

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA
(ORGANIZADORA)

Atena
Editora
Ano 2021

FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4



DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA
(ORGANIZADORA)

Atena
Editora
Ano 2021

FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4



Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 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.

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 Humanas e Sociais Aplicadas

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. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – 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 – Instituto Internazionele 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

Prof^ª Dr^ª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof^ª Dr^ª 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

Prof^ª Dr^ª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Prof^ª Dr^ª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Prof^ª Dr^ª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª Dr^ª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Prof^ª Dr^ª 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

Prof^ª Dr^ª 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

Prof^ª Dr^ª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof^ª Dr^ª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof^ª Dr^ª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Prof^ª Dr^ª 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

Prof^ª Dr^ª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Prof^ª Dr^ª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^ª Dr^ª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^ª Dr^ª 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. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás

Prof^ª Dr^ª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná

Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^ª Dr^ª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^ª Dr^ª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^ª Dr^ª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^ª Dr^ª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Prof^ª Dr^ª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof^ª Dr^ª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Prof^ª Dr^ª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Prof^ª Dr^ª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Prof^ª Dr^ª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Prof^ª Dr^ª 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. 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. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof^ª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^ª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Prof^ª Dr^ª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^ª Dr^ª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Prof^ª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Prof^ª 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
Prof^ª 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. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
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
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
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
Prof^ª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^ª Dr^ª 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. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof^ª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Prof^ª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
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
Prof^ª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Prof^ª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof^ª Dr^ª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Prof^ª 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
Prof^ª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Prof^ª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof^ª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Prof^ª 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

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Vanessa Mottin de Oliveira Batista
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F233 Farmácia na atenção e assistência à saúde 4 /
Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-899-1

DOI 10.22533/at.ed.991212203

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

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.

APRESENTAÇÃO

A coleção “Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 3” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas. O volume abordará de forma categorizada e interdisciplinar trabalhos, pesquisas, relatos de casos e/ou revisões que transitam nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, farmácia clínica, produtos naturais, práticas integrativas e complementares e áreas correlatas. Estudos com este perfil podem nortear novos estudos e 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 pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta 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 na Atenção e Assistência à Saúde 3” apresenta uma teoria bem fundamentada nos 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.

Débora Luana Ribeiro Pessoa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

PLANTAS QUE AGEM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: O USO DOS FITOTERÁPICOS KAVA KAVA, PASSIFLORA E VALERIANA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE

Ana Carolina Baptista Araujo
Dyhego Henrique Ferreira dos Santos
Maria Fabiana Fernandes
Antônio Ricardo Gonçalves da Silva
Horacinna Maria de Medeiros Cavalcante

DOI 10.22533/at.ed.9912122031

CAPÍTULO 2..... 8

POTENCIAL DE USO DA *Averrhoa carambola* L. PARA DIABETES

Arno Rieder
Thais de Miranda Leal
Tatiane Gomes de Almeida

DOI 10.22533/at.ed.9912122032

CAPÍTULO 3..... 21

AÇÃO ANTIOXIDANTE DO SUCO DE UVA INTEGRAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Glauciene Guimarães Rosa
Mariana Gomes Pinheiro França
Fábio Augusto Souza Azevedo
Fábio Silvestre Ataidés
Thiago Levi Silva Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.9912122033

CAPÍTULO 4..... 33

ANÁLISE FITOQUÍMICA E DOSEAMENTO DE FLAVONOIDES E FENÓIS TOTAIS EM DIFERENTES AMOSTRAS DE *Baccharis crispa* Spreng

Raquel Rodrigues Lopes
Rafael Pintos Gonçalves
Lucas Ollé da Silva
Patrícia Albano Mariño
Ana Paula Simões Menezes
Rafael Oliveira dos Reis
Graciela Maldaner

DOI 10.22533/at.ed.9912122034

CAPÍTULO 5..... 43

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE PROBIÓTICOS NA PRESENÇA DA BACTÉRIA *Escherichia coli*

Cristiano Ferreira dos Santos
Dantielle de Andrade Marques
Fábio João Benitez
Isabel Fernandes de Souza

Sheila Caroline Vendrame Maikot

DOI 10.22533/at.ed.9912122035

CAPÍTULO 6..... 49

TANINOS COMO FATORES ANTINUTRICIONAIS EM ALIMENTOS

Helio Rodrigues de Souza Júnior
Giovanna Masson Conde Lemos Caramaschi
Axell Donelli Leopoldino Lima
Larissa Leite Barboza
Maiane Silva de Souza
Laércia Cardoso Guimarães Axhcar
Eleuza Rodrigues Machado
Nádia Carolina da Rocha Neves
Alexandra Barbosa da Silva
Priscilla Mota da Costa
Herdson Renney de Sousa
Lustallone Bento de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.9912122036

CAPÍTULO 7..... 61

UTILIZAÇÃO DA HOMEOPATIA NO SUS E SEUS ESTIGMAS SOCIOCULTURAIS

João Carlos Espósito Neto da Silva
Julia Fernanda Mendes
Maria Eduarda Castanhola
Ranieri Alawara Souza Santos
Luciene Patrici Papa

DOI 10.22533/at.ed.9912122037

CAPÍTULO 8..... 68

**ALCALOIDES INDOL-MONOTERPÊNICOS ISOLADOS DAS PARTES AÉREAS DE
Palicourea minutiflora (RUBIACEAE)**

Vagner Marques de Moura
André Marcio Araújo Amorim
Armando Mateus Pomini
Eduardo Cesar Meurer
Silvana Maria de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.9912122038

CAPÍTULO 9..... 86

**ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO BARBATIMÃO (*Stryphnodendron adstringens*)
IN VITRO CONTRA *Cryptococcus neoformans***

Agripina Muniz Leite Esper
Maykene Soares Torres
Eloísa Elena Cangiani
José de Souza Soares

DOI 10.22533/at.ed.9912122039

CAPÍTULO 10..... 93

O ESTUDO DE MOLÉCULAS NATURAIS E SINTÉTICAS NA ONCOLOGIA

Emerson Lucena da Silva
Felipe Pantoja Mesquita
Ingrid Nayara de Farias Ramos
Emanuel Cintra Austregésilo Bezerra
Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes
Maria Elisabete Amaral de Moraes
Raquel Carvalho Montenegro

DOI 10.22533/at.ed.99121220310

CAPÍTULO 11 110

AYURVEDA NO SUS UMA EXPERIÊNCIA PRÁTICA NA ATENÇÃO BÁSICA

Paula Melo Martins
Ana Lúcia do Carmo
José Ruguê Ribeiro Júnior
Marcos Freire

DOI 10.22533/at.ed.99121220311

CAPÍTULO 12..... 136

VARIABILIDADE NA COMPOSIÇÃO QUÍMICA E RENDIMENTO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE QUATRO ACESSOS DE *Schinus molle* L

Debora Baptista Pereira
Neide Mara de Menezes Epifanio
Marco André Alves dos Santos
Douglas Siqueira de Almeida Chaves

DOI 10.22533/at.ed.99121220312

CAPÍTULO 13..... 149

A PERCEÇÃO DO PACIENTE SOBRE AS DIFICULDADES DE ACESSO AO ÓLEO DE CANNABIS MEDICINAL E O PROCESSO JUDICIAL PARA SUA AQUISIÇÃO LEGAL

Luana Busanello
Stefani Naiara dos Santos
Gabrielle Racoski Custódio
Isabel Fernandes de Souza
Aline Preve da Silva
Ana Carolina Ruver-Martins

DOI 10.22533/at.ed.99121220313

CAPÍTULO 14..... 159

PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DAS FOLHAS DE *syzygium cumini* (L.) SKEELS

Camila Luiz Gomes
Caio Cesar de Andrade Rodrigues Silva
Camila Gomes de Melo
Aline Silva Ferreira
Victor de Albuquerque Wanderley Sales
Magda Rhayanny Assunção Ferreira

Luiz Alberto Lira Soares
Rosali Maria Ferreira da Silva
Larissa Araújo Rolim
Pedro José Rolim Neto

DOI 10.22533/at.ed.99121220314

CAPÍTULO 15..... 167

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO PRELIMINAR DE SISTEMAS DISPERSOS
CONTENDO ÓLEO DE *Cocos nucifera* L.**

André Bernardo de Vasconcelos Reis
Ewelyn Cintya Felipe dos Santos
Janaina Carla Barbosa Machado
Mágda Rhayanny Assunção Ferreira
Luiz Alberto Lira Soares

DOI 10.22533/at.ed.99121220315

CAPÍTULO 16..... 178

**NANOEMULSÃO CONTENDO ÓLEO DE *Melaleuca alternifolia* COMO ESTRATÉGIA
TERAPÉUTICA PARA INFECÇÕES FÚNGICAS TÓPICAS**

Bárbara Marmor Bachinski
Riciele Moreira de Moraes
Eduardo André Bender
Cheila Denise Ottonelli Stopiglia
Letícia Marques Colomé

DOI 10.22533/at.ed.99121220316

CAPÍTULO 17..... 181

**SÍNTESE DA (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM PROCESSO
BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR**

Paulo Victor Cuesta Calvo
Renan Rodrigues de Oliveira Silva
Wesley Ferreira Santos Porto
Ricardo José Golz Júnior
Mauri Sergio Alves Palma

DOI 10.22533/at.ed.99121220317

CAPÍTULO 18..... 195

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE *Cecropia glaziovii* E ILEX
PARAGUARIENSIS PARA CICATRIZAÇÃO TECIDUAL**

Andressa Panegalli Hosni
Andressa Letícia Miri
Ana Carolina Dorigoni Bini
Patrícia Pacheco Tyski Suckow
Maria Elvira Ribeiro Cordeiro
Ivo Ilvan Kerppers
Larissa Sakis Bernardi
Paulo Renato de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.99121220318

| | |
|---|------------|
| CAPÍTULO 19..... | 204 |
| AVALIAÇÃO DA AÇÃO ERGOGÊNICA DE <i>Tribulus terrestris</i> | |
| Ellen Larissa de Lima Ribeiro | |
| Ana Paula da Costa | |
| Ana Luiza do Rosário Palma | |
| Simone Aparecida Biazzi de Lapena | |
| DOI 10.22533/at.ed.99121220319 | |
| SOBRE A ORGANIZADORA..... | 219 |
| ÍNDICE REMISSIVO..... | 220 |

CAPÍTULO 10

O ESTUDO DE MOLÉCULAS NATURAIS E SINTÉTICAS NA ONCOLOGIA

Data de aceite: 01/03/2021

Data de submissão: 15/01/2021

Emerson Lucena da Silva

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4258823843339402>

Felipe Pantoja Mesquita

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3626590016067119>

Ingrid Nayara de Farias Ramos

Universidade Federal do Pará, Núcleo de Pesquisa em Oncologia, Hospital Universitário João de Barros Barreto. Belém- Pará
<http://lattes.cnpq.br/6908019350573084>

Emanuel Cintra Austregésilo Bezerra

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4358040693950581>

Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3191425896154552>

Maria Elisabete Amaral de Moraes

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3565768281344086>

Raquel Carvalho Montenegro

Universidade Federal do Ceará, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina
Fortaleza – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/0043828437326839>

RESUMO: O câncer pode ser caracterizado como um conjunto de doenças que tem em comum a aquisição de mutações a nível molecular em células normais, essas mutações provem vantagens proliferativas propiciando um crescimento celular desordenado. Devido ao crescente aumento no número de novos casos de câncer, assim como no de óbitos ocasionados por neoplasias, o estudo de novas terapias com potencial antitumoral se mantém necessário. Nesse sentido, composto de origem natural e seus derivados sintéticos se destacam como uma nova estratégia no descobrimento de moléculas com potencial antineoplásico, substâncias da classe das Chalconas, Quinonas, Culmarinas, Benzimidazóis e Benzotiazóis possuem uma gama de compostos com atividade antitumoral comprovada tanto por metodologias *in vitro* como *in vivo*. As pesquisas têm mostrado que a síntese de substâncias com base nas estruturas de compostos naturais pode aumentar o seu potencial antitumoral, assim como a seletividade

desses análogos sintéticos. Além disso, abordamos nesse capítulo como a utilização de fármacos já aprovados para terapia de outras doenças podem ser importantes no estudo de novas moléculas com potencial antitumoral. Dessa forma, a utilização de moléculas naturais, de seus análogos sintéticos e do redirecionamento de fármacos se encontram como ferramentas importantes na pesquisa e no desenvolvimento de novas terapias antitumorais.

PALAVRAS - CHAVE: Câncer. Compostos naturais. Redirecionamento de fármacos. Pesquisa. Síntese.

THE STUDY OF NATURAL AND SYNTHETIC MOLECULES IN ONCOLOGY

ABSTRACT: Cancer can be characterized as a set of diseases that have in common the acquisition of mutations at the molecular level in normal cells, these mutations provide proliferative advantages allowing a disorderly cell growth. Due to the growing increase in the number of new cancer cases, as well as in the number of deaths caused by neoplasms, the study of new therapies with antitumor potential remains necessary. In this sense, compounds of natural origin and their synthetic derivatives stand out as a new strategy in the discovery of molecules with antineoplastic potential, substances of the Chalcones, Quinones, Coumarins, Benzimidazoles, and Benzothiazoles class have a range of compounds with antitumor activity proven both by *in vitro* as *in vivo* methodologies. Researches have shown that the synthesis of substances based on the structures of natural compounds can increase their antitumor potential, as well as the selectivity of these synthetic analogs. Also, we discuss in this chapter how the use of drugs already approved for therapy of other diseases can be important in the study of new molecules with antitumor potential. Thus, the use of natural molecules, their synthetic analogs, and drug repurposing are important tools in the research and development of new antitumor therapies.

KEYWORDS: Cancer. Natural compounds. Drug Repurposing. Research. Synthesis.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de doenças caracterizadas pela aquisição de modificações (mutações) a nível molecular em células normais, essas mutações promovem vantagens proliferativas que podem levar a ganho de função em proto-oncogenes, desencadeando a estimulação do crescimento celular, divisão e aumento na capacidade de sobrevivência. Por outro lado, também existem mutações que levam a perda de função de genes conhecidos como supressores tumorais, esses estão associadas a prevenção da multiplicação desordenada, reparação do material genético e ativação de pontos de parada do ciclo celular propiciando um crescimento celular desordenado (HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011; LEE; MULLER, 2010).

Em todo mundo, foram estimados cerca de 18 milhões de novos casos de câncer e aproximadamente 10 milhões de mortes causadas por neoplasias em 2018 (BRAY et al., 2018).

Para o Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que para cada ano

do triênio 2020-2022 cerca de 625 mil novos casos de câncer serão notificados em todo território nacional. Com isso, o impacto do câncer na economia deve ter um aumento que varia de 7 a 10% anualmente ao longo de 2020, aonde foi esperado que o custo do tratamento do câncer supere 150 bilhões de dólares no mundo (PRAGER et al., 2018).

Devido ao considerável impacto do câncer no mundo, o estudo de novas terapias com potencial antitumoral se mantém necessário. Compostos de origem natural, como aqueles derivados de plantas, animais e microrganismos provem uma gama de novas moléculas que têm sido amplamente descritas na literatura por seu potencial antitumoral (AUNG et al., 2017; NEWMAN; CRAGG; SNADER, 2003; ZHU et al., 2020). Da mesma forma, a síntese e/ou modificação de estruturas químicas derivadas de compostos naturais se destacam como uma nova estratégia no descobrimento de novas moléculas com potencial antineoplásico (GUO, 2017; KOSTOVA, 2005; LEE et al., 2020).

Considerando o exposto, o objetivo desse trabalho é fornecer uma revisão sobre algumas classes de compostos naturais que já foram estudados em pesquisas pré-clínicas e clínicas para terapia antitumoral, assim como, de seus derivados sintéticos, nos permitindo melhor explorar as implicações desses estudos no desenvolvimento de terapias contra o câncer.

2 | CHALCONAS

Chalconas são pertencentes a classe de compostos polifenólicos, normalmente encontradas em uma variedade de espécies vegetais, que se apresentam como pigmentos amarelos presentes em várias partes da planta (raízes, rizomas, cerne, brotos, folhas, flores e sementes), sobretudo nas flores (ZHANG et al., 2013). São os primeiros compostos na biossíntese dos flavonoides em plantas e possuem estrutura quimicamente simples (**Figura 1**), sendo classificadas como flavonoides de cadeia aberta (DÍAZ-TIELAS et al., 2016; FERREIRA et al., 2018). De tal modo, são passíveis de modificações estruturais e podem ser sintetizadas em laboratório com certa facilidade, apresentando-se como núcleo central de diferentes compostos sintéticos derivados.

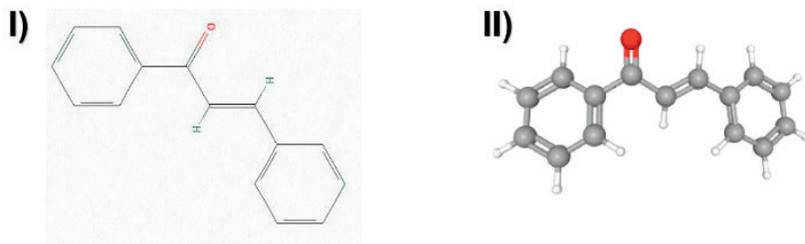


Figura 1 - Estrutura química das chalconas, mostrando o núcleo fundamental. (I) Conformação 2D; (II) conformação 3D.

Fonte: Pubchem (2021).

O interesse sob a família das chalconas, tanto de origem natural quanto seus derivados, tem sido crescente, devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas com potencial clínico contra várias doenças (ZHUANG et al., 2017). Muitos trabalhos corroboram a ação promissora dessas moléculas em diversas frentes, como por exemplo atividades antiviral (MARINOV et al., 2020), entre outras. Essa diversidade das chalconas se apresenta ainda, em aplicações biológicas de amplo espectro como a oncologia, particularmente para o desenvolvimento de novas terapias, sendo reconhecidas em uma série de ensaios de triagem para modular vias importantes ou alvos moleculares no câncer (KHANAPURE et al., 2018).

De modo geral, muitas investigações têm ocorrido a respeito das propriedades citotóxicas das chalconas em células de diferentes tipos tumorais (**Tabela 1**). Essas moléculas atuam diminuindo a viabilidade das células tumorais por mecanismos celulares intrínsecos como morte celular programada (apoptose), geração de espécies reativas de oxigênio (EROS), parada do ciclo celular, entre outros.

| Chalconas | Origem | Linhagens Celulares | *CI ₅₀ (µM) | Referência |
|-----------------------|-----------|---------------------|------------------------|------------------------------|
| Lonchocarpina | Natural | H292 | 10 | (CHEN et al., 2017) |
| Cardamonina | Natural | BGC-823/5-FU | ≅14 | (HOU et al., 2020) |
| Ij-1-59 | Derivado | SK-Mel- 28 | 1,37 | (LI et al., 2020) |
| | | SK-Mel-5 | 1,17 | |
| S17 | Derivado | MGC-803 | 6,75 | (ZHANG et al., 2017) |
| CH1/CH2 | Sintética | HepG2 | 30 | (RAMIREZ-TAGLE et al., 2016) |
| Trans-chalcona | Sintética | MCF-7 | 41,53 | (BORTOLOTTO et al., 2017) |
| | | 3T3 | 48,41 | |
| 6a | Sintética | HCT-116 | 3,56 | (N. BANDEIRA et al., 2019) |

Legenda: CI₅₀ - Concentração de Inibição de 50%.

Tabela 1 - Chalconas de diferentes origens e suas atividades citotóxicas correspondentes em diversas linhagens tumorais.

Fonte: Autoria Própria (2021)

Chen e colaboradores (2017), demonstraram que a chalcona natural Lonchocarpina inibe significativamente o crescimento tumoral, *in vitro* e *in vivo*, por meio da ativação das vias de apoptose em células de câncer de pulmão. Os resultados sugerem que tal chalcona natural (lonchocarpina) é potencialmente útil no tratamento desse tipo de câncer. Em outro estudo (HOU et al., 2020) foi observado que a chalcona natural cardamonina quando usada em combinação com o quimioterápico 5-Fluorouracil (5-FU), retarda o crescimento tumoral *in vitro*, além de aumentar a quimio sensibilidade do 5-FU sob células de câncer gástrico.

Já em relação a chalconas sintéticas ou derivados de chalconas, existem diversos estudos que avaliam a atividade citotóxica e o mecanismo de ação desses compostos. No trabalho de Li e colaboradores (2020) foi sugerido que o tratamento com o derivado de chalcona Ij-1-59 também inibe a proliferação celular de melanoma, através de indução de apoptose e dano ao DNA pelo aumento de EROs, evidenciando um possível potencial terapêutico para o tratamento do melanoma. De modo geral, os estudos mostram que as chalconas possuem alto nível de atividade citotóxica sobre vários modelos de câncer (ZHANG et al., 2013), entretanto observa-se que as chalconas sintéticas tendem a ser mais ativas, com valores de CI₅₀ bem inferiores quando comparadas a seus análogos naturais. Essa diferença, possivelmente está relacionada a estratégia de estudo estrutura/atividade (MELLADO et al., 2018) que se apresenta, sobretudo muito promissora na busca por novas moléculas com potencial anticâncer.

Portanto, se torna nítido que as chalconas têm recebido grande importância e

podem atuar como compostos chave na oncologia. Porém, importante destacar que esse potencial farmacológico das chalconas ainda é pouco utilizado devido a insuficiente clareza do mecanismo de ação, assim são necessárias ainda mais pesquisas fundamentais e clínicas para o melhor uso dessas moléculas.

3 I QUINONAS

As quinonas representam uma classe de compostos orgânicos com dois grupos carbonila, que podem estar adjacentes ou separados por um grupo vinileno em um anel insaturado de seis membros. Esses compostos são naturalmente distribuídos, podem estar sob a forma de pigmentos em bactérias, em fungos e em algumas plantas, apresentam grande importância em processos bioquímicos vitais e por isso têm sido alvo de estudos farmacológicos (LÓPEZ et al., 2015; THOMSON,). As quinonas são divididas em três diferentes grupos (**Figura 2**) de acordo com o tipo aromático que sustenta o anel quinoidal, são eles Antraquinonas, Naftoquinonas e Benzoquinonas.

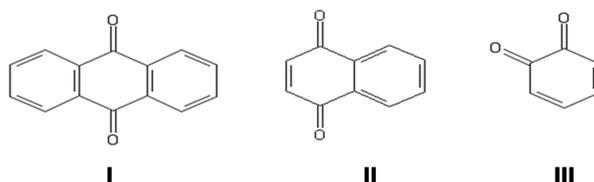


Figura 2 - Classificação das quinonas de acordo com a estrutura química. As quinonas podem ser classificadas em (I) Antraquinonas, (II) Naftoquinonas e (III) Benzoquinonas.

Fonte: Pubchem (2021).

Em organismos vivos, ubiquinonas são cofatores para reações de oxirredução controladas por enzimas redutases como a ubiquinona oxirredutase, Citocromo b5 redutase e Citocromo P-450 redutase. De acordo com o potencial redutor do cofator, ocorre a transferência direta do hidreto ou a transferência acoplada de um elétron e um átomo de hidrogênio (**Figura 3**), sendo este o mecanismo de redução durante a respiração celular (CHENG et al., 1993).

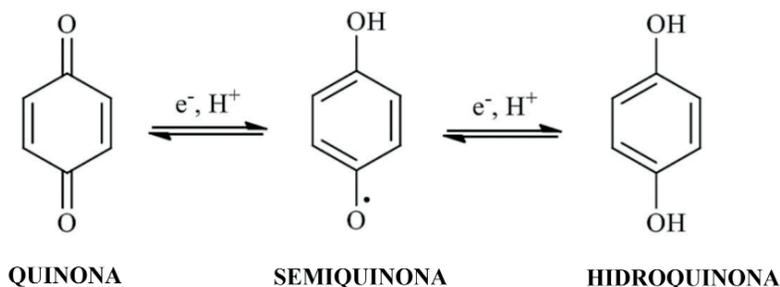


Figura 3 - Reações de oxirredução de quinonas e seus produtos.

Fonte: Adaptado de LÓPEZ et al., 2015.

Algumas quinonas já são amplamente utilizadas na clínica, entre elas temos as antraciclina, como a Doxorubicina, Daunorubicina e Idarubicina. Essas são utilizadas no tratamento de leucemias, linfomas, câncer de mama, útero, ovário e pulmão. Sua atividade antitumoral se baseia na capacidade de interferir a síntese de DNA por inibição da enzima topoisomerase II, interagindo diretamente com o complexo enzima-DNA e levando a quebra do material genético (YANG; KEMP; HENIKOFF, 2015). Além disso, esses compostos passam por vários ciclos de redox, gerando estresse oxidativo intracelular. Esse processo ocorre pela redução do radical semiquinona (**Figura 3**), que em contato com oxigênio gera majoritariamente $O_2^{\cdot-}$ e H_2O_2 (LÓPEZ et al., 2015).

Estudos relacionam a atividade citotóxica e genotóxica de quinonas naturais e sintéticas com o aumento na produção de EROs intracelular, estando relacionado a indução de danos no DNA e morte celular devido ao grande potencial redox dessas moléculas (JAROLIM et al., 2018; LIANG et al., 2017; WELLINGTON, 2015).

Pesquisas *in vitro* demonstraram o efeito citotóxico de moléculas sintéticas derivadas da 1,4-naftquinona em células tumorais de pâncreas (CI_{50} : 11,5 μ M) e colón (CI_{50} : 91,4 μ M) (PAL et al., 2013). Em outro trabalho, foram sintetizados 11 compostos a partir de substituições seriadas em 5 cadeias laterais da 1,4-naftoquinona. As maiores citotoxicidades foram observadas nos compostos 7 e 9 que demonstraram efeito citotóxico em linhagens de câncer de próstata (CI_{50} : 0,9 e 7,6 μ M), de mama (CI_{50} : 0,8 e 3,7 μ M) e bexiga (CI_{50} : 2,3 e 8,1 μ M), enquanto que em linhagem de fibroblasto normal as moléculas estudadas demonstraram toxicidade apenas em concentrações mais elevadas (CI_{50} : 6 e 35,7 μ M) demonstrando alta seletividade (BENITES et al., 2010).

Quinonas naturais e sintéticas também tem demonstrado elevado efeito antitumoral em estudos *in vivo* e em ensaios clínicos em pacientes com tumores sólidos (BEG et al., 2017; GERBER et al., 2018; TSAO et al., 2020). Dessa forma, os achados evidenciam a grande versatilidade das quinonas de origem natural, assim como de seus derivados sintéticos, fornecendo um grande potencial para utilização na terapia oncológica.

4 | CUMARINAS

As cumarinas (2H-1-benzopiran-2-ona ou 2H-cromen-2-ona) são compostos de origem natural ou sintética do grupo flavonóide que possuem atividade anticâncer, anti-HIV, antioxidante, antimicrobiana, entre outras bem descritas na literatura (ABDIZADEH et al., 2017). São encontradas, primordialmente, em raízes, folhas e sementes de plantas vasculares, principalmente nas famílias Rutaceae e Apiaceae (KÜPELI AKKOL et al., 2020).

Esse grupo de moléculas constitui uma grande classe de heterociclos oxigenados, comumente no carbono 7 (C-7), o qual se torna 7-hidroxycumarina, também chamado de Umbeliferona. Elas podem ser classificadas em 5 grandes grupos (**Figura 3**): cumarina simples, piranocumarina, fenilcumarina, furanocumarina e dicumarina. Pelo fato de poderem sofrer inúmeras permutações, as estruturas moleculares são diversas, o que poderia explicar o grande potencial medicinal e a grande facilidade de serem encontradas na natureza (WU et al., 2009).

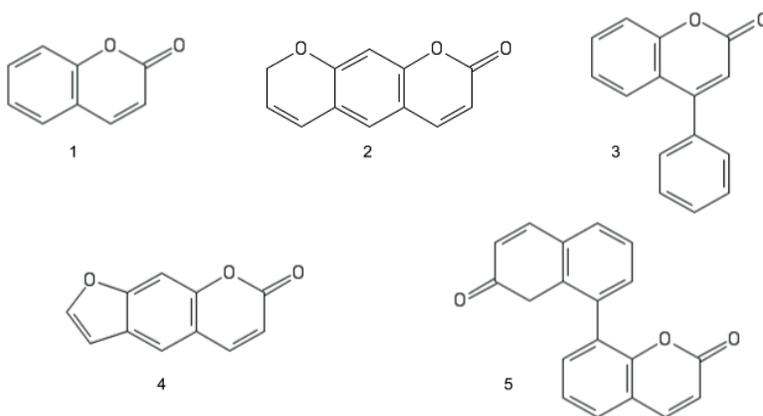


Figura 3 - Classificação das cumarinas de acordo com as estruturas químicas. 1) Cumarina Simples, 2) Piranocumarina, 3) Fenilcumarina, 4) Furanocumarina e 5) Dicumarina.

Fonte: Pubchem (2021).

Nesse sentido, as cumarinas possuem atividade antineoplásica contra diversos tipos de tumores. Por exemplo, a 4-metilumbeliferona (4MU), um composto sintético, reduz o crescimento celular nas linhagens leucêmicas K562 (linhagem sensível à vincristina) e Kv562 (linhagem resistente à vincristina) em ambas as concentrações utilizadas (100 e 500 μM). Além disso, foi demonstrada ação sinérgica quando administrado em conjunto com o quimioterápico Mesilato de Imatinibe (IMT) (LOMPARDÍA et al., 2017; MOSKVINA; ISHCHENKO; KHILYA, 2012).

Outras moléculas do grupo das cumarinas também mostraram efeitos contra outras

neoplasias hematológicas. Assim, a Marmesina, molécula natural, mostrou atividade contra U937 (linhagem de leucemia monocítica humana), com CI_{50} de 40 μ M, possuindo uma predileção por células neoplásicas, já que em monócitos normais humanos, a CI_{50} foi de 125 μ M. Além disso, a Marmesina induziu morte celular por apoptose, com aumento na expressão de proteínas pró-apoptóticas (Bax/Bcl-2) e na produção de EROS *in vitro*, também foi verificado que o fármaco reduziu significativamente o tamanho do tumor em camundongos (DONG et al., 2018).

Não somente as neoplasias hematológicas, mas os tumores sólidos, como o câncer de estômago, também são sensíveis às moléculas do grupo das cumarinas. A título de exemplo, a Biscumarina substituída com estireno (BSE), uma molécula sintética, foi avaliada quanto ao potencial antineoplásico contra a linhagem de adenocarcinoma gástrico humano. Assim, foi constatado que a BSE inibiu significativamente a proliferação celular *in vitro*, demonstrando uma CI_{50} de 4,56 μ g/mL, bem mais significativo que a do quimioterápico padrão 5-fluorouracil (CI_{50} : 68,35 μ g/mL). É importante ressaltar que foi constatado que o composto BSE induziu apoptose na concentração de 16 μ g/mL. Por fim, o tratamento com BSE induziu um aumento da expressão da proteína pró-apoptótica BAX de forma concentração-dependente (PERUMALSAMY et al., 2018).

Derivados sintéticos da cumarina, como a Triazolopirimidinilpiranocumarina pentacíclica (CI_{50} : 7,90 μ g/mL) e éster metílico de ácido piranocumarinil-formimidico tricíclico (CI_{50} : 8,28 μ g/mL), mostraram equipotência se comparadas ao quimioterápico Tamoxifeno (CI_{50} de 8.38 μ g/mL) na inibição das células de câncer de mama. Da mesma forma, o composto sintético Tioxopirimidina também demonstrou atividade citotóxica em modelos de estudo pré-clínico de câncer de colo de útero (BATRAN et al., 2017).

Inúmeras evidências científicas comprovam que a classe das cumarinas possui potencial antineoplásico para os diversos tipos de tumorais, tanto sólidos quanto hematológicos, além de possuir uma predileção por células neoplásicas, aumentando seu potencial seletivo.

5 | BENZIMIDAZOIS E BENZOTIAZOIS

Os compostos heterocíclicos estão na lista dos compostos amplamente difundidos que possuem propriedades medicinais, incluindo a atividade anticâncer. Muitos compostos heterocíclicos sintéticos são produzidos e comercializado pelo mercado farmacêutico, como 5-fluorouracila, Metotrexato, Doxorubicina, Daunorubicina, dentre outros. Além disso, compostos heterocíclicos de origem natural é utilizado na prática clínica oncológica, como a Vimblastina e Vincristina (ALI et al., 2015).

Dentre os compostos heterocíclicos que estão atraindo a atenção da comunidade científica estão os Benzimidazois e os Benzotiazóis. Diversos estudos científicos têm reportado o acentuado efeito citotóxico que esses compostos possuem contra células de

câncer (NATH et al., 2020; PATHAK et al., 2020). O desafio atual e as perspectivas futuras é aprimorar esses compostos para desenvolver novas moléculas com alta eficácia e menor efeitos adversos, trazendo benefícios terapêuticos para o paciente oncológico.

5.1 Benzimidazois: o reposicionamento para tratamento oncológico

Os Benzimidazois são compostos, fortemente ácidos com Pka em torno de 12,75, com estrutura química heterocíclica contendo nitrogênio e a fusão de um anel benzeno com imidazol. Muitas modificações químicas foram reportadas para o aprimoramento das moléculas, sendo o método de heterociclização o mais utilizado com ácidos carboxílicos, aldeídos, álcoois e nitrilos (AJANI et al., 2010; SHARMA; HABER; SETTLEMAN, 2010).

Já está bem descrito na literatura a diversidade de propriedades farmacológicas dos compostos benzimidazois, uma vez que é o núcleo estrutural de muitos fármacos utilizados na clínica, como anti-helmínticos (Mebendazol e Albendazol), antifúngicos (Benomyl), antiulcerosos (Rabeprazol), anti-hipertensivos (Telmisartana) e protetores gástricos (Omeprazol) (AJANI et al., 2016).

A química medicinal tem se esforçado para produzir novos derivados de Benzimidazólicos especialmente para o tratamento oncológico que podem agir com perfil antiproliferativo. Alguns compostos que foram desenvolvidos para tratamento anticâncer tiveram suas patentes depositadas desde o início dos anos 2000 (SHRIVASTAVA et al., 2017). No entanto, um grupo de benzimidazólicos tem sido especulado como agentes potenciais para o tratamento do câncer mesmo sendo compostos produzidos para outra finalidade terapêutica, os anti-helmínticos.

Spagnuolo e colaboradores (2010) identificaram que o Flubendazol teve um efeito antitumoral e sinérgico com outras drogas para o tratamento de leucemias e mielomas. Outros estudos mostraram que o antiparasitário Mebendazol aumentou cerca de 63% a sobrevivência do modelo animal de glioblastoma multiforme e reduziu a proliferação em células de câncer de mama (BAI et al., 2011; ZHANG et al., 2019). O anti-helmíntico Albendazol também é capaz de induzir o efeito antiproliferativo em células de leucemia mieloide crônica (LMC) e câncer de ovário (NOORANI et al., 2015; WANG et al., 2020).

O que levanta a importância desses estudos é que os antiparasitários Albendazol, Flubendazol e Mebendazol, aprovados pelas agências reguladora *US Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), são amplamente caracterizados quanto a eficácia e segurança no uso em humanos. Tem-se discutido que o mecanismo de ação envolvido no efeito anti-proliferativo dos anti-helmínticos benzimidazólicos está relacionado a inibição da polimerização dos microtúbulos e interação com alvos específicos como a via de sinalização *hedgehog* (Hh) e a cinase MAPK14 (ARIEY-BONNET et al., 2020; LARSEN et al., 2015).

Os dados *in vitro* e *in vivo* são categóricos em mostrar que esses benzimidazólicos anti-helmínticos são promissores para o tratamento do câncer, tornando plausível para eu

haja um redirecionamento de fármacos, que é uma estratégia para identificar novos usos diferentes do qual o fármaco foi aprovado pelos órgãos reguladores (PUSHPAKOM et al., 2019). Entretanto, ainda há dados insuficientes de ensaios clínicos com esses compostos benzimidazólicos anti-helmínticos para reforçar seu redirecionamento farmacológico.

Os dados da tabela 2 mostram parte dos ensaios clínicos realizados com o Mebendazol e Albendazol no tratamento de tumores sólidos ou hematológicos. Muitos ainda estão em fase de execução e aguardam o recrutamento para a realização do ensaio. É válido chamar atenção para a ausência de ensaio clínico com Flubendazol no tratamento de câncer.

De todo modo, a estratégia de reposicionamento desses fármacos já aprovados e com segurança e eficácia descrita permanece como uma chance de acelerar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o câncer, aumento a sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

| Benzimidazol anti-helmíntico | Tipo de câncer | Dosagem | Status do estudo |
|--------------------------------------|--|--|------------------|
| Mebendazol | | | |
| Estudo clínico fase I NCT01729260 | Glioma de alto grau tratado com temozolomida | 500 mg Ciclo de 28 dias, 3 vezes ao dia | Ativo |
| Estudo clínico fase I NCT02644291 | Tumores cerebrais pediátricos (meduloblastoma, astrocitoma, glioblastoma, neoplasia de células tronco cerebrais e oligodendroblastoma) | 3 doses de 500 mg durante refeição | Ativo |

| | | | |
|---|--|--|------------|
| Estudo clínico fase I/II NCT01837862 | Glioma pediátrico | 50, 100 e 200 mg/kg/dia durante 70 semanas para glioma de baixo grau e 48 semanas para glioma de alto grau | Ativo |
| Estudo clínico fase II NCT02366884 | Metástase | *ND | Ativo |
| Estudo clínico fase III NCT03925662 | Câncer colorretal estágio IV | ND | Ativo |
| Albendazol | | | |
| Estudo clínico fase I POURGHOLAMI et al., 2010 DOI: 10.1007/s00280-009-1157-8 | Tumores sólidos refratários | 400 mg a 1200 mg do dia 1 ao 14 em um ciclo de 3 semanas | Finalizado |
| Estudo clínico fase I MORRIS et al., 2001 DOI: 10.1159/000055351 | Hepatocarcinoma e câncer colorretal avançado | 10 mg/kg/dia por 28 dias | Finalizado |
| Flubendazol | Não há dados de ensaios clínicos vigentes | | |

Legenda: *ND - Não determinado

Tabela 2 - Ensaios clínicos relacionados aos benzimidazoles anti-helmínticos

Fonte: Autoria Própria (2021)

6 | CONCLUSÃO

Como visto, estudos *in vitro* e *in vivo* têm descrito o papel de novas moléculas com potencial antitumoral. A pesquisa de compostos com atividade farmacológica derivados de produtos naturais, assim como de seus análogos sintéticos fornecem uma gama de

aplicações, possibilitando o aumento na seletividade a células tumorais, diminuindo a quantidade de efeitos adversos na terapia oncológica. O reposicionamento de fármacos também se caracteriza como uma ferramenta que está sendo utilizada para aumentar o número de compostos em estudos em terapias anticâncer, com várias moléculas já em estudos em fase clínica. Dessa forma, o estudo de novas fontes de compostos com potencial antineoplásico deve ser estimulado, buscando moléculas mais eficazes e seletivas com o intuito de diminuir o número de óbitos ocasionados pelo câncer em todo mundo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que possibilitaram a realização desse trabalho.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

ABDIZADEH, T. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel coumarin-based benzamides as potent histone deacetylase inhibitors and anticancer agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 132, p. 42–62, 2017.

AJANI, O. O. et al. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of 2-quinoxalinone-3-hydrazone derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 214–221, 2010.

AJANI, O. O. et al. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine. **Archiv Der Pharmazie**, v. 349, n. 7, p. 475–506, 2016.

ALI, I. et al. Heterocyclic Scaffolds: Centrality in Anticancer Drug Development. **Current Drug Targets**, v. 16, n. 7, p. 711–734, 2015.

ARIEY-BONNET, J. et al. In silico molecular target prediction unveils mebendazole as a potent MAPK14 inhibitor. **Molecular Oncology**, v. 14, n. 12, p. 3083–3099, 2020.

AUNG, T. N. et al. Understanding the Effectiveness of Natural Compound Mixtures in Cancer through Their Molecular Mode of Action. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 3, 2017.

BAI, R.-Y. et al. Antiparasitic mebendazole shows survival benefit in 2 preclinical models of glioblastoma multiforme. **Neuro-Oncology**, v. 13, n. 9, p. 974–982, 2011.

BATRAN, R. Z. et al. New Coumarin Derivatives as Anti-Breast and Anti-Cervical Cancer Agents Targeting VEGFR-2 and p38 α MAPK. **Archiv Der Pharmazie**, v. 350, n. 9, 2017.

BEG, M. S. et al. Using a novel NQO1 bioactivatable drug, beta-lapachone (ARQ761), to enhance chemotherapeutic effects by metabolic modulation in Pancreatic Cancer. **Journal of surgical oncology**, v. 116, n. 1, p. 83–88, 2017.

BENITES, J. et al. Biological evaluation of donor-acceptor aminonaphthoquinones as antitumor agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 6052–6057, 2010.

BORTOLOTTI, L. F. B. et al. Cytotoxicity of trans-chalcone and licochalcone A against breast cancer cells is due to apoptosis induction and cell cycle arrest. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 85, p. 425–433, 2017.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

CHEN, G. et al. A natural chalcone induces apoptosis in lung cancer cells: 3D-QSAR, docking and an in vivo/vitro assay. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 10729, 2017.

CHENG, J. et al. Free energy hydride affinities of quinones in dimethyl sulfoxide solution. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 19, p. 5050–5054, 1993.

DÍAZ-TIELAS, C. et al. Atividades Biológicas e Novas Aplicações das Chalconas. **Planta Daninha**, v. 34, n. 3, p. 607–616, 2016.

DONG, L. et al. In vitro and in vivo anticancer effects of marmesin in U937 human leukemia cells are mediated via mitochondrial-mediated apoptosis, cell cycle arrest, and inhibition of cancer cell migration. **Oncology Reports**, v. 39, n. 2, p. 597–602, 2018.

Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 6 jan. 2021.

FERREIRA, M. K. A. ; et al. Virtual Quim. IVol 10| INo. 5| I1455-1473| Rev. **Virtual Quim**, v. 10, n. 5, p. 1455–1473, 2018.

GERBER, D. E. et al. Phase 1 study of ARQ 761, a β -lapachone analogue that promotes NQO1-mediated programmed cancer cell necrosis. **British Journal of Cancer**, v. 119, n. 8, p. 928–936, 2018.

GUO, Z. The modification of natural products for medical use. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, Traditional Chinese medicine and natural products research. v. 7, n. 2, p. 119–136, 2017.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

HOU, G. et al. Cardamonin, a natural chalcone, reduces 5-fluorouracil resistance of gastric cancer cells through targeting Wnt/ β -catenin signal pathway. **Investigational New Drugs**, v. 38, n. 2, p. 329–339, 2020.

- JAROLIM, K. et al. The secondary Fusarium metabolite aurofusarin induces oxidative stress, cytotoxicity and genotoxicity in human colon cells. **Toxicology Letters**, v. 284, p. 170–183, 2018.
- KARTHIKEYAN, C. et al. Advances in chalcones with anticancer activities. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 10, n. 1, p. 97–115, 2015.
- KHANAPURE, S. et al. Anticancer activity of ruthenoceryl chalcones and their molecular docking studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1173, p. 142–147, 2018.
- KOSTOVA, I. Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents. **Current Medicinal Chemistry. Anti-Cancer Agents**, v. 5, n. 1, p. 29–46, 2005.
- KÜPELI AKKOL, E. et al. Coumarins and Coumarin-Related Compounds in Pharmacotherapy of Cancer. **Cancers**, v. 12, n. 7, 2020.
- LARSEN, A. R. et al. Repurposing the antihelminthic mebendazole as a hedgehog inhibitor. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 14, n. 1, p. 3–13, 2015.
- LEE, E. Y. H. P.; MULLER, W. J. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 2, n. 10, 2010.
- LEE, M. M.-L. et al. Synthesis and Evaluation of Novel Anticancer Compounds Derived from the Natural Product Brevilin A. **ACS Omega**, v. 5, n. 24, p. 14586–14596, 2020.
- LI, K. et al. A novel chalcone derivative has antitumor activity in melanoma by inducing DNA damage through the upregulation of ROS products. **Cancer Cell International**, v. 20, 2020.
- LIANG, W. et al. Shikonin induces ROS-based mitochondria-mediated apoptosis in colon cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 65, p. 109094–109106, 2017.
- LOMPARDÍA, S. L. et al. 4-methylumbelliferone and imatinib combination enhances senescence induction in chronic myeloid leukemia cell lines. **Investigational New Drugs**, v. 35, n. 1, p. 1–10, 2017.
- LÓPEZ, J. et al. Quinoid systems in chemistry and pharmacology. **Medicinal Chemistry Research**, v. 24, n. 10, p. 3599–3620, 2015.
- MARINOV, R. et al. Antiviral properties of chalcones and their synthetic derivatives: a mini review. **Pharmacia**, v. 67(4), p. 325–337, 2020.
- MELLADO, M. et al. Synthesis of chalcones with antiproliferative activity on the SH-SY5Y neuroblastoma cell line: Quantitative Structure–Activity Relationship Models. **Medicinal Chemistry Research**, v. 27, n. 11, p. 2414–2425, 2018.
- MOSKVINA, V. S.; ISHCENKO, A. A.; KHILYA, V. P. Convenient synthetic method for 6-substituted derivatives of 4-methylumbelliferone. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 48, n. 5, p. 751–756, 2012.
- MURTAZA, B. et al. Evaluation of in vivo hypoglycemic potential of 4-ethoxychalcone in alloxan-induced diabetic rats. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 5, p. 4161–4170, 2016.

N. BANDEIRA, P. et al. Synthesis, structural characterization, and cytotoxic evaluation of chalcone derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, n. 11, p. 2037–2049, 2019.

NATH, J. et al. Drug repurposing and relabeling for cancer therapy: Emerging benzimidazole antihelminthics with potent anticancer effects. **Life Sciences**, v. 258, p. 118189, 2020.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 7, p. 1022–1037, 2003.

NOORANI, L. et al. Albumin nanoparticles increase the anticancer efficacy of albendazole in ovarian cancer xenograft model. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 13, p. 25, 2015.

PAL, S. et al. Molecular structures and antiproliferative activity of side-chain saturated and homologated analogs of 2-chloro-3-(n-alkylamino)-1,4-naphthoquinone. **Journal of Molecular Structure**, v. 1049, p. 355–361, 2013.

PATHAK, N. et al. A Review on Anticancer Potentials of Benzothiazole Derivatives. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 1, p. 12–23, 2020.

PERUMALSAMY, H. et al. In silico and in vitro analysis of coumarin derivative induced anticancer effects by undergoing intrinsic pathway mediated apoptosis in human stomach cancer. **Phytomedicine**, v. 46, p. 119–130, 2018.

PRAGER, G. W. et al. Global cancer control: responding to the growing burden, rising costs and inequalities in access. **ESMO Open**, v. 3, n. 2, 2018.

PUBCHEM. **PubChem**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 14 jan. 2021.

PUSHPAKOM, S. et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 18, n. 1, p. 41–58, 2019.

RAMIREZ-TAGLE, R. et al. Chalcone-Induced Apoptosis through Caspase-Dependent Intrinsic Pathways in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 2, p. 260, 2016.

SHARMA, S. V.; HABER, D. A.; SETTLEMAN, J. Cell line-based platforms to evaluate the therapeutic efficacy of candidate anticancer agents. **Nature Reviews. Cancer**, v. 10, n. 4, p. 241–253, 2010.

SHRIVASTAVA, N. et al. Benzimidazole Scaffold as Anticancer Agent: Synthetic Approaches and Structure-Activity Relationship. **Archiv Der Pharmazie**, v. 350, n. 6, 2017.

SÖKMEN, M.; AKRAM KHAN, M. The antioxidant activity of some curcuminoids and chalcones. **Inflammopharmacology**, v. 24, n. 2–3, p. 81–86, 2016.

SPAGNUOLO, P. A. et al. The antihelminthic flubendazole inhibits microtubule function through a mechanism distinct from Vinca alkaloids and displays preclinical activity in leukemia and myeloma. **Blood**, v. 115, n. 23, p. 4824–4833, 2010.

THOMSON, R. H. Distribution of naturally occurring quinones. **Pharmaceutisch Weekblad**, v. 13, n. 2, p. 70–73, 1991.

TSAO, Y.-C. et al. Discovery of isoplumbagin as a novel NQO1 substrate and anti-cancer quinone. **bioRxiv**, p. 2020.04.28.063222, 2020.

UŠJAK, D. et al. Antimicrobial activity of novel chalcones and modulation of virulence factors in hospital strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Microbial Pathogenesis**, v. 131, p. 186–196, 2019.

WANG, L.-J. et al. Albendazole-Induced SIRT3 Upregulation Protects Human Leukemia K562 Cells from the Cytotoxicity of MCL1 Suppression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, 2020.

WELLINGTON, K. Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones - a review. **RSC Advances**, 2015.

WU, L. et al. The structure and pharmacological functions of coumarins and their derivatives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 32, p. 4236–4260, 2009.

YANG, F.; KEMP, C. J.; HENIKOFF, S. Anthracyclines induce double-strand DNA breaks at active gene promoters. **Mutation research**, v. 773, p. 9–15, 2015.

ZHANG, E.-H. et al. An update on antitumor activity of naturally occurring chalcones. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM**, v. 2013, p. 815621, 2013.

ZHANG, L. et al. Mebendazole Potentiates Radiation Therapy in Triple-Negative Breast Cancer. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 103, n. 1, p. 195–207, 2019.

ZHANG, S. et al. A novel chalcone derivative S17 induces apoptosis through ROS dependent DR5 up-regulation in gastric cancer cells. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 9873, 2017.

ZHU, F. et al. A new compound Trichomicin exerts antitumor activity through STAT3 signaling inhibition. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 121, p. 109608, 2020.

ZHUANG, C. et al. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 12, p. 7762–7810, 2017.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Ação Ergogênica 10, 204, 207, 213

Ácido estrictosidínico 68, 74, 75, 82

Alimentos 7, 21, 22, 23, 25, 26, 41, 47, 48, 49, 50, 55, 56, 57, 59, 60, 118, 120, 121, 122, 123, 125, 127, 133, 182

Anacardiaceae 136, 137, 147

Anti-Hiperglicêmico 8, 9, 13, 17

Antinutrientes 49, 50, 53, 59

Antioxidante 6, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 37, 38, 40, 41, 55, 56, 58, 69, 75, 100, 158, 169, 197, 209, 210, 211, 214

Atenção Básica 8, 67, 110, 115

Atividade antimicrobiana 6, 43, 45, 46, 47, 48, 88, 89, 90, 91, 164

Ayurveda 8, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 125, 126, 127, 133, 134

B

Baccharis crispa Spreng 6, 33, 34, 35

Barbatimão 7, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92

C

Câncer 11, 17, 24, 38, 47, 53, 56, 69, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 211, 216

Cannabis sativa 149, 150

Cicatrização 9, 88, 195, 196, 197, 201, 202, 203

Compostos Fenólicos 26, 27, 28, 37, 41, 49, 50, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 86, 91

Compostos naturais 23, 93, 94, 95

Cromatografia em Camada Delgada 160, 161, 162, 165

D

Diagrama de fases 167, 168, 171, 172

E

Embaúba 195, 196

Erva-Mate 195, 196, 197, 203

Escherichia coli 6, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 89

Estigmas socioculturais 7, 61

Estudo qualitativo 149, 150, 153, 158

F

Farmacognosia 1, 7, 41, 60, 148, 160, 165

Fitoquímica 6, 8, 12, 15, 33, 34, 69, 84, 92, 159, 161, 164, 165

Fitoterápicos 6, 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 35, 38, 39, 40, 41, 87, 161, 166, 204, 205, 206, 207, 210, 212, 213, 214, 215, 216, 218

H

Homeopatia 7, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67

K

Kava Kava 6, 1, 2, 3, 5, 6

M

Medicamentos Homeopáticos 61, 65, 67

Microrreatores 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 194

N

Nanoemulsão 9, 171, 178, 180

Nefropático 9, 10

O

Óleo de coco 128, 167, 168, 169, 170, 172, 175, 176, 177

Óleo de melaleuca 178

P

Palicourea minutiflora 7, 68, 70, 71, 82, 83

Passiflora 6, 1, 2, 3, 4, 6, 7

Plantas Medicinais 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 15, 17, 18, 19, 34, 39, 40, 41, 42, 87, 91, 92, 110, 113, 114, 115, 121, 133, 147, 159, 160, 161, 164, 165, 166, 195, 196, 203, 207, 210, 213, 216, 217

Polifenóis 21, 36, 37, 38, 39, 40, 58, 164

Probióticos 6, 43, 44, 45, 46, 47, 48

Q

Qualidade 2, 21, 23, 24, 27, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 42, 50, 103, 114, 118, 121, 122, 137, 150, 152, 155, 156, 158, 160, 182, 209

R

Redirecionamento de fármacos 94, 103

Resveratrol 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32

Rubiaceae 7, 68, 81, 82, 83, 84

S

Sazonalidade 136, 137, 146, 160, 164

Síntese Orgânica 181

SUS 7, 8, 3, 4, 9, 17, 19, 61, 62, 66, 110, 114, 115, 159, 160, 161

T

Taninos 7, 15, 26, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 137, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 195, 197, 208

Toxicidade 9, 12, 14, 15, 19, 69, 88, 99, 168, 180, 186, 191

V

Valeriana 6, 1, 2, 3, 5, 6

Vincosamida 68, 78, 79, 81, 82

Vitis labrusca 21, 22, 27, 31

FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4

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



FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

4

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

