de 2004, 13200 indivíduos diagnosticados com OA foram divididos em grupos segundo os fármacos de escolha para seus tratamentos: 100 ou 200 mg de celecoxibe ao intervalo de doze horas; ou o naproxeno 500 mg e o diclofenaco 50 mg, também a cada doze horas. Foram avaliados durante 3 meses os efeitos adversos relatados pelos pacientes. O estudo SUCCESS-I demonstrou que eventos importantes sobre o epitélio gástrico estão menos associados ao inibidor seletivo de COX-2, 0.1% de ocorrências ao ano, contra 0.8% dos AINEs avaliados (ESSEX; BHADRA; SANDS, 2012; XU et al., 2016; GORDO et al., 2017; PULJAK et al., 2017).

O estudo *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR) ocorreu a partir de 1999 e teve duração de cerca de 9 meses, contando com a participação de 8000 indivíduos diagnosticados com AR. Esse estudo teve como intuito, avaliar a associação do inibidor seletivo de COX-2 rofecoxib aos efeitos adversos sobre o trato GI em comparação com

o AINE naproxeno. O esquema terapêutico utilizado durante o estudo era constituído de 50 mg por dia de rofecoxib para uma parte dos participantes, e naproxeno 500 mg por dia para o segundo grupo. Após algumas etapas do estudo, tornou-se evidente um perfil toxicológico sobre o trato GI favorável ao inibidor seletivo de COX-2, com uma taxa anual de eventos de 2.1% contra um número de casos bem mais expressivo, 4.5%, causado pelo uso de naproxeno. Os riscos de eventos graves do trato GI também foram avaliados, considerando os casos de sangramento, obstrução e perfuração. Desta vez, o rofecoxib também apresentou perfil de segurança maior, com uma taxa anual de incidência contra 1.4% no grupo do naproxeno (GARNER et al., 2005; ONG, 2006; TITLE et al., 2008; ROSS et al., 2009).

O estudo *Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial* (TARGET) foi realizado durante o ano de 2004 com o intuito de comparar o perfil de segurança tanto GI quanto CV do lumiracoxib. A fim de estabelecer índices comparativos, a avaliação foi realizada em conjunto com os AINEs ibuprofeno e naproxeno. O estudo contou com a participação de cerca de 18 mil indivíduos diagnosticados com OA. Foram criados dois grupos principais para administração de lumiracoxib 400 mg por dia e ibuprofeno 800 mg a cada oito horas ou naproxeno a 800 mg a cada doze horas. A avaliação geral também considerou o uso de AAS pelos participantes do estudo. Seguindo o padrão de segurança GI apresentado pelos fármacos da subclasse dos coxibes nos estudos anteriores, o lumiracoxib foi associado a menos efeitos adversos, 0.34% por ano, em relação aos AINEs do estudo, 0.79%. O grupo dos pacientes com terapia conjunta para prevenção dos eventos CV apresentou 0.25% dos efeitos adversos associados ao lumiracoxib e 1.09% associados aos AINEs (TAKING, 2005; ONG, 2006; GEUSENS; LEMS, 2008).

O estudo *Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness* (EDGE) avaliou a segurança GI do etoricoxib. Através deste estudo, foi realizada uma comparação com o diclofenaco, em que participaram 7000 pacientes diagnosticados com OA. A avaliação foi iniciada em junho de 2002 e teve duração de 18 meses. Os pacientes foram prescritos 90 mg de etoricoxib por dia ou diclofenaco a 50 mg a cada doze horas. Esse estudo demonstrou uma taxa anual de falta de adesão ao tratamento de 9.4% para o etoricoxib e 19.2% para o diclofenaco. Em ambos os grupos, a razão para descontinuação do tratamento foram os efeitos adversos sobre o trato GI causados por esses medicamentos (KWIATKOWSKA et al., 2017). Outro estudo também realizado para a avaliação do etoricoxib, foi o *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term* (MEDAL), envolvendo a participação de 34700 pacientes com as mesmas diretrizes diagnósticas e posologia de tratamento do estudo EDGE. O MEDAL, porém, teve efeito comparativo da utilização de etoricoxib por pacientes com OA e AR, e estimou o perfil de segurança quanto aos efeitos adversos associados a complicações como sangramento, perfuração e úlceras. Desta vez o etoricoxib apresentou incidência anual de 0.67% contra 0.97% para pacientes em tratamento farmacoterapêutico com diclofenaco (LORIES, 2012;

KWIATKOWSKA et al., 2017).

A partir dessa série de estudos, tornou-se evidente que a substituição por coxibes torna o tratamento a longo prazo de doenças inflamatórias menos prejudicial sobre o trato GI para a maioria dos pacientes. Além disso, demonstrou-se que a utilização em conjunto com AAS reduz ou, em alguns casos, anula o benefício GI apresentado pelos inibidores seletivos de COX-2 (REED et al., 2018).

4.2 Perfil Cardiovascular

A primeira avaliação do perfil de segurança CV dos coxibes foi através do estudo CLASS, mencionado anteriormente, que não observou diferenças significativas em comparação ao AINE tradicional diclofenaco. Porém, um novo estudo foi realizado para estudar os efeitos adversos do celecoxibe durante sua utilização por 2035 pacientes diagnosticados com adenoma colorretal. Denominado *Adenoma Prevention with Celecoxib* (APC), esse estudo definiu dois grupos distintos que recebiam 200 mg ou 400 mg do coxibe ou um placebo (ARAUJO et al., 2005; BATLOUNI, 2009). Curiosamente, o que se observou entre os anos de 1999 e 2005, período pelo qual o programa se estendeu, foi uma taxa anual de eventos fatais sobre sistema CV associada à dosagem, 2.3% no grupo que recebeu o coxibe a 200 mg, 3.4% para o grupo do coxibe a 400mg e apenas 1% para o grupo controle. Diante de tais dados, o APC e outros estudos que também avaliavam a segurança CV do celecoxibe foram interrompidos (CAIRNS, 2007; BERTAGNOLLI et al., 2009).

O programa MEDAL, mencionado anteriormente, foi o estudo de escolha para a avaliação do etoricoxib. Os dados considerados parâmetros para o perfil de segurança CV foram coletados durante os 18 meses de avaliações. O perfil de segurança do etoricoxib se manteve aceitável com taxa anual de 1.24% de incidência contra 1.3% do AINE utilizado para comparação (MCKELLAR; SINGH, 2009; FABULE; ADEBAJO, 2014).

Durante o estudo VIGOR, surgiram os primeiros questionamentos quanto a segurança e perfil CV dos coxibes, quando o número de infarto do miocárdio (IM) associado ao uso do rofecoxib superou o naproxeno com taxas anuais de 0.4% e 0.1% respectivamente (HOWES, 2007). Esse fato, porém, passou a ser contestado por alguns pesquisadores, porque esses valores eram obtidos a partir de grupos de estudo que utilizavam rofecoxib sem administração conjunta de doses baixas de AAS para prevenção dos eventos CV, ao passo que a terapia anti-inflamatória com naproxeno tem característica cardioprotetora secundária. Além disso, o estudo VIGOR também não comparou a segurança dos coxibes com um placebo para fundamentar essa hipótese (JÜNI et al., 2004; HOWES, 2007; BATLOUNI, 2009).

Cerca de 4 anos depois, as suspeitas levantadas durante o estudo VIGOR sobre o perfil de segurança do rofecoxib foram confirmadas através da publicação de um segundo programa, o estudo *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx* (APPROVe). Esse estudo teve como base, a observação da reincidência de pólipos colorretal em indivíduos

previamente diagnosticados com adenoma colorretal (ARAUJO et al., 2005; ZARRAGA; SCHWARZ, 2007). Os pacientes estavam recebendo tratamento anti-inflamatório com rofecoxib 25 mg diários. Assim como o estudo anterior, o APPROVe reuniu um grande número de participantes, cerca de 2500, durante avaliações entre os anos de 2000 a 2004. Porém, desta vez, o grupo placebo foi adicionado ao estudo. Além da ocorrência de pólipos colorretal, o estudo contemplava o acompanhamento dos efeitos CV nos pacientes. Cerca de 18 meses após o início do programa, foram observadas altas taxas de IM e AVC associadas ao grupo do coxibe, 1.50% ao ano contra 0.78% no grupo controle. As evidências demonstradas pelo estudo APPROVe foram suficientes para que as indústrias Merck, fabricante do Vioxx®, nome comercial do rofecoxib, promovessem sua remoção voluntária das drogarias em diversos países (VARGA; SABZWARI; VARGOVA, 2017; ARAUJO et al., 2005; BARON et al., 2008).

De forma simultânea com outros estudos, os dois principais coxibes, celecoxibe e rofecoxib, foram avaliados de maneira conjunta, utilizando novamente a comparação ao naproxeno, um anti-inflamatório convencional com eficácia equivalente. Neste caso, o estudo *Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial* (CRESCENT) pesquisou alterações na pressão arterial de pacientes diagnosticados com OA, hipertensão arterial e diabetes mellitus adquirida. A variação observada com rofecoxib, de 130.3 para 134.5 foi a mais acentuada, sendo o celecoxibe responsável por uma variação de 132.0 para 131.9 e, o AINE de 133.7 para 133.0. Dentre os participantes que antes do programa apresentavam pressão arterial normal e ao longo do programa desenvolveram quadros de hipertensão, o rofecoxib foi associado a 30% dos casos, naproxeno 19% e celecoxibe 16% (BORER; SIMON, 2005; ANEJA; FARKOUH, 2008; SINGH; HAQUE; PILLAI, 2013).

Outro coxibe, o lumiracoxib, avaliado através do estudo TARGET para o perfil GI, também foi avaliado quanto à segurança CV em comparação aos AINEs ibuprofeno e naproxeno. Em doze meses de avaliação o índice de eventos CV anuais de importância e fatais foi de 0.65% no grupo de estudo do coxibe e 0.55% no grupo dos AINEs (BANNWARTH; BERENBAUM, 2005).

Desta maneira os diversos ensaios clínicos sustentam as suspeitas dos eventos CV associados ao tratamento a longo prazo com coxibes, como ficou evidente a exemplo do rofecoxib através do programa APPROVe e sua conseqüente remoção do mercado. Em contrapartida, estudos a longa data apenas confirmam a ocorrência de efeitos deletérios CV causados pelo celecoxibe. Estudos ainda precisam ser concluídos ou desenhados para avaliação de medicamentos como valdecoxib e lumiracoxib (ARAUJO et al., 2005; BATLOUNI, 2009; PULJAK et al., 2017).

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Existem alternativas para casos em que os AINEs tradicionais ou coxibes são considerados inapropriados para o paciente. Contudo, é importante notar que poucos analgésicos orais apresentam Número Necessário para Tratar (NNT) melhor que os AINEs ou coxibes para tratamento da dor aguda (MASON

et al., 2004). O índice NNT é o número necessário de pacientes que recebem o princípio ativo para que um deles atinja 50% de alívio da dor em tratamento de 4 a 6 horas. Os fármacos mais eficazes apresentam um índice NNT tão baixo quanto 2 (quando 2 pacientes recebem o tratamento e um atinge 50% e alívio da dor), por exemplo, o NNT do AAS é 2.4 (MASON et al., 2004; MENDES; ALVES; BATEL-MARQUES, 2017). O acetaminofeno (paracetamol) deve ser utilizado como primeira escolha devido sua eficácia e perfil de segurança (CAIRNS, 2007; HUNT et al., 2007; LAAR et al., 2012). Tramadol e opioides podem ser considerados quando anti-inflamatórios não são uma boa opção (SCHUG, 2007; DERRY; MOORE; MCQUAY, 2010; CAZACU; MOGOSAN; LOGHIN, 2015).

Em sua forma oral, os opioides como a meperidina e o fosfato de codeína demonstram ser analgésicos relativamente fracos, com índice NNT de 17 para a codeína. Em comparação, a morfina (parenteral) apresenta NNT melhor, 2.9, mesmo assim um número inferior aos AINEs mais eficazes (MCQUAY; CARROLL; MOORE, 2000; MAXWELL; BATEMAN, 2007). O tramadol também não apresenta boa vantagem quando comparado com os AINEs, porém é eficaz quando comparado com placebo. Uma dose de 100 mg apresenta NNT de 4.6 (MAXWELL; BATEMAN, 2007). A combinação de analgésicos, 60 mg codeína e 1000 mg acetaminofeno, aumenta seu NNT de 17 e 3.9 para cada medicamento, respectivamente, para um NNT de 2.2 combinado (TOMS et al., 2009).

Os inibidores de COX doadores de óxido nítrico (CINODs) são uma nova classe de agentes anti-inflamatórios obtidos a partir da adição de uma porção liberadora de óxido nítrico ao AINE tradicional. O óxido nítrico apresenta função fisiológica de citoproteção do epitélio gástrico, aumentando o fluxo sanguíneo quando liberado sobre essa mucosa, além de reduzir a afinidade dos leucócitos às moléculas de superfície do endotélio vascular. Estudos pré-clínicos e clínicos demonstram que os AINEs doadores de óxido nítrico inibem as duas isoformas da COX, e, dessa maneira, causam menor efeito adverso sobre o trato GI quando comparados com AINEs tradicionais e coxibes. Além disso, alguns estudos demonstraram que os CINODs foram capazes de reduzir a pressão sanguínea (WILLIAMS et al., 2001; SINGH; KUMAR; SINGH, 2009).

Os profissionais prescritores devem ter em mente que todos os coxibes são medicamentos modificadores dos sintomas e, dessa maneira, não alteram o curso das doenças musculoesqueléticas. Os benefícios para o paciente devem ser maiores que os riscos potenciais do tratamento. Esse é um campo de estudo que muda rapidamente e as considerações podem sofrer modificações conforme o surgimento de novos dados (BATLOUNI, 2009).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim como os AINEs, os coxibes são agentes eficazes no tratamento de doenças inflamatórias musculoesqueléticas. A análise da literatura sobre o tema revela segurança

superior sobre o trato GI dos coxibes quando comparada com os AINEs tradicionais. Contudo, pacientes com risco de desenvolver efeitos GI devem fazer uso de agentes anti-ulcerativos e o uso de AAS como terapia anticoagulante inibe a vantagem GI conferida pelos coxibes.

A literatura das últimas décadas tem focado nos efeitos adversos oriundos da utilização dos AINEs tradicionais e coxibes. É importante notar que esses agentes são excelentes analgésicos e promovem um benefício muito grande para os pacientes, porém, as consequências dos AINEs sobre o trato GI e os eventos cardiovasculares dos coxibes são importantes e devem ser levadas em consideração durante sua prescrição.

A produção dos efeitos CV associada ao uso dos coxibes está condicionada a uma série de condições, como duração do tratamento e características genéticas do paciente, histórico clínico que aumenta o risco CV caso o paciente tenha presente complicações como aterosclerose e a hipertensão arterial que limita o número de pacientes que poderiam se beneficiar do perfil GI superior dos coxibes.

Dessa maneira, os coxibes são uma subclasse de agentes anti-inflamatórios que apresenta cuidados especiais durante a seleção do tratamento analgésico e anti-inflamatório, sendo necessário avaliar as condições clínicas de cada paciente, empregar a menor dose terapêutica pelo menor tempo possível para tornar segura a prescrição e administração desses medicamentos.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H. H.; PILLAI, Shiv. **Cellular and Molecular Immunology**. 9. ed. California: Elsevier, p. 608. 2017.

AHMAD, S. R. et al. Renal Failure Associated with the use of Celecoxib and Rofecoxib. **Drug Safety**, Maryland, v. 25, n. 7, p. 537-544, jun. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093311>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

ALJADHEY, Hisham et al. Comparative Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Blood Pressure in Patients with Hypertension. **BMC Cardiovascular Disorder**, Saudi Arabia, v. 12, n. 93, p. 1-10, out. 2012. Disponível em: <<https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-12-93>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

ARAUJO, Leila Fernandes et al. Eventos Cardiovasculares: Um Efeito de Classe dos Inibidores de COX-2. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 85, n. 3, p. 222-229, set. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005001600016>. Acesso em: 10 ago. 2018.

ARGOFF, Charles E.; MCCLEANE, Gary. **Pain Management Secrets**. 3. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, p. 408. 2009.

AQUINO, Amanda Carvalho et al. O Uso de Anti-Inflamatórios não Esteróides (AINEs) e Seus Efeitos Gastrointestinais. **Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**, Paraíba, v. 2, n. 1, p. 1-8, abr. 2017. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SA1_ID2323_15052017215258.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BANNWARTH, Bernard; BERENBAUM, Francis. Clinical Pharmacology of Lumiracoxib, a Second-Generation Cyclooxygenase 2 Selective Inhibitor. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, California, v. 14, n. 4, p. 521-533, abr. 2005. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/13543784.14.4.521>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BARON, John A. et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib: Final Analysis of the APPROVe Trial. **The Lancet**, New Hampshire, v. 15, n. 372, p. 1756-1764, nov. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922570>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BATLOUNI, Michel. Anti-Inflamatórios Não Esteróides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-vasculares e Renais. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 4, p. 556-563, fev. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010000400019&script=sci_abstract&lng=pt>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BERTAGNOLLI, Monica M. et al. Five Year Efficacy and Safety Analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Trial. **HHS Author Manuscripts**, Massachusetts, v. 2, n. 4, p. 310-321, abr. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2976587/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BONNER, Gregory F. Exacerbation of Inflammatory Bowel Disease Associated With Use of Celecoxib. **The American Journal of Gastroenterology**, Florida, v. 96, n. 4, p. 1306-1308, abr. 2001. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ajg2001309>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BOULANT, Jack A. Role of the Preoptic-Anterior Hypothalamus in Thermoregulation and Fever. **Clinical Infectious Diseases**, Ohio, v. 2000, n. 31, p. S157-S161, out. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113018>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BORER, Jeffrey S.; SIMON, Lee S. Cardiovascular and Gastrointestinal Effects of COX-2 Inhibitors and NSAIDs: Achieving a Balance. **Arthritis Research & Therapy**, Massachusetts, v. 7, n. 4, p. 14-22, nov. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2833977/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BLOOR, Melanie; PAECH, Michael. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs During Pregnancy and the Initiation of Lactation. **Anesthesia & Analgesia**, Australia, v. 116, n. 5, p. 1063-1075, maio. 2013. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=23558845>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CAIRNS, John A. The Coxibs and Traditional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Current Perspective on Cardiovascular Risks. **Canadian Journal of Cardiology**, British Columbia, v. 23, n. 2, p. 125-131, fev. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2650648/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CARVALHO, Wilson Andrade; CARVALHO, Rosemary Duarte Sales; RIOS-SANTOS, Fabrício. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxigenase-2: Avanços Terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Bahia, v. 54, n. 3, p. 448-464, set. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942004000300017>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CAZACU, Irina; MOGOSAN, Cristina; LOGHIN, Felicia. Safety Issues of Current Analgesics: An Update. **Clujul Medical**, Romania, v. 88, n. 2, p. 128-136, mar. 2015. Disponível em: <<http://www.clujulmedical.umfcluj.ro/index.php/cjmed/article/view/413>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CHANG, Jinny E.; CHIN, William; SIMON, Ronald. Aspirin-Sensitive Asthma and Upper Airway Diseases. **American Journal of Rhinology & Allergy**, California, v. 26, n. 1, p. 27-30, fev. 2012. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2500/ajra.2012.26.3721?journalCode=ajra>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CHEN, Tzeng-Ji; LIU, Jui-Yao; HWANG, Shinn-Jang. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug and Antiacid Co-Prescription in Taiwan: Analysis of National Insurance Claims. **Chinese Medical Journal**, Taiwan, v. 2002, n. 65, p. 588-593, out. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636204>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CHUNG, L. et al. Bleeding Complications in Patients on Celecoxib and Warfarin. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, California, v. 30, n. 5, p. 471-477, out. 2005. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2710.2005.00676.x>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CROFFORD, Leslie J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, Tennessee, v. 15, n. 3, p. 1-10, jul. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891482/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

DATHE, Katarina et al. Exposure to Cox-2 Inhibitors (Coxibs) During the First Trimester and Pregnancy Outcome: A Prospective Observational Cohort Study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Germany, v. 74, n. 4, p. 489-495, abr. 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-017-2385-1>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

DAVIES, Neal M.; SKJODT, Neil M. Choosing the Right Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug for the Right Patient: A Pharmacokinetic Approach. **Clinical Pharmacokinetics**, California, v. 38, n. 5, p. 377-392, maio. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10843458>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

DERRY, Sheena; MOORE, R. Andrew; MCQUAY, Henry J. Single Dose Oral Codeine, As a Single Agent, for Acute Postoperative Pain in Adults. **Europe PMC Author Manuscripts**, Ottawa, v. 2010, n. 4, p. 1-50, abr. 2010. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008099.pub2/full>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

GARNER, Sarah E. et al. Rofecoxib for Rheumatoid Arthritis (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Ottawa, v. 1, n. 2, p. 1-35, jan. 2005. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003685.pub2/full>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

GEUSENS, Piet; LEMS, Willem. Efficacy and Tolerability of Lumiracoxib, a Highly Selective Cyclooxygenase-2 (COX2) Inhibitor, in the Management of Pain and Osteoarthritis. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, Belgium, v. 4, n. 2, p. 337-344, abr. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2504080/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

GOLAN, David E.; ARMSTRONG, Ehrin J.; ARMSTRONG, April W. **Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy**. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, p. 1020. 2017.

GORDO, Ana C. et al. Efficacy of Celecoxib Versus Ibuprofen for the Treatment of Patients with Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Double-Blind, Non-Inferiority Trial. **Journal of International Medical Research**, Portugal, v. 45, n. 1, p. 59-74, jan. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536610/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

HENRY, David; MCGETTIGAN, Patricia. Selective COX-2 Inhibitors: A Promise Unfulfilled?. **Gastroenterology**, California, v. 132, n. 2, p. 790-808, set. 2007. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(07\)00127-8/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(07)00127-8/fulltext)>. Acesso em: 10 ago. 2018.

HÖRL, Walter H. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. **Pharmaceuticals**, Austria, v. 3, n. 7, p. 2291-2321, jul. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036662/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

HOWES, Laurence Guy. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and Cardiovascular Events – Is Celecoxib the Safest Choice?. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, Australia, v. 3, n. 5, p. 831-845, out. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376081/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

HUNT, Richard H. et al. Approach to Managing Musculoskeletal Pain. **Canadian Family Physician**, Ontario, v. 53, n. 7, p. 1177-1184, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.cfp.ca/content/53/7/1177.long>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acne Vulgar 117, 118, 122, 123, 124

Alzheimer 52, 69, 70, 71, 74, 81, 82

Analgesia 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 114

Análise Térmica 84, 88

Anemia Hemolítica Autoimune 56, 57, 61, 62, 66, 67

Ansiedade 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136

Antibióticos 19, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103

Anti-Inflamatórios 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 38, 104, 105, 106, 107, 111, 112, 113, 121, 124

Aspergilose 151, 152, 153, 154, 157

Atenção Farmacêutica 69, 71, 74, 79, 80, 81, 82, 83, 176

B

Bruxismo 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135

C

Camellia Sinensis 142, 145, 147, 149, 170, 171, 173

Cannabis Sativa 117, 119, 121, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 135

Catequinas 170, 171, 172

Ciclooxigenase-2 114

Cosméticos 120, 122, 137, 138, 141, 144, 146, 147, 148

Creutzfeldt-Jakob 49, 52, 53, 54

D

Diabetes Gestacional 39, 46, 47

Diagnóstico 26, 40, 41, 46, 48, 49, 51, 53, 56, 57, 58, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 73, 81, 82, 164, 166, 167

Dismenorreia 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168

E

Extratos 137, 145, 146, 172

F

Farmacêutico 14, 15, 16, 20, 23, 27, 34, 36, 37, 41, 69, 71, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 82, 162, 164, 165, 166, 167, 168

Fermentação 19, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 148, 149, 170

Flavonoides 141, 142, 143

Folder 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168

Fungos 93, 94, 152, 153, 154, 157

H

Hemograma 58, 59, 65, 74

I

Indústria Farmacêutica 15, 23, 84, 85, 137, 154

M

Marketing Farmacêutico 14, 15, 16, 20, 23

Medicamentos 2, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 44, 56, 58, 62, 64, 67, 71, 75, 77, 78, 80, 82, 84, 85, 95, 101, 104, 105, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 131, 132, 133, 136, 137, 142, 163, 165, 167, 176

Microrganismos 95, 101, 123, 137, 138, 139, 152, 155

Microscopia Eletrônica 84, 88, 89, 90

N

Nanopartículas 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91

Nanoprecipitação 84, 86, 87, 90

O

Óleos Essenciais 151, 152, 153, 154, 155

P

Perfil Terapêutico 39

Potencial Zeta 84, 87, 88

Prescrição 25, 27, 28, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 42, 112, 113

Propaganda 15, 16, 20, 21, 22, 23

Publicidade 14, 15, 16, 20, 21, 23

R

Redes Sociais 18

S

Stakeholders 18

Substratos 137, 139, 145





T

Tecnologia 18, 20, 23, 67, 84, 85, 91, 103, 148, 173

U

Unidade Básica de Saúde 25, 36

Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas

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

Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas

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