

# Farmácia:

fronteiras na pesquisa e desenvolvimento 3

Iara Lúcia Tescarollo  
(Organizadora)

**Atena**  
Editora  
Ano 2024

# Farmácia:

fronteiras na pesquisa e desenvolvimento 3

Iara Lúcia Tescarollo  
(Organizadora)

**Atena**  
Editora  
Ano 2024

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Ellen Andressa Kubisty

Luiza Alves Batista

Nataly Evilin Gayde

Thamires Camili Gayde

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2024 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2024 Os autores

Copyright da edição © 2024 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



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

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

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

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

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

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

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

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

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

Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

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

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

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

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

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

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

Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria

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

Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

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

## Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento 3

**Diagramação:** Ellen Addressa Kubisty  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Iara Lúcia Tescarollo

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

F233 Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento 3 /  
Organizadora Iara Lúcia Tescarollo. – Ponta Grossa -  
PR: Atena, 2024.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-258-2451-2

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.512240504>

1. Farmácia. 2. Medicação. 3. Saúde. I. Tescarollo, Iara  
Lúcia (Organizadora). II. Título.

CDD 615

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

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

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

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

Esta coletânea, intitulada “Farmácia: fronteiras na pesquisa e desenvolvimento 3”, apresenta uma ampla visão farmacêutica que integra a ciência à prática. Os capítulos que se seguem trazem o resultado de pesquisas, revisões e conteúdos que foram cuidadosamente selecionados e reunidos de forma concisa, incluindo exemplos de aplicações práticas. Os temas transitam entre assuntos relacionados aos desafios farmacotécnicos na produção de formas farmacêuticas cremosas utilizando extratos vegetais, trabalhos que valorizam potenciais insumos da biodiversidade brasileira, sobretudo da região do cerrado, revisões sobre avaliação da atividade antibacteriana presente nos tiazóis, interações com antibióticos e atualização sobre os novos fármacos com ação hipocolesterolemiantes. Dentro da riqueza que confere à coletânea um caráter interdisciplinar, agradecemos a todos os autores pelo empenho e dedicação, que possibilitaram a organização dessa obra de excelência. Que este e-book possa motivar, incentivar e inspirar novas produções. A Atena Editora, através dessa obra, traz um rico material pelo qual será possível atender aos anseios daqueles que buscam ampliar seus estudos nas temáticas aqui abordadas. Boa leitura!

Iara Lúcia Tescarollo

**CAPÍTULO 1 ..... 1****EFEITO ANTIOXIDANTE DOS FRUTOS DE *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS* RADDI SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO EM ERITRÓCITOS HUMANOS**

Maria Victória Benites Rodrigues  
Stefany Cardoso Brandão  
Emilha Uzum Papaya  
Iara Souza Santos  
Sarah Lam Orué  
Isamara Carvalho Ferreira  
Daniel Ferreira Leite  
Paola dos Santos da Rocha  
Jaqueline Ferreira Campos  
Edson Lucas dos Santos  
Kely de Picoli Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5122405041>

**CAPÍTULO 2 ..... 14****DESAFIOS FARMACOTÉCNICOS NA PRODUÇÃO DE EMULSÕES CREMOSAS À BASE DE EXTRATO SECO DE CÚRCUMA**

Priscila Lino dos Santos  
Karla Regina Silva de Moraes  
Iara Lúcia Tescarollo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5122405042>

**CAPÍTULO 3 ..... 28****THIAZÓIS E SEUS BIOISÓSTEROS COMO AGENTES POTENCIAIS EM TRATAMENTOS ANTIBACTERIANOS: UMA REVISÃO BIBLIOMÉTRICA**

Claúdio Henrique Victor Porto  
João Pedro Pereira Gomes  
Antonio Miguelsinho Martins De Sousa Filho  
Luiz Vítor de Oliveira Gomes  
Caio Vítor Silva Soares  
Ana Karoline Ribeiro Novais  
David Ilitch Da Silva  
Cídla De Sousa Marinho  
Jamerson Ferreira De Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5122405043>

**CAPÍTULO 4 ..... 38****FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA**

Lara Twerdochlib Navarro  
Adriana Lacerda Twerdochlib

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5122405044>

**CAPÍTULO 5 .....48**  
PRINCIPAIS INTERAÇÕES COM ANTIBIÓTICOS  
Jessica Julia de Mendonca de Moura  
Helen Mariana Baldan Cimatti  
 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5122405045>

**SOBRE A ORGANIZADORA .....59**

**ÍNDICE REMISSIVO .....60**

# CAPÍTULO 1

## EFEITO ANTIOXIDANTE DOS FRUTOS DE *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS* RADDI SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO EM ERITRÓCITOS HUMANOS

*Data de submissão: 20/02/2024*

*Data de aceite: 01/04/2024*

### **Maria Victória Benites Rodrigues**

Universidade Federal da Grande  
Dourados  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/7677639081795021>

### **Stefany Cardoso Brandão**

Universidade Federal da Grande  
Dourados  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/4146135243639331>

### **Emilha Uzum Papaya**

Universidade Federal da Grande  
Dourados  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<https://lattes.cnpq.br/1168989569532712>

### **Iara Souza Santos**

Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte – Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/3570246914956612>

### **Sarah Lam Orué**

Universidade Federal da Grande  
Dourados  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/9234298828085059>

### **Isamara Carvalho Ferreira**

Universidade Federal da Grande  
Dourados  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/9411668300005313>

### **Daniel Ferreira Leite**

Universidade Federal da Grande  
Dourados  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/9519649378304981>

### **Paola dos Santos da Rocha**

Universidade Federal da Grande  
Dourados  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/7047040108175200>

### **Jaqueline Ferreira Campos**

Universidade Federal da Grande  
Dourados  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/2239749313954245>

### **Edson Lucas dos Santos**

Universidade Federal da Grande  
Dourados  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/3198256010398711>

### **Kely de Picoli Souza**

Universidade Federal da Grande  
Dourados  
Dourados – Mato Grosso do Sul  
<http://lattes.cnpq.br/2471588807350361>

**RESUMO:** O estresse oxidativo está associado ao surgimento e à progressão de diversas doenças, dentre elas câncer, diabetes, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. O tratamento destas doenças envolve medicamentos que, em muitos casos, promovem gastos excessivos, efeitos colaterais e redução na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Desta maneira, a bioprospecção de plantas medicinais com potencial antioxidante torna-se uma alternativa relevante para o controle do estresse oxidativo e, por conseguinte, de doenças crônicas associadas. *Schinus terebinthifolius* Raddi é uma espécie nativa do Cerrado brasileiro, utilizada na medicina popular para diversos fins. Os frutos de *S. terebinthifolius*, conhecidos como pimenta rosa, são amplamente utilizados como condimento na gastronomia mundial. Neste contexto, este estudo investigou a composição química e o potencial antioxidante do extrato metanólico dos frutos de *S. terebinthifolius* (EMF-St). A composição química do EMF-St foi avaliada por diferentes métodos colorimétricos para a quantificação de ácido ascórbico,  $\beta$ -caroteno, licopeno, compostos fenólicos e taninos condensados. A atividade antioxidante do EMF-St foi investigada pelos métodos de captura dos radicais livres DPPH $\cdot$  e ABTS $^{+\cdot}$ . O efeito do EMF-St sobre o estresse oxidativo foi avaliado em eritrócitos humanos induzidos com AAPH. A análise da composição química do EMF-St revelou presença majoritária de compostos fenólicos. Nos ensaios de DPPH $\cdot$  e ABTS $^{+\cdot}$ , o IC<sub>50</sub> do EMF-St foi de  $14,58 \pm 2,16$  e  $9,96 \pm 1,04$   $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Em eritrócitos humanos, o EMF-St não induziu a hemólise até a concentração de  $100$   $\mu\text{g/mL}$ , assim como o ácido ascórbico. Em condição de estresse oxidativo induzido por AAPH, os eritrócitos humanos tratados com o EMF-St apresentaram redução do conteúdo de malondialdeído gerado em 54% na concentração de  $75$   $\mu\text{g/mL}$ . Em conjunto, os resultados indicam que o extrato metanólico dos frutos de *S. terebinthifolius* reduz estresse oxidativo, abrindo perspectivas para o desenvolvimento de um novo produto biotecnológico para prevenção e/ou tratamento de doenças associadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** bioprospecção, antioxidante, plantas medicinais, pimenta-rosa, Cerrado

**ABSTRACT:** Oxidative stress is associated with the onset and progression of several diseases, amongst them cancer, diabetes, cardiovascular and neurodegenerative diseases. The treatment of these diseases involves drugs which, in many cases, cause excessive costs, side effects and a reduction in the life quality of the affected individuals. Therefore, the bioprospecting of medicinal plants with antioxidant potential has become a relevant alternative for oxidative stress control and, consequently, associated chronic diseases. *Schinus terebinthifolius* Raddi is a native species of the Brazilian Cerrado, used in folk medicine for various finality. The fruits of *S. terebinthifolius*, known as pink pepper, are widely used as a condiment in world gastronomy. In this context, this study investigated the chemical composition and antioxidant potential of the methanolic extract of *S. terebinthifolius* (EMF-St) fruits. The chemical composition of EMF-St was evaluated by different colorimetric methods for the quantification of ascorbic acid,  $\beta$ -carotene, lycopene, phenolic compounds and condensed tannins. The antioxidant activity of EMF-St was researched by the DPPH $\cdot$  and ABTS $^{+\cdot}$  free radical scavenging methods. The effect of EMF-St against oxidative stress has been evaluated in human erythrocytes induced with AAPH. The analysis of the chemical composition of EMF-St revealed the majority presence of phenolic compounds. In the DPPH $\cdot$  and ABTS $^{+\cdot}$  assays, the EMF-St IC<sub>50</sub> was  $14.58 \pm 2.16$  and  $9.96 \pm 1.04$   $\mu\text{g/mL}$ , respectively.

In human erythrocytes, EMF-St did not cause hemolysis up to a concentration of 100 µg/mL, as did ascorbic acid. Under oxidative stress conditions induced by AAPH, human erythrocytes treated with EMF-St showed a 54% reduction in the content of malondialdehyde generated at a concentration of 75 µg/mL. Taken together, the results indicate that the methanolic extract of *S. terebinthifolius* fruits has the potential to reduce oxidative stress, opening perspectives for the development of a new biotechnological product for the prevention and/or treatment of diseases associated.

**KEYWORDS:** bioprospecting, antioxidant, medicinal plants, pink pepper, Cerrado

## INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a falha na neutralização destas substâncias pelos sistemas de defesa antioxidante do organismo (SIES, 2020). Este desequilíbrio pode levar a oxidação de biomoléculas e a consequentes danos celulares, sendo associado ao surgimento e à progressão de diversas doenças, como diabetes, câncer, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (TELEANU *et al.*, 2022).

O organismo humano possui diversos mecanismos de defesa antioxidante para o combate ao estresse oxidativo. Endogenamente, o sistema enzimático inclui as enzimas superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase e, o não enzimático, inclui a glutathione. Adicionalmente, substâncias antioxidantes exógenas obtidas da dieta, como carotenoides e flavonoides (KUSWAH *et al.*, 2023) buscam neutralizar ou reduzir a oxidação das moléculas afetadas pelo estresse oxidativo.

Desta maneira, a prospecção de produtos naturais com atividade antioxidante emerge com alto potencial para o combate ao estresse oxidativo e/ou de doenças associadas (DUTRA *et al.*, 2016; PICCOLELLA *et al.*, 2019). Dentre os produtos naturais com potencial farmacológico, destaca-se a *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae), uma espécie arbórea nativa do Cerrado do estado do Mato Grosso do Sul, Brasil, conhecida por aroeira-vermelha, aroeira-pimenteira ou aroeira-da-praia (ALMEIDA, 2011). Esta planta é utilizada popularmente no tratamento de feridas na pele, distúrbios gastrointestinais, infecções do trato urinário e respiratório. Pelos seus potenciais terapêuticos, esta planta é listada na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde, onde são indicadas apenas as cascas do caule como farmacógeno (RENISUS, 2009).

Os frutos de *S. terebinthifolius*, conhecidos como pimenta rosa, são amplamente utilizados como condimento alimentar. Além de seu papel na gastronomia mundial, os frutos representam uma fonte de compostos de interesse com potencial antioxidante, como os flavonoides kaempferol e luteolina (TLILI *et al.*, 2018). Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a composição química e o potencial antioxidante do extrato metanólico dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi frente a estresse oxidativo induzido em eritrócitos humanos.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Coleta e preparo do extrato

Frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi foram coletados após autorização obtida pelo Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SISBIO- número 45365-1). O material vegetal foi coletado no Horto de Plantas Medicinais da Universidade Federal da Grande Dourados, localizado em Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil (22°11'43.8"S 54°56'08.1"W). Após a coleta, os frutos foram sanitizados e submetidos à secagem em uma estufa de circulação de ar forçado, mantida a 45°C, por um período de 7 dias. Posteriormente, os frutos foram pulverizados em moinho de facas.

O extrato metanólico dos frutos de *S. terebinthifolius* (EMF-St) foi obtido por meio de maceração exaustiva em metanol P.A ao longo de 30 dias, sendo filtrado a cada 2 dias com reposição do solvente. O filtrado foi concentrado sob vácuo em evaporador rotativo a 40°C e liofilizado. O rendimento do EMF-St foi de aproximadamente 13%.

### Composição química

#### *Ácido ascórbico*

O conteúdo de ácido ascórbico (Vitamina C) foi determinado conforme descrito anteriormente por BARROS *et al.* (2007). Inicialmente, 100 mg do EMF-St foi combinado com 10 mL de ácido metafosfórico 1% e mantido à temperatura ambiente por 45 minutos. Após o período, a mistura foi filtrada. Em 1 mL do filtrado, foram acrescentados 9 mL de 2,6-diclorofenolindofenol. Após 30 minutos, a absorbância foi então medida a 515 nm. Foi utilizado uma mistura de ácido metafosfórico 1% e diclorofenolindofenol (1:9) como branco. O conteúdo de ácido ascórbico foi calculado conforme a curva de calibração do ácido ascórbico (0,02-0,12 mg/mL). Os ensaios foram realizados em triplicada. Os dados obtidos foram quantificados e expressos em miligramas de ácido ascórbico por grama de extrato.

#### *β-caroteno e licopeno*

Os teores de β-caroteno e licopeno foram determinados seguindo metodologia de BARROS *et al.* (2007). Para tanto, 100 mg de EMF-St foi homogeneizado com 10 mL de acetona-hexano (4:6), o qual foi vigorosamente agitado por 1 minuto. Em seguida, a mistura foi filtrada. A absorbância (A) do filtrado foi medida entre 453, 505, 645 e 663 nm. Como branco foi utilizado a solução acetona-hexano (4:6). Os ensaios foram realizados em triplicada. Os dados obtidos foram expressos em miligramas de carotenoide por grama de extrato. Os teores de β-caroteno e licopeno foram calculados conforme as equações 1 e 2, respectivamente:

$$\beta\text{-caroteno} = 0,216 \times A663 - 0,304 \times A505 + 0,452 \times A453 \quad (1)$$

$$\text{Licopeno} = -0,0458 \times A663 + 0,372 \times A505 - 0,0806 \times A453 \quad (2)$$

### *Compostos fenólicos*

O teor de compostos fenólicos foi determinado conforme o método descrito por PINELA *et al.* (2011). Para o ensaio, 250  $\mu\text{L}$  do EMF-St a 0,625 mg/mL foi misturado a 250  $\mu\text{L}$  de ácido clorídrico (HCl) a 0,1% preparado com etanol 95% e 4550  $\mu\text{L}$  de HCl 2%. Após um período de 15 minutos, a absorbância foi mensurada a 280, 320 e 360 nm. A fim de quantificar o conteúdo fenólico total, foi utilizada a absorbância a 280 nm, já para ésteres tartáricos, utilizou-se absorbância a 320 nm e, para flavonoides, absorbância a 360 nm. Os ensaios foram realizados em triplicada. O ácido gálico (50-500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) foi utilizado para calcular a curva padrão dos compostos fenólicos totais, e os resultados foram expressos em mg equivalentes de ácido gálico (EAG)/g de extrato. O ácido cafeico (50-500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) foi utilizado para calcular a curva padrão dos ácidos fenólicos, e os resultados foram expressos em mg equivalentes de ácido cafeico (EAC)/g de extrato. A quercetina (30-300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) foi utilizada para calcular a curva padrão dos flavonoides, e os resultados foram expressos em mg equivalentes à quercetina (EQ)/g de extrato.

### *Taninos condensados*

O conteúdo de taninos condensados foi determinado pela metodologia de (FORMAGIO *et al.*, 2014). Foi misturado 1 mL de EMF-St a 2 mg/mL com 2 mL de solução de vanilina 4% preparada em metanol e 2 mL de HCL a 8% preparado em metanol, solução a qual foi incubada durante 20 minutos a 30 °C. A absorbância foi mensurada a 500 nm. Os ensaios foram realizados em triplicada. A catequina (20-200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) foi utilizada para calcular a curva de calibração, e os resultados foram expressos em mg equivalentes de catequina (EC)/g de extrato.

## **Atividade antioxidante**

### *Ensaio de captura do radical livre DPPH•*

A atividade antioxidante do extrato foi avaliada pelo método de captura do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH•) como descrito por CAMPOS *et al.* (2014). Inicialmente, 200  $\mu\text{L}$  de diferentes concentrações do EMF-St, bem como dos padrões hidroxitolueno butilato (BHT) e ácido ascórbico (AA), foram misturados com 1800  $\mu\text{L}$  de uma solução de DPPH• a 0,11 mM, e incubados à temperatura ambiente no escuro, durante 30 minutos. A redução do radical DPPH• foi mensurada à absorbância de 517 nm. Foram realizados três experimentos independentes em triplicata. A porcentagem de inibição do DPPH• foi calculada a partir da equação 3:

$$\text{Captura de DPPH}^{\cdot} (\%) = (1 - \text{Abs}_{\text{amostra}} / \text{Abs}_{\text{controle}}) \times 100 \quad (3)$$

#### *Ensaio de captura do radical livre ABTS<sup>•+</sup>*

A atividade antioxidante do extrato foi avaliada pelo método de captura do radical livre ácido 2,2-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) (ABTS<sup>•+</sup>) de acordo com CAMPOS *et al.* (2015). O radical ABTS<sup>•+</sup> foi preparado pela combinação de 5 mL de ABTS<sup>•+</sup> 7 mM e 88 µL de persulfato de potássio 140 mM, sendo que esta foi incubada em temperatura ambiente no escuro por 12 a 16 horas. Após este período, a solução foi diluída em etanol P.A. até atingir a absorvância de 0,70 ± 0,05 a 734 nm. Posteriormente, 20 µL de diferentes concentrações do EMF-St, bem como dos padrões BHT e AA, foram misturados a 1980 µL do radical ABTS<sup>•+</sup>, os quais foram incubados em temperatura ambiente no escuro durante 6 minutos, e tiveram absorvância mensurada a 734 nm. Foram realizados três experimentos independentes em triplicata. A porcentagem de inibição do ABTS<sup>•+</sup> foi calculada como equação 4:

$$\text{Captura de ABTS}^{\cdot+} (\%) = ((\text{Abs}_{\text{controle}} \times \text{Abs}_{\text{amostra}}) / \text{Abs}_{\text{controle}}) \times 100 \quad (4)$$

## **Avaliação em eritrócitos humanos**

#### *Preparo da suspensão de eritrócitos*

Os experimentos conduzidos com eritrócitos humanos receberam aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal da Grande Dourados (CEP/UFGD), conforme documentação devidamente registrada sob o parecer número 1.739.987. Foram coletados 25 mL de sangue periférico de um doador saudável, ao qual foi adicionado anticoagulante citrato de sódio. Posteriormente, o sangue foi submetido a centrifugação a 2000 rpm, e o plasma e a camada leucocitária foram descartados. Subsequente, Os eritrócitos foram lavados com solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% resultando em uma solução eritrocitária a 10%.

#### *Ensaio de hemólise*

A avaliação da capacidade hemolítica do EMF-St foi realizada conforme o método descrito por CAMPOS *et al.* (2014). Inicialmente, 250 µL da suspensão de eritrócitos foram combinados com diferentes concentrações de ácido ascórbico (AA) ou EMF-St (10-250 µg/mL) e pré-incubados a 37 °C por 30 minutos. Após esse período, foram acrescentados 500 µL de NaCl 0,9% à mistura, que foi mantida incubada a 37 °C com agitação periódica. As avaliações foram realizadas após 60, 120, 180 e 240 minutos de incubação, com as amostras sendo centrifugadas e a leitura do sobrenadante realizada em espectrofotômetro a 540 nm. Foram realizados dois experimentos independentes em triplicata. A porcentagem de hemólise foi calculada como descrito na equação 5:

$$\% \text{ Hemólise} = (\text{Abs}_{\text{amostra}} / \text{Abs}_{\text{hemólise total}}) \times 100 \quad (5)$$

#### *Ensaio de hemólise oxidativa*

A análise da capacidade do EMF-St em inibir a hemólise oxidativa foi realizada de acordo com CAMPOS *et al.* (2014). Foram combinados 250  $\mu\text{L}$  da suspensão de eritrócitos com 250  $\mu\text{L}$  de diferentes concentrações de ácido ascórbico (AA) ou EMF-St (10-250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), sendo pré-incubados a 37 °C durante 30 minutos. Posterior ao período, foram adicionados 500  $\mu\text{L}$  da solução de 2,2-azobis (2-metilpropionamidina) dicloridrato (AAPH) 50 mM para indução da hemólise oxidativa. As amostras foram mantidas a 37 °C sob agitação periódica. As avaliações foram conduzidas nos intervalos de 60, 120, 180 e 240 minutos após a incubação, sendo centrifugadas a 540 nm e a leitura do sobrenadante realizada por meio de espectrofotômetro. Foram realizados dois experimentos independentes em triplicata. A porcentagem de hemólise foi determinada conforme a equação 5.

#### *Ensaio de inibição da peroxidação lipídica*

A capacidade do EMF-St em inibir a peroxidação lipídica foi avaliada pela dosagem do subproduto malondialdeído (MDA) seguindo metodologia de CAMPOS *et al.* (2014). Uma suspensão de eritrócitos foi pré-incubada a 37°C por 30 minutos na presença de 250  $\mu\text{L}$  de diferentes concentrações do ácido ascórbico (AA) ou EMF-St (10-250  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Nela foram adicionados 500  $\mu\text{L}$  de AAPH (50 mM), a qual foi mantida incubada por 4 horas com agitação periódica. Após esse período, procedeu a centrifugação das amostras a 1500 rpm, e alíquotas de 500  $\mu\text{L}$  do sobrenadante foram adicionados a 1 mL de ácido tiobarbitúrico (TBA) a 10 nmol, que em seguida foram incubadas a 96 °C durante 45 minutos. A seguir, as amostras foram resfriadas e foi adicionado 4 mL de álcool n-butílico. Por fim, foi realizada a centrifugação a 3.000 rpm por 5 minutos e a absorbância mensurada em espectrofotômetro a 532 nm. Foram realizados dois experimentos independentes em triplicata. O conteúdo de MDA foi expresso como descrito na equação 6:

$$\text{MDA (nmol/mL)} = \text{Abs}_{\text{amostra}} \times (20 \times 220,32 / \text{Abs}_{\text{padrão MDA}}) \quad (6)$$

### **Análise estatística**

Os dados obtidos foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM) e submetidos à análise de variância (ANOVA) com pós-teste de *Student Newman-Keuls*. Todas as análises foram realizadas com o software *GraphPad Prism 9.0* com intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

### Composição química

As concentrações dos compostos identificados no extrato metanólico dos frutos de *S. terebinthifolius* estão apresentadas na Tabela 1.

Compostos químicos	Concentração
Ácido ascórbico (mg/g extrato)	-
$\beta$ -Caroteno (mg/g extrato)	0,05 $\pm$ 0,01
Licopeno (mg/g extrato)	0,03 $\pm$ 0,00
Compostos fenólicos (mg EAG/g extrato)	300,36 $\pm$ 15,02
Ésteres tartáricos (mg EAC/g extrato)	32,05 $\pm$ 2,43
Flavonoides (mg EQ/g extrato)	31,10 $\pm$ 2,72
Taninos condensados (mg/g extrato)	1,59 $\pm$ 0,49

(-) ausente. mg EAG/g (mg equivalentes de ácido gálico por g de amostra), mg EAC/g (mg equivalentes de ácido cafeico por g de amostra), mg EQ/g, (mg equivalentes de quercetina por g de amostra). Os resultados foram expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (EPM).

Tabela 1. Composição química do extrato metanólico dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi.

### Atividade antioxidante

A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos nos ensaios de captura do radical livre DPPH $\cdot$  e ABTS $^{+\cdot}$ .

Amostra	DPPH $\cdot$			ABTS $^{+\cdot}$		
	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	A <sub>max</sub>		IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	A <sub>max</sub>	
		%	( $\mu$ g/mL)		%	( $\mu$ g/mL)
AA	4,97 $\pm$ 0,73	94,70	25	1,96 $\pm$ 0,47	99,12	5
BHT	11,21 $\pm$ 1,16	92,71	100	5,40 $\pm$ 0,76	99,15	75
EMF-St	14,58 $\pm$ 2,16	88,60	50	9,96 $\pm$ 1,04	95,08	25

AA: ácido ascórbico, BHT: hidroxitolueno butilado. IC<sub>50</sub>: concentração inibitória média, A<sub>max</sub>: atividade máxima do extrato. Os valores foram expressos como a média  $\pm$  EPM.

Tabela 2. Atividade antioxidante do extrato metanólico dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi.

Para ambos os ensaios, a atividade antioxidante do EMF-St apresentou resultados semelhantes comparados ao antioxidante sintético BHT. Em relação ao radical livre DPPH $\cdot$ , o IC<sub>50</sub> do EMF-St foi aproximadamente 3 vezes superior ao valor do padrão ácido ascórbico. Para o radical livre ABTS $^{+\cdot}$ , o IC<sub>50</sub> do EMF-St foi aproximadamente 5 vezes superior ao valor do padrão ácido ascórbico.

## Ensaio de hemólise

A Figura 1 apresenta os resultados obtidos no ensaio de hemólise. O EMF-St não promoveu hemólise nas concentrações de 10 a 75  $\mu\text{g/mL}$ , no entanto, nas concentrações de 100 e 250  $\mu\text{g/mL}$  a hemólise foi de aproximadamente 7 e 24%, respectivamente.

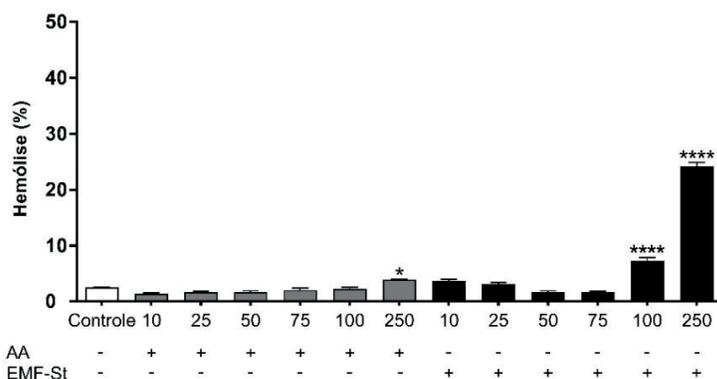


Figura 1. Percentual de hemólise em eritrócitos humanos incubados por 240 minutos com ácido ascórbico (AA) ou extrato metanólico dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi (10-250  $\mu\text{g/mL}$ ). Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. \* $P < 0,05$ , \*\*\*\* $P < 0,0001$  comparado ao Controle.

## Ensaio de hemólise oxidativa

A Figura 2 apresenta os resultados obtidos no ensaio de hemólise oxidativa. O EMF-St, na presença do agente oxidante AAPH, foi capaz de reduzir a hemólise oxidativa a partir da concentração de 25  $\mu\text{g/mL}$ . As concentrações de 75 e 100  $\mu\text{g/mL}$  apresentaram o maior percentual de redução sobre a hemólise oxidativa em 70% e 80%, respectivamente.

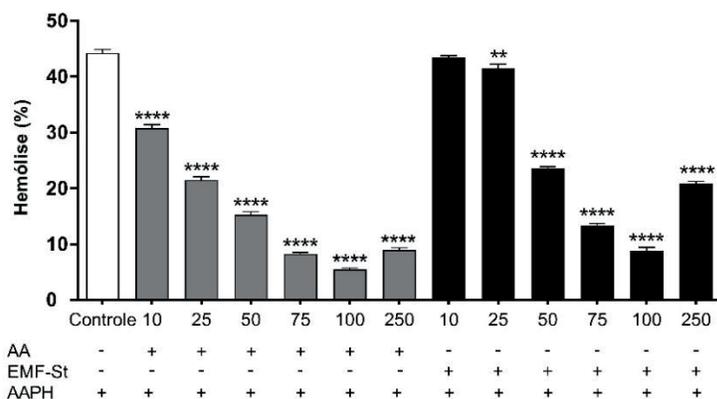


Figura 2. Percentual de hemólise oxidativa em eritrócitos humanos incubados por 240 minutos com ou sem agente oxidante AAPH (50 mM) e ácido ascórbico (AA) ou extrato metanólico dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi (10-250  $\mu\text{g/mL}$ ). Os resultados são expressos como média  $\pm$  EPM. \* $P < 0,05$ , \*\*\*\* $P < 0,0001$ , comparado ao grupo Controle AAPH.

## Ensaio de inibição da peroxidação lipídica

A Figura 3 apresenta os resultados obtidos no ensaio de inibição da peroxidação lipídica. O EMF-St foi capaz de reduzir os níveis de malondialdeído (MDA) gerados nas concentrações de 25 a 100 µg/mL. Os valores obtidos foram semelhantes aos do padrão ácido ascórbico até 100 µg/mL. A redução dos níveis de MDA gerados pelo EMF-St foi de aproximadamente 54% na concentração de 100 µg/mL.

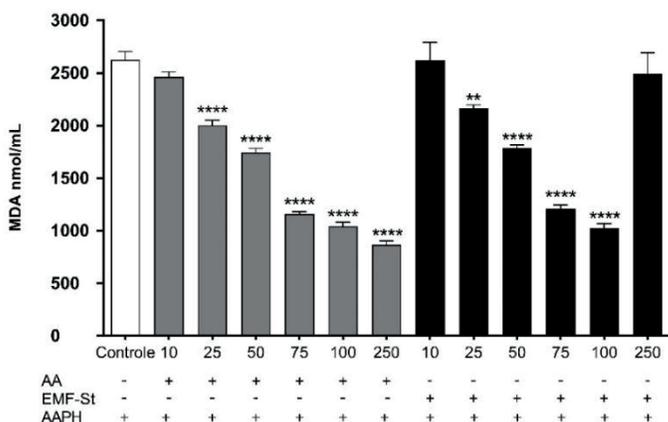


Figura 3. Ensaio de inibição da peroxidação lipídica. Percentual de malondialdeído (MDA) incubados por 240 minutos com ou sem agente oxidante AAPH (50 mM), e ácido ascórbico (AA) ou extrato metanólico dos frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi (10-250 µg/mL). Os resultados são expressos como média ± EPM. \* $P < 0,05$ , \*\*\*\* $P < 0,0001$ , comparado ao grupo Controle AAPH.

## DISCUSSÃO

Este estudo relata pela primeira vez a composição química e a atividade antioxidante do EMF-St, protegendo eritrócitos humanos de estresse oxidativo. Esta descoberta está em consonância com a prospecção de produtos naturais com potencial farmacológico, dentre os quais se destacam fitoquímicos provenientes de frutos de plantas medicinais (DE GIFFONI DE CARVALHO *et al.*, 2019), os quais já são consumidos pelos seres humanos.

As análises químicas do EMF-St revelaram principalmente a presença de compostos fenólicos. Os compostos fenólicos constituem uma das classes químicas mais importantes com potencial antioxidante, sendo que estudos de TLILI *et al.* (2018) apontaram a presença de ácido gálico e catequina em frutos de *S. terebinthifolius*. O ácido gálico destaca-se devido às suas propriedades em reduzir o estresse oxidativo atuando na eliminação de radicais, (BADHANI; SHARMA; KAKKAR, 2015), enquanto a catequina possui capacidade em induzir enzimas antioxidantes e inibir enzimas pró-oxidantes (BERNATONIENE; KOPUSTINSKIENE, 2018).

O uso de plantas medicinais é uma prática milenar da humanidade, contudo, para fins terapêuticos, não é isento de riscos, pois diversos compostos presentes nesses vegetais podem possuir princípios ativos potencialmente tóxicos (MELO *et al.*, 2021). Embora a *S. terebinthifolius* seja amplamente utilizada na medicina tradicional, é crucial a realização de estudos para avaliar a segurança do uso de produtos derivados dessa planta, compreendendo seus possíveis riscos à saúde. Portanto, a investigação da toxicidade do extrato metanólico dos frutos dessa espécie é de grande relevância, sendo essencial para garantir a segurança do seu uso, minimizando assim os potenciais efeitos adversos à saúde.

Em eritrócitos humanos, o EMF-St foi seguro em baixas concentrações, não ocasionando hemólise. No entanto, a partir da concentração de 250  $\mu\text{g/mL}$  o EMF-St promoveu hemólise, assim como o ácido ascórbico. O ácido ascórbico já foi descrito pelo seu potencial pró-oxidante em altas concentrações (KAŽMIERCZAK-BARAŃSKA *et al.*, 2020). Desta maneira, outros estudos devem ser realizados para melhor compreensão da dose segura para o uso do EMF-St, a depender de sua aplicação.

Em eritrócitos humanos induzidos ao estresse oxidativo, o EMF-St foi capaz de reduzir a hemólise oxidativa, sendo que o efeito observado pode ser atribuído à presença de compostos fenólicos, os quais possuem a capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio (POLUMBRYK *et al.*, 2013).

Em eritrócitos humanos, o EMF-St reduziu o conteúdo de malondialdeído, um subproduto da peroxidação lipídica, que apresenta como consequência a morte celular (MAS-BARGUES *et al.*, 2021). Sendo assim, os resultados de redução dos níveis de malondialdeído em eritrócitos humanos pelo extrato evidenciam a redução do processo de peroxidação lipídica, sugerindo a capacidade dos seus fitoquímicos de estabilizar o radical peroxila formados durante a decomposição do agente oxidante AAPH. Desta maneira, o EMF-St possui potencial em reduzir o estresse oxidativo que promove o surgimento e a progressão de doenças.

## CONCLUSÃO

Em suma, os resultados indicam que o extrato metanólico dos frutos de *S. terebinthifolius* possui atividade antioxidante protetora em eritrócitos humanos, provavelmente mediada pelos seus compostos fitoquímicos. Assim, este estudo contribui com outros voltados ao desenvolvimento de um produto biotecnológico com potencial farmacológico para a prevenção e/ou tratamento de doenças associadas ao estresse oxidativo.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. Z. DE. **Plantas medicinais**. 3. ed. Salvador: 2011.

BADHANI, B.; SHARMA, N.; KAKKAR, R. **Gallic acid: a versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial applications**. RSC Advances, v. 5, n. 35, p. 27540–27557, 2015.

BARROS, L. *et al.* **Total phenols, ascorbic acid, b-carotene and lycopene in Portuguese wild edible mushrooms and their antioxidant activities**. Food Chemistry, v. 103, p. 413-419, 2007.

BERNATONIENE, J.; KOPUSTINSKIENE, D. M. **The Role of Catechins in Cellular Responses to Oxidative Stress**. Molecules: A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry, v. 23, n. 4, 2018.

CAMPOS, J. F. *et al.* **Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of propolis from *Melipona orbignyi* (Hymenoptera, Apidae)**. Food and Chemical Toxicology, v. 65, p. 374–380, 2014.

CAMPOS, J. F. *et al.* **Antimicrobial, Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Cytotoxic Activities of Propolis from the Stingless Bee *Tetragonisca fiebrigi* (Jataí)**. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2015.

DE GIFFONI DE CARVALHO, J. T. *et al.* **Medicinal plants from Brazilian Cerrado: Antioxidant and anticancer potential and protection against chemotherapy toxicity**. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019.

DUTRA, R. C. *et al.* **Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives**. Pharmacological Research, v. 112, p. 4–29, 2016.

FORMAGIO, A. S. N. *et al.* **Evaluation of Antioxidant Activity, Total Flavonoids, Tannins and Phenolic Compounds in Psychotria Leaf Extracts**. Antioxidants, v. 3, n. 4, p. 745, 2014.

KAŹMIERCZAK-BARAŃSKA, J. *et al.* **Two Faces of Vitamin C—Antioxidative and Pro-Oxidative Agent**. Nutrients, v. 12, n. 5, 2020.

KUSHWAH, N. *et al.* **Oxidative Stress and Antioxidants in Age-Related Macular Degeneration**. Antioxidants, v. 12, Page 1379, v. 12, n. 7, p. 1379, 2023.

MAS-BARGUES, C. *et al.* **Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease**. Archives of biochemistry and biophysics, v. 709, 2021.

MELO, D. B. DE *et al.* **Intoxicação por plantas no Brasil: uma abordagem cienciométrica / Plant intoxication cases in Brazil: a scientometric approach**. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 4, p. 40919–40937, 2021.

PICCOLELLA, S. *et al.* **Nutraceutical polyphenols: New analytical challenges and opportunities**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 175, p. 112774, 2019.

PINELA, J. *et al.* **Influence of the drying method in the antioxidant potential and chemical composition of four shrubby flowering plants from the tribe Genisteae (Fabaceae)**. Food and Chemical Toxicology, v. 49, n. 11, p. 2983–2989, 2011.

POLUMBRYK, M. O. *et al.* **Antioxidants in food systems. Mechanism of action.** Food Technology, 2013.

RENISUS. **Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS.** Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Do Ministério da Saúde (DAF/SCTIE/MS), 2009.

SIES, H. **Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects.** Antioxidants, v. 9, n. 9, p. 852, 2020.

TELEANU, D. M. *et al.* **An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases.** International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 11, p. 5938, 2022.

TLILI, N. *et al.* **Schinus terebinthifolius vs Schinus molle: A comparative study of the effect of species and location on the phytochemical content of fruits.** Industrial Crops and Products, v. 122, p. 559–565, 2018.

# DESAFIOS FARMACOTÉCNICOS NA PRODUÇÃO DE EMULSÕES CREMOSAS À BASE DE EXTRATO SECO DE CÚRCUMA

Data de submissão: 27/03/2024

Data de aceite: 01/04/2024

### **Priscila Lino dos Santos**

Curso de Farmácia, Universidade São Francisco, USF  
Campinas, São Paulo, Brasil

### **Karla Regina Silva de Moraes**

Curso de Farmácia, Universidade São Francisco, USF  
Campinas, São Paulo, Brasil

### **Iara Lúcia Tescarollo**

Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, USF  
Grupo de Pesquisas em Meio Ambiente e Sustentabilidade (GPMAS)  
Campinas, São Paulo, Brasil  
<http://lattes.cnpq.br/7236475214443844>

**RESUMO:** Este estudo propôs o desenvolvimento farmacotécnico de quatro emulsões cremosas do tipo óleo em água com extrato seco padronizado de *Curcuma Longa* L. variando nas concentrações e tipos de bases autoemulsionantes. As amostras foram caracterizadas quanto ao aspecto, cor, odor, sensação tátil, pH, homogeneidade e espalhabilidade. A pesquisa também visou apresentar de maneira simples e didática uma revisão de conceitos farmacotécnicos sobre emulsões cremosas formuladas

com insumos vegetais, bem como dados das propriedades físico-química dos curcuminoides e que podem ser impactados em função do pH do meio, composição da fórmula e tipo de embalagem selecionada para acondicionamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Farmacotécnica. Emulsão. Creme. Cúrcuma.

**ABSTRACT:** This study proposed the pharmacotechnical development of four creamy oil-in-water emulsions, based on a standardized dry extract of *Curcuma Longa* L. varying in concentrations and types of self-emulsifying bases. The samples were characterized regarding appearance, color, odor, tactile sensation, pH, homogeneity and spreadability. The research also aimed to present in a simple and didactic way a review of pharmacotechnical concepts about creamy emulsions formulated with vegetable inputs, as well as data on the physicochemical properties of curcuminoids and which can be impacted depending on the pH of the medium, formula composition and type of packaging selected for packaging.

**KEYWORDS:** Pharmaceutics. Emulsion. Cream. Turmeric.

## INTRODUÇÃO

A farmacotécnica é uma ciência que se fundamenta na abordagem dos princípios tecnológicos subjacentes ao preparo das formas farmacêuticas, estudo dos sistemas de liberação de fármacos, compreensão das inter-relações dos princípios físicos e farmacêuticos, da biofarmácia e farmacocinética, da formulação dos produtos e especialidades farmacêuticas e da fabricação em pequena e grande escala (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A transformação de insumos farmacêuticos ativos em medicamentos tem amplo espaço na indústria farmacêutica. A formulação apropriada de um medicamento requer consideração das características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas de todos insumos farmacêuticos ativos e matérias-primas usados na elaboração do produto, assim como, a anatomia fisiológica do local de administração e absorção. Essa é a área de responsabilidade dos cientistas farmacêuticos e formuladores, especializados no campo da farmacotécnica (CARESATTO; OLIVEIRA, 2021; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; AULTON; TAYLOR, 2013).

Crems são emulsões semissólidas destinadas à aplicação tópica tanto para formulações medicamentosas como cosméticas. As emulsões correspondem a um sistema disperso constituído por duas fases líquidas imiscíveis denominadas como fase oleosa (FO) e fase aquosa (FA), que se misturam às custas de agentes emulsificantes (AE). Numa emulsão a fase dispersa é composta por pequenos glóbulos de um líquido distribuído em um veículo no qual é imiscível e, na caracterização desse sistema, a fase dispersa é interna e o meio de dispersão é o externo ou fase contínua (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; ATTWOOD, 2013; BETAGERI; PRABHU, 2013).

Emulsões contemplando uma fase interna oleosa e uma fase contínua aquosa, são classificadas como óleo em água (O/A). Por outro lado, emulsões com uma fase interna aquosa e fase contínua oleosa são chamadas de água em óleo (A/O). Assim, as emulsões de uso dermatológico geralmente são cremosas e podem ser tanto do tipo O/A ou A/O, dependendo de fatores como quantidade e características químicas de agentes emulsificantes utilizados, composição da fórmula, natureza dos ativos, conveniência para um efeito emoliente, hidratante ou suavizante de tecidos, e a condição da pele. Ainda podem apresentar um ou mais ativos dissolvidos ou dispersos no sistema (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; ECCLESTON, 2013; SWARBRICK, 2013; SAHU et al., 2016).

A seguinte distinção é importante em relação às aplicações dermatológicas, um produto tópico é projetado para fornecer o ativo para tratamento de doenças, tendo a pele como órgão alvo. Um produto transdérmico é projetado para fornecer o ativo, através da pele, por meio de absorção percutânea, a fim de alcançar a circulação geral para efeitos sistêmicos, não sendo a pele o órgão alvo (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; SAHU et al., 2016).

Nas farmácias magistrais, as emulsões cremosas configuram importantes veículos para diversas aplicações cosméticas e farmacêuticas onde podem ser incorporados ativos hidrossolúveis e/ou lipossolúveis (FERREIRA; BRANDÃO, 2018; BRASIL, 2007).

A formulação de emulsões cremosas de uso dermatológico torna-se complexa devido a necessidade de vários componentes como óleo, água, agentes emulsivos, corantes, umectantes, fragrâncias, conservantes, sequestrantes, modificadores reológicos, corretivos de pH, ativos e aditivos sensoriais. Cada ingrediente desempenha um papel nas propriedades do produto, tornando importante a compreensão de suas características intrínsecas, bem como as possíveis interações com os demais componentes da fórmula (FERREIRA; BRANDÃO, 2018; SAHU et al., 2016; RIBEIRO, 2010).

O primeiro desafio na preparação de um creme dermatológico consiste na seleção do emulsificante, o mesmo deve ser compatível com os outros ingredientes e não deve interferir na estabilidade ou eficácia do ativo. Além disso, deve ser estável, atóxico em relação ao uso pretendido e à quantidade para ser aplicada topicamente pelo paciente, por fim, não interferir nas propriedades sensoriais do produto final como odor ou cor. Sua importância se destaca na capacidade em promover a emulsificação e manter a estabilidade da emulsão cremosa durante o prazo de validade do produto (FERREIRA; BRANDÃO, 2018; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Sob o ponto de vista químico, os agentes emulsificantes podem ser classificados em aniônicos, catiônicos ou não iônicos devido à presença grupos ionizáveis hidrofílicos ligados a uma porção lipofílica da molécula. Para os agentes emulsificantes aniônicos, a porção hidrofílica é um ânion, logo tem carga negativa, sendo exemplos os sabões alcalinos, álcoois graxos sulfatados ou sulfonados. Nos catiônicos, a porção hidrofílica é um cátion, logo, tem carga positiva, como exemplo estão os sais de amônio quaternário. Para os não iônicos a porção hidrofílica não tem carga e, neste último, incluem os ésteres de sorbitano e derivados de polioxietileno. O sistema Equilíbrio Hidrófilo Lipófilo (EHL) oferece uma abordagem sistemática que permite encontrar o emulsinonante mais próximo possível do EHL da emulsão a ser preparada. Quanto mais próximo o EHL do agente emulsivo com o EHL da emulsão mais estável será o sistema (FRANZOL; REZENDE, 2015; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

As emulsões cremosas podem ser preparadas por vários métodos, dependendo da natureza dos componentes e dos equipamentos disponíveis. Em pequena escala como nos laboratórios de desenvolvimento farmacêutico ou farmácias de manipulação, as emulsões podem ser preparadas usando homogeneizadores de bancada (FERREIRA; BRANDÃO, 2018; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; RIBEIRO, 2010).

Em escala industrial, são empregados tanques de mistura que trabalham através da ação de um impulsor de alta velocidade para facilitar o processo de mistura das fases e emulsificação. Conforme desejado, o produto pode ser otimizado pela passagem através um moinho coloidal, no qual as partículas são cisalhadas sob alta velocidade, ou pela passagem através de um grande homogeneizador, no qual a emulsão é forçada sob grande pressão através de uma pequena válvula abertura (ATTWOOD, 2013; BETAGERI; PRABHU, 2013; ECCLESTON, 2013; SWARBRICK, 2013).

Seguindo os procedimentos farmacotécnicos, a maneira convencional de se preparar emulsões cremosas é através de um processo a quente, ou seja, tanto a FA como a FO devem ser aquecidas e combinadas com o uso de alta agitação, na presença de tensoativos ou agentes emulsificantes, processo este que demanda tempo, energia e equipamentos específicos. Por estas, e outras razões, o processo de preparação de emulsões cremosas a frio tem sido de grande interesse comercial na tentativa de criar sistemas com a mesma qualidade, mas com reduzido custo de processo quando comparadas a emulsões processadas a quente (SAHU et al., 2016; FRANZOL; REZENDE, 2015; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

De modo geral, uma emulsão é considerada fisicamente instável e as principais alterações que podem ocorrer são: cremagem, floculação e coalescência. A cremagem acontece quando se formam agregados das gotículas da fase interna que tentem subir para a superfície do sistema, se a sua densidade é menor do que o do meio dispersante, ou tendem a ir ou para o fundo se a densidade é maior do que a fase externa. Essa separação das fases dispersa e contínua é acelerada pelo efeito da gravidade e isso ocorre quando há uma diferença significativa de densidade entre essas fases. Na floculação ocorre a formação de agregados das gotículas em unidades maiores, uma agitação pode reverter o processo e a emulsão permanece estável por algum tempo. Na coalescência ocorre a fusão completa e irreversível entre as gotículas levando à separação de fases (FRANZOL; REZENDE, 2015). Com relação aos aspectos farmacotécnicos que envolvem a cremagem, floculação e coalescência, é necessário rever a fórmula original, a técnica de produção, a quantidade de emulsificante e polímero espessante para aumentar a estabilidade da fórmula (SAHU et al., 2016; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Outras condições podem interferir negativamente na estabilidade química das emulsões cremosas. A exposição à luz pode acelerar oxidação fotoquímica, neste caso, medidas farmacotécnicas de seleção adequada do tipo de embalagem e forma de armazenamento devem ser tomadas para minimizar o efeito fotolítico. Para sistemas emulsionados apresentando ativos suscetíveis à decomposição oxidativa em contato com o ar, podem ser incluídos antioxidantes na formulação e advertências no rótulo visando garantir que a embalagem do produto se mantenha bem fechada após cada uso (FRANZOL; REZENDE, 2015; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A eventual presença de micro-organismos afeta adversamente a estabilidade de uma emulsão cremosa. Muitos bolores, leveduras, e bactérias podem decompor o emulsionante, desestabilizando o sistema. O produto pode tornar-se desagradável comprometendo adicionalmente a eficácia terapêutica dos ativos presentes. Bolores e leveduras são mais propensos a contaminar emulsões cremosas e a combinação de metilparabeno e propilparabeno contribui na estabilidade microbiológica do produto (FRANZOL; REZENDE, 2015; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

A administração de emulsões cremosas através da pele, utilizando insumos de origem vegetal, tem sido um conceito bastante difundido devido à facilidade de uso, disponibilidade de grande área para aplicação e de natureza não invasiva, principalmente para o tratamento de manifestações tópicas. A *Curcuma Longa* Linn, é uma planta herbácea e da família *Zingiberaceae*, originada no sul da Índia, e cultivada em todo o mundo. Rica em derivados polifenólicos possui diversas propriedades farmacológicas incluindo ação anti-inflamatória, antioxidante e antibacteriana. Na pele, têm sido relatados outros efeitos como ação cicatrizante, hidratante, antiacneica, anti-inflamatória, antisséptica, na prevenção do envelhecimento cutâneo e protetor solar, o que evidencia sua potencialidade para uso em produtos dermatológicos (VAUGHN; BRANUM e SIVAMANI, 2016).

A cúrcuma possui três curcuminóides, a curcumina, componente principal sendo um dos responsáveis pela sua cor amarelo-laranja vibrante, outros componentes são a desmetoxicurcumina e a bisdemetoxicurcumina (VAUGHN; BRANUM e SIVAMANI, 2016). Muitas doenças de pele comuns estão ligadas à desregulação da resposta inflamatória. O uso da curcumina tem demonstrado ação anti-inflamatória por diferentes mecanismos, inclusive a inibição de citocinas como a TNF- $\alpha$ , interleucina-1, -2, -6, -8 e -12 e o fator de transcrição chamado fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) (VAUGHN; BRANUM e SIVAMANI, 2016).

Estudos evidenciam as limitações farmacotécnicas no uso da curcumina dada sua baixa solubilidade em água, baixa estabilidade biodisponibilidade oral. A curcumina pode ainda sofrer impacto do pH do meio, temperatura de armazenamento e tipo de veículo utilizado (KHARAT et al., 2017; ZHENG et al, 2017). Seu uso tópico é limitado pela presença do pigmento amarelo-laranja vibrante promovido pela curcumina e pode ocasionar mancha residual na pele, por este mesmo motivo, pode ser usada como corante em produtos para unhas e lábios. Pesquisas descrevem que esse efeito pode ser minimizado pela nanoencapsulação da curcumina, esta técnica pode aumentar a eficácia, proporcionando melhor penetração e retenção na pele reduzindo a coloração vibrante (RAFIEE et al., 2019; ZHENG et al, 2017). Dados apontam que os atributos funcionais da curcumina podem ser melhorados em sistemas de entrega baseados em emulsões ou nanoemulsões (ZHENG et al, 2017).

Uma das importante finalidades do desenvolvimento farmacotécnico consiste no estudo novos excipientes bem como a otimização de outros mais tradicionais. Além disso, o uso de insumos ativos de plantas medicinais e que são capazes de prevenir, atenuar ou tratar a diferentes manifestações cutâneas, vai ao encontro das expectativas atuais que valorizam a presença de derivados vegetais em produtos farmacêuticos. Ambas as tendências estão contempladas neste trabalho experimental que teve como objetivo desenvolver diferentes emulsões cremosas à base de extrato seco de *Curcuma Longa* L. e realizar a caracterização farmacotécnica dos cremes obtidos praticamente. A pesquisa também visou apresentar de maneira simples e didática uma revisão de conceitos farmacotécnicos sobre emulsões cremosas formuladas com insumos vegetais.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Desenvolvimento farmacotécnico

Foram selecionadas matérias-primas de grau farmacêutico, designadas pelo International Nomenclature Cosmetics Ingredients e nome comercial: Cetearyl Oliviate (and) Sorbitan Oliviate (Olivem® 1000); Cetyl Palmitate (and) Sorbitan Palmitate (and) Sorbitan Oliviate (Olivax® LC); Cetearyl Alcohol (and) Sodium Cetearyl Sulfate (Lanete® N); Cetearyl Alcohol (and) Cetareth 20 (Paramul® J); Cetearyl Alcohol (e) Steareth-20 (e) Steareth-10 (e) Paraffinum liquidum (e) Lanolin Alcohol (e) Petrolatum (e) Lanolin (e) Oleyl alcohol (Cera Crodabase® CR2); Decyl Oleate (cetiol® V); Propylparaben; Glycerin; Methylparaben; Citric Acid; Disodium EDTA e água. Como ativo foi empregado o extrato seco de *Cúrcuma longa* L. padronizado com 95% de curcuminóides.

O óleo essencial de *Petitgrain* (Laranja amarga; *Citrus aurantium*) foi utilizado para conferir odor agradável. Foram preparadas quatro fórmulas para comparação do efeito causado pela variação das bases autoemulsivas, com base nos dados farmacotécnicos para a produção emulsões cremosas. A Tabela 1 apresenta as matérias-primas e suas respectivas concentrações (p/p).

Ingredientes	Composição das amostras (%)				Função dos componentes
	F1	F2	F3	F4	
Extrato seco de cúrcuma	1,00	1,00	1,00	1,00	Ativo (FC)
Olivem® 1000	5,00	-	-	-	Base autoemulsiva não iônica (FO)
Olivax® LC	1,00	-	-	-	Cera vegetal espessante (FO)
Lanete® N	15,0	-	-	-	Base autoemulsiva aniônica (FO)
Paramul® J	-	15,0	-	-	Base autoemulsiva não iônica (FO)
Cera Crodabase® CR2	-	-	-	35,0	Cera autoemulsiva não iônica (FO)
Cetiol® V	-	10,0	10,0	10,0	Emoliente (FO)
Vitamina E	0,50	0,50	0,50	0,50	Antioxidante (FO)
Propilparabeno	0,08	0,08	0,08	0,08	Conservante (FO)
Glicerina	10,0	10,0	10,0	10,0	Umectante (FA)
Metilparabeno	0,10	0,10	0,10	0,10	Conservante (FA)
Ácido cítrico	0,10	0,10	0,10	0,10	Corretivo de pH (FA)
EDTA Dissódico	0,10	0,10	0,10	0,10	Agente quelante (FA)
Essência	0,10	0,10	0,10	0,10	Perfume/Odor (FC)
Água q.s.p.	100,0	100,0	100,0	100,0	Veículo (FA)

Legenda: q.s.p. quantidade suficiente para; FO fase oleosa; FA fase oleosa; FC fase complementar.

Tabela 1. Composição qualitativa e quantitativa das amostras desenvolvidas.

As amostras foram produzidas em escala de bancada, através da técnica de inversão de fases e, em seguida, avaliadas sob o ponto de vista farmacotécnico (FERREIRA; BRANDÃO, 2018). A FO e a FA foram aquecidas separadamente sob 70° a 75°C, a seguir, foram incorporadas sob agitação constante para produzir a emulsificação necessária. A FC, constituída pelo extrato seco de cúrcuma e o óleo essencial, por apresentar componentes voláteis ou sensíveis ao calor, foi incorporada sob temperatura apropriada (40°C), após dispersão dos mesmos em glicerina. Esta técnica facilitou a homogeneização no sistema emulsionado. Após o preparo, cada amostra foi acondicionada em pote plástico, boca larga, opaco, tampa rosca dourada, capacidade para 60g, e a seguir foram rotuladas.

## **Caracterização das fórmulas**

Cada fórmula foi avaliada em termos de propriedades organolépticas, aspecto, sensação, tátil, pH, homogeneidade por centrifugação, e espalhabilidade (BRASIL, 2004, BRASIL, 2008).

## **Propriedades organolépticas**

A determinação do aspecto, cor e odor das amostras foi realizada efetuando comparação entre a amostra em estudo e a de referência. Quantidade equivalente a 2,0 gramas da amostra foi transferida para vidro relógio, após prévia homogeneização, observou-se seu aspecto, cor, odor, homogeneidade, brilho, maciez, presença de bolhas de ar (BRASIL, 2004, BRASIL, 2008).

## **Sensação tátil**

O teste foi realizado aplicando-se cerca de 2,0 g do produto no dorso da mão, depois desta ter sido lavada e seca (BRASIL, 2004, BRASIL, 2008). Avaliaram-se os resultados das características sensoriais e textura de acordo com os critérios do formulador.

## **Determinação do pH**

A determinação do pH foi realizada utilizando-se potenciômetro acoplado a eletrodo de vidro sensível ao pH. Pesou-se 5,0 gramas da amostra diluindo-se em 50 mL de água destilada. Colocou-se o eletrodo previamente calibrado dentro da solução, medindo-se o pH logo em seguida. O teste foi realizado em triplicata calculando-se a média e o desvio-padrão (BRASIL, 2004, BRASIL, 2008).

## Teste de homogeneidade por centrifugação

O teste foi realizado centrifugando-se 5,0 g da amostra a 3000 rpm por 30 minutos sob temperatura ambiente, utilizando-se centrífuga. Em seguida avaliou-se visualmente a homogeneidade, o nível de afloramento, sedimentação, separação de fases ou outras alterações (BRASIL, 2004, BRASIL, 2008).

## Espalhabilidade

O teste de espalhabilidade também foi realizado empregando-se metodologia proposta por Borghetti e Knorst (2006) sendo calculado conforme Equação  $Ei = d^2 \frac{\pi}{4}$  onde  $Ei$  corresponde à espalhabilidade da amostra para o peso  $i$  em gramas por  $\text{mm}^2$ ;  $d$  é o diâmetro médio ( $\text{mm}^2$ );  $\pi$  é 3,14. Por esse método, realiza-se a leitura dos diâmetros abrangidos pela amostra em um sistema formado por uma placa molde circular de vidro com orifício central, sobre outra placa de vidro com fundo milimetrado. A adição de pesos de 250g a 1000g, promove o espalhamento do produto que pode ser medido como extensibilidade (BORGHETTI; KNORST, 2006). O fator de espalhabilidade foi calculado pela Equação  $Ef = \frac{\sum Ei}{\sum mi}$ . De acordo com a Equação 2,  $Ef$  é o fator de espalhabilidade;  $\sum Ei$  é a somatória da espalhabilidade e  $\sum mi$  é a somatória do peso acumulado.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O extrato seco de cúrcuma padronizado com 95% de curcuminóides apresenta propriedades hidrofóbicas, com baixa solubilidade em água, baixa estabilidade química, principalmente em diferentes condições de pH. Estudos evidenciaram que a curcumina é instável em soluções aquosas alcalinas ( $\text{pH} \geq 7,0$ ), e se cristaliza em soluções aquosas ácidas ( $\text{pH} < 7$ ). Estes efeitos foram atribuídos às alterações na estrutura molecular da curcumina sob diferentes condições de pH. A diminuição da cor amarela também foi observada quando a curcumina foi submetida em diferentes faixas de pH (KHARAT et al., 2017; ZHENG et al, 2017). Desta forma, há necessidade de se estabelecer parâmetros farmacotécnicos a fim controlar o pH e melhorar a dispersibilidade do extrato seco de cúrcuma na fase oleosa das emulsões cremosas buscando obter produtos de qualidade.

Para esta finalidade foi realizado um estudo onde foram testados quatro emulsionantes na produção de emulsões cremosas do tipo O/A. Os emulsionantes têm um papel importante no processo de obtenção de cremes dermatológicos, pois reduzem as tensões interfaciais, facilitando a quebra das gotas da FO durante a mistura, estabilizando o sistema e reduzindo a tendência de coalescência. Também podem contribuir na consistência, viscosidade e propriedades reológicas, requisitos importantes para produtos de uso tópico (ATTWOOD, 2013; BETAGERI; PRABHU, 2013; ECCLESTON, 2013; SWARBRICK, 2013).

Olivem® 1000, foi escolhido para a amostra F1 por ser um sistema auto-emulsionante funcional, não iônico, capaz de formar uma rede de cristais líquidos dentro da emulsão, além de proporcionar toque suave, agradável e boa espalhabilidade, também contribui na hidratação da pele. Interessante destacar que, juntamente com o Olivem® 1000, foi utilizada a cera vegetal com associação de palmitato de cetila, palmitato de sorbitano e olivato de sorbitano (Oliwax® LC) com objetivo de estabilizar a fase oleosa, promover viscosidade adequada e fornecer absorção rápida do produto quando aplicado na pele (RIBEIRO, 2009; ROWE et al., 2009).

O Lanete® N trata-se de uma base emulsificante aniônica amplamente usada em cosméticos, produtos tópicos e formulações farmacêuticas. Foi selecionado para compor a amostra F2 por produzir emulsões do tipo O/A não gordurosas, entretanto, apresenta incompatibilidades com compostos catiônicos, sais de metais polivalentes e tioglicolatos mas, é compatível com a maioria dos ativos ácidos acima pH 2,5 (ROWE et al., 2009).

O Paramul®J, empregado na fórmula F3, atua como emulsificante de caráter não iônico, doador de consistência e emoliente, oferece toque suave (ROWE et al., 2009). O Crodabase CR2 foi empregado na fórmula F4 devido apresentar propriedade emulsionante do tipo não iônico, com capacidade de formar emulsões cremosas O/A que são altamente estáveis, adicionalmente, apresenta propriedades emolientes e hidratantes, espalhamento rápido, formando película protetora sobre a pele (ROWE et al., 2009).

Para evitar possível oxidação, em todas as amostras foi usado o acetato de tocoferol como antioxidante, o EDTA dissódico como agente sequestrante e o ácido cítrico como corretivo de pH. O sistema conservante foi composto pela associação entre metilparabeno e propilparabeno, a fim de se prolongar a estabilidade da formulação. A glicerina foi adicionada como umectante e a água como fase aquosa para completar a formulação (ROWE et al., 2009). As fragrâncias são importantes nas formulações de uso tópico, em todas elas, foi utilizado o óleo essencial de laranja amarga (*Citrus aurantium – Petitgrain Oil*) que conferiu um perfume agradável com notas florais e cítricas (BASER; BUCHBAUER, 2009). A avaliação do aspecto, cor, odor, sensação tátil, pH e homogeneidade por centrifugação permitiu o reconhecimento primário das fórmulas propostas neste estudo, os resultados podem ser observados no Quadro 1. Foi possível obter quatro emulsões cremosas (O/A) com características organolépticas satisfatórias. O pH se manteve compatível com a pele e dentro da faixa de estabilidade da prevista para os curcuminoides presentes no extrato seco de cúrcuma.

Atributos avaliados	F1	F2	F3	F4
<b>Aspecto</b>	Homogêneo e com brilho	Homogêneo e com brilho	Homogêneo e com brilho	Homogêneo e opaco
<b>Cor</b>	Amarelo-laranja vibrante	Amarelo-laranja claro	Amarelo-laranja claro	Amarelo-laranja claro
<b>Odor</b>	Agradável, cítrico, levemente floral			
<b>Sensação tátil</b>	Toque suave, agradável, bom deslizamento			
<b>Textura</b>	Firme, porém, pouco consistente	Firme e consistente	Firme e consistente	Firme e bastante consistente
<b>pH</b>	5,8	5,7	6,0	5,8
<b>Centrifugação</b>	Sem separação de fases			

Quadro 1. Resultados da caracterização preliminar das emulsões cremosas formuladas com diferentes bases emulsificantes e extrato seco padronizado de cúrcuma.

A Figura 1 apresenta o aspecto geral das emulsões cremosas com base em critérios subjetivos, construindo-se uma escala de valores arbitrários. As características relacionadas ao brilho das amostras foram observadas visualmente, como resultado pôde-se notar que o brilho é uma característica intrínseca do tipo de base utilizada no estudo.

O teste de centrifugação produz estresse na amostra simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades. Estas poderão ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, cremagem, coalescência, entre outras (BRASIL, 2008). Este teste representa uma ferramenta importante na avaliação preliminar de sistemas emulsionados. De acordo com os resultados demonstrados Figura 2, foi possível constatar que as amostras se mantiveram estáveis, não sendo observada separação de fases.



F1

F2

F3

F4

Figura 1. Aspecto das emulsões cremosas preparadas com 1,0 % de extrato seco padronizado de cúrcuma.



Figura 2. Aspecto das emulsões cremosas preparadas com 1,0 % de extrato seco padronizado de cúrcuma e submetidas ao teste de homogeneidade por centrifugação.

Um parâmetro importante para emulsões cremosas se relaciona à espalhabilidade, termo expresso para denotar a extensão da área em que o produto se espalha em uma determinada superfície. Neste trabalho o teste foi usado como opção para avaliar a capacidade de expansão das formulações estudadas sobre uma superfície em função do peso. As espalhabilidades para as preparações F1, F2, F3 e F4 estão representados na Figura 3. Os dados revelam comportamentos próximos para estas formulações. Embora os resultados sejam proporcionais e estejam relacionados com a área de espalhamento conseguido pela aplicação de esforço, diferentes características podem ser atribuídas às propriedades intrínsecas do tipo de emulsão ou ainda aos componentes utilizados na elaboração dos produtos. O fator de espalhabilidade variou entre as amostras sendo 7,9 mm<sup>2</sup>/g para amostra F1; 11,3 mm<sup>2</sup>/g para F2; 13,4 mm<sup>2</sup>/g para F3 e 7,0 mm<sup>2</sup>/g para F4.

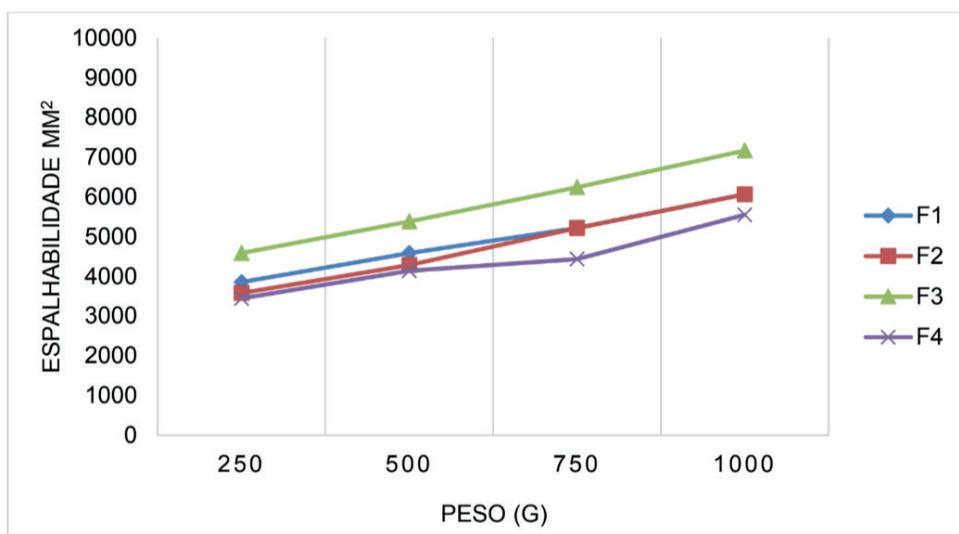


Figura 3. Resultado da espalhabilidade das amostras testadas em função do peso adicionado.

De acordo com os resultados obtidos o creme preparado com Paramul® J (F3) apresentou maior espalhabilidade, sendo a ordem decrescente representada pelo creme Lanete® N (F2), creme Olivem® 1000 (F4) e finalmente o creme Crodabase® CR2.

Devido as características físico-químicas dos curcuminoides presentes no extrato seco padronizado de cúrcuma, desafios farmacotécnicos devem ser observados no desenvolvimento de produtos contendo esse ativo, como seleção do pH de maior estabilidade, dispersão prévia do ativo, estabelecimento da temperatura ideal para incorporação em sistemas emulsionados e armazenamento, uso de antioxidantes, sistema de conservação adequado e escolha da embalagem ideal (RAFIEE et al., 2019; KHARAT et al., 2017; ZHENG et al, 2017).

## CONCLUSÃO

Emulsões cremosas representam uma forma farmacêutica de aplicação tópica com objetivo de produzir ação desejada em alvos específicos da pele. Formulações semissólidas permanecem como veículos mais apropriados para esta finalidade permitindo a liberação *in situ* de ativos na pele. Dentro das condições experimentais utilizadas neste trabalho foi possível desenvolver emulsões cremosas à base de extrato seco padronizado de *Curcuma Longa* L. e realizar a caracterização farmacotécnica dos produtos obtidos praticamente. A técnica de preparo se mostrou reprodutível e de fácil manipulação. O estudo não vislumbrou aprofundamento nas pesquisas práticas para o estabelecimento da eficácia terapêutica, ou mesmo na determinação da estabilidade acelerada das amostras desenvolvidas, entretanto, foi possível apresentar de forma sucinta uma revisão de conceitos farmacotécnicos sobre cremes para uso tópico formulados com insumos vegetais. Adicionalmente, a abordagem adotada reuniu elementos acerca da farmacotécnica de emulsões cremosas que poderá servir de inspiração para novos estudos acadêmicos.

## REFERÊNCIAS

ALLEN JR, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos-9**. Artmed Editora, 2013.

ATTWOOD, David. Disperse systems. In: AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin (Ed.). **Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines**. Elsevier Health Sciences, 2013. p.62-93.

AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin (Ed.). **Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines**. Elsevier Health Sciences, 2013.

BASER, K. Husnu Can; BUCHBAUER, Gerhard. **Handbook of essential oils: science, technology, and applications**. CRC press, 2009.

BETAGERI Guru; PRABHU Sunil. Semisolid Preparations. In: SWARBRICK, James. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Volume 6**. CRC press, 2013. p. 1548-1565.

BRASIL. Agência de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos (series temáticas), v.1, Brasília: Anvisa, 2004.

BRASIL. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos. 2ª edição. Brasília: Anvisa, 2008. 120 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Regulamento técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União (Brasília). 2007.

CARESATTO, C. T.; OLIVEIRA, F. A.A. **Farmacotécnica alopática e homeopática: do conhecimento à realização**. Editora Senac São Paulo, 2021.

ECCLESTON, Gillian M. Emulsions and creams. In: AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin (Ed.). **Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines**. Elsevier Health Sciences, 2013. p 435-464.

ECCLESTON, Gillian M. Emulsions and Microemulsions. In: SWARBRICK, James. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Volume 6**. CRC press, 2013. p. 3257-3274.

FERREIRA A.O.; BRANDÃO M. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 5ª ed., São Paulo: Pharmabooks Editora, 2018.

FRANZOL, Angélica; REZENDE, Mirabel Cerqueira. Estabilidade de emulsões: um estudo de caso envolvendo emulsionantes aniônico, catiônico e não-iônico. **Polímeros**, v. 25, p. 1-9, 2015.

KHARAT, Mahesh et al. Physical and chemical stability of curcumin in aqueous solutions and emulsions: impact of pH, temperature, and molecular environment. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 65, n. 8, p. 1525-1532, 2017.

RAFIEE, Zahra et al. Application of curcumin-loaded nanocarriers for food, drug and cosmetic purposes. **Trends in Food Science & Technology**, v. 88, p. 445-458, 2019.

RIBEIRO, Claudio de Jesus. **Cosmetologia aplicada a dermoestética**. São Paulo: Pharmabooks, 2006. 270 p.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6th edition. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.

SAHU, Tanesh et al. Skin cream as topical drug delivery system: a review. **Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences**, v. 4, n. 5, p. 149, 2016.

SWARBRICK, James. **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Volume 6**. CRC press, 2013. DOI: 10.1081/E-EPT-100200004.

VAUGHN, Alexandra R.; BRANUM, Amy; SIVAMANI, Raja K. Effects of turmeric (*Curcuma longa*) on skin health: a systematic review of the clinical evidence. **Phytotherapy Research**, v. 30, n. 8, p. 1243-1264, 2016.

ZHENG, Bingjing et al. Impact of delivery system type on curcumin stability: Comparison of curcumin degradation in aqueous solutions, emulsions, and hydrogel beads. **Food Hydrocolloids**, v. 71, p. 187-197, 2017.

# THIAZÓIS E SEUS BIOISÓSTEROS COMO AGENTES POTENCIAIS EM TRATAMENTOS ANTIBACTERIANOS: UMA REVISÃO BIBLIOMÉTRICA

*Data de aceite: 01/04/2024*

### **Claúdio Henrique Victor Porto**

Universidade Internacional da Integração  
da Lusofonia Afro-Brasileira  
Redenção  
<http://lattes.cnpq.br/9063799285810702>

### **João Pedro Pereira Gomes**

Universidade Internacional da Integração  
da Lusofonia Afro-Brasileira  
Redenção  
<http://lattes.cnpq.br/5872159699705452>

### **Antonio Miguelinho Martins De Sousa Filho**

Universidade Internacional da Integração  
da Lusofonia Afro-Brasileira  
Redenção  
<http://lattes.cnpq.br/8955033534724736>

### **Luiz Vitor de Oliveira Gomes**

Universidade Internacional da Integração  
da Lusofonia Afro-Brasileira  
Redenção  
<http://lattes.cnpq.br/9268181409553436>

### **Caio Victor Silva Soares**

Universidade Internacional da Integração  
da Lusofonia Afro-Brasileira Redenção  
<http://lattes.cnpq.br/0677231654174915>

### **Ana Karoline Ribeiro Novais**

Universidade Internacional da Integração  
da Lusofonia Afro-Brasileira  
Redenção  
<http://lattes.cnpq.br/0275457308233241>

### **David Ilitch Da Silva**

Universidade Internacional da Integração  
da Lusofonia Afro-Brasileira  
Redenção  
<http://lattes.cnpq.br/5838816555958556>

### **Cidla De Sousa Marinho**

Universidade Internacional da Integração  
da Lusofonia Afro-Brasileira  
Redenção  
<http://lattes.cnpq.br/8076360731165560>

### **Jamerson Ferreira De Oliveira**

Universidade Internacional da Integração  
da Lusofonia Afro-Brasileira  
Redenção  
<http://lattes.cnpq.br/6454172015787494>

**RESUMO:** A proposta deste estudo consiste em realizar uma busca dos principais focos de publicação relacionados à avaliação da atividade antibacteriana presente nos tiazóis e seus derivados. Essa pesquisa aborda através de um levantamento bibliométrico a função antibacteriana de tiazóis e derivados, considerando artigos publicados até 2023 na Web of Science. Primeiramente, foram encontrados 1302 artigos com as palavras-chave “antibacterial” e “thiazole”. Após aplicar critérios de inclusão e exclusão, com

base na Metodologia Prisma, 286 artigos foram selecionados para identificar tendências e avaliar o cenário atual dessa pesquisa. Assim, o VOSViewer® foi empregado para criar mapas e gráficos de interação, facilitando a visualização dos dados. Nesse sentido, foi possível observar que entre os países que se destacaram na produção científica nos últimos 75 anos, a Índia lidera com 90 contribuições, seguida por Egito e China, ambos com 46, Arábia Saudita com 23 e Estados Unidos com 22. Vale ressaltar que quatro das cinco principais instituições mantenedoras são egípcias, indicando a forte presença e engajamento desse país nas pesquisas relacionadas. Além disso, Vytautas Mickevičius surge como um autor proeminente, totalizando 8 produções relacionadas à temática, enquanto a revista “European Journal of Medicinal Chemistry” se destaca com impressionantes 14 contribuições.

**PALAVRAS-CHAVE:** Tiazóis; Antibacteriana; Análise bibliométrica.

## INTRODUÇÃO

Antes da descoberta dos antibióticos, patologias como pneumonia, tuberculose e meningite bacteriana eram as maiores causadoras de óbitos, isso devido à rápida evolução da doença e o aparecimento de sintomas secundários que agravavam ainda mais o quadro dos indivíduos infectados. Entretanto, em meados do século XIX, o aparecimento dos antibióticos revolucionou a forma com que se realizava o tratamento dessas patologias, gerando um grande impacto na saúde pública, uma vez que tornou extremamente mais eficaz o combate às infecções bacterianas (GARCIA, COMARELLA, 2021).

Dessa forma, a classe dos antibióticos atua interagindo com microrganismos por meio de atividade bacteriostática e/ou bactericida, fazendo com que os danos sofridos ao hospedeiro sejam cessados. Entretanto, o uso excessivo e/ou inadequado desses medicamentos tem gerado resistência bacteriana, fazendo com que se torne cada vez mais difícil tratar de infecções com a farmacoterapia usual. Ainda assim, a forma como esse grupo de medicamentos é utilizada em ambientes hospitalares, ambulatoriais e domiciliares, tem corroborado para que esse problema continue existindo e que se torne uma questão de saúde pública, afetando diretamente a qualidade de vida alcançada ao longo dos anos (DA COSTA, JUNIOR, 2017).

Nesse sentido, a química medicinal busca por meio de rotas sintéticas ou por obtenção natural, desenvolver fármacos que possam contornar a problemática da resistência bacteriana à antibióticos, levando em consideração as bases fundamentais para o entendimento de propriedades como potência, afinidade e seletividade das moléculas candidatas a medicamentos. Ainda assim, utilizando-se de técnicas da química farmacêutica, torna-se viável explorar uma vasta gama de compostos para identificar, selecionar e aprimorar moléculas que possuam uma interação específica e forte com o alvo molecular desejado (GUIDO, ANDRICOPULO, OLIVIA, 2010).

Diante disso, estruturas que contêm o núcleo tiazol, heterocíclico de cinco membros, mostram-se ativas contra diversas patologias, como infecções fúngicas, doenças inflamatórias e infecções bacterianas. Nesse caso, estudos relacionados ao núcleo tiazol

e seus derivados, com o intuito de promover alterações moleculares em sua estrutura, têm se tornado cada vez mais frequentes. Outrossim, o melhoramento da ação dos fármacos já existentes e o desenvolvimento de antibióticos eficazes, mostra-se como uma necessidade frente à resistência aumentada dos microrganismos (NASCIMENTO, 2020).

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo realizar um apanhado geral do quantitativo de trabalhos relacionados à atividade antibacteriana de moléculas contendo o núcleo tiazol.

## **METODOLOGIA**

### **Fonte de Dados**

Neste estudo, analisa-se, através de um estudo bibliométrico, a atividade antibacteriana de tiazóis e seus derivados, considerando publicações até 2023 na Web of Science. Inicialmente, identificaram-se 1302 artigos utilizando as palavras-chave “*antibacterial*” e “*thiazole*”. Após a aplicação de critérios de seleção e exclusão, com base na Metodologia Prisma, 296 artigos foram escolhidos para detectar padrões e avaliar o estado atual dessa área de pesquisa.

Para coletar os dados, foi utilizada a plataforma Web of Science (WoS) (<https://www-webofscience.ez373.periodicos.capes.gov.br>), selecionada devido ao seu reconhecimento como uma das principais bases de dados de pesquisa científica em várias áreas do conhecimento (VIEIRA; WAINER, 2013; NEUBERT; RODRIGUES, FACHIN, 2016). A busca foi realizada em 1 de março de 2024, abrangendo desde o primeiro artigo publicado em 1951 até os mais recentes de 2024, com o intuito de reunir resultados pertinentes.

Como critério de inclusão, foram considerados todos os trabalhos em inglês, enquanto foram excluídos aqueles que não continham informações completas na plataforma, estavam disponíveis apenas em conferências ou ainda estavam em formato de *preprint*.

### **Análise de Dados**

A produção dos gráficos bibliométricos foi realizada utilizando o software gratuito VOSViewer (versão 1.6.19), uma ferramenta que auxilia na visualização e construção de mapas bibliométricos. Os dados obtidos na Web of Science e compilados no VOSViewer permitiram a construção de mapas de revistas, países, instituições, autores e palavras-chave com base em dados de correlação. Além disso, o Microsoft Excel (Microsoft Office 365®) foi utilizado para a análise de dados e construção de gráficos, proporcionando uma visão abrangente e detalhada do panorama da pesquisa sobre a função antibacteriana de tiazóis e derivados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 140 periódicos diferentes que dispõem as publicações selecionadas, totalizando uma média de 2,11 artigos por periódico e 4,05 artigos por ano. Observando esses números, percebe-se um interesse científico na área de potencial antibacteriano de tiazóis. Em compensação, há também uma grande dispersão das publicações, sendo prioritariamente em revistas com baixo fator de impacto.

Além disso, segundo Lacerda, Enssline Ensslin (2012), outros fatores que determinam a análise são: “os artigos selecionados, suas referências, autores, número de citações e periódicos mais relevantes” (p. 61). Nesse sentido, na tabela 1 observa-se as 10 revistas científicas com maior número de publicações e os artigos mais citados acerca da temática estudada.

REVISTAS/PERIÓDICOS					ARTIGOS				
N	Título do Periódico	TPs	%	FI	NC	Ano	1° Autor	Título	Revista
1	European Journal of Medicinal Chemistry	14	4,7	6.7	557	1999	Pandeya	Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide	European Journal of Pharmaceutical Sciences
2	Synthetic Communications	12	4,0	2.1	246	2010	Omar	Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs	Bioorganic & Medicinal Chemistry
3	Phosphorus Sulfur And Silicon And The Related Elements	11	3,7	1.48	224	2000	Gadad	Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives	Bioorganic & Medicinal Chemistry
4	Indian Journal of Chemistry Section B Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry	9	3,0	0.46	220	2004	Chohan	Isatin-derived antibacterial and antifungal compounds and their transition metal complexes	Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry
5	Medicinal Chemistry Research	8	2,7	2.6	215	2013	Peng	Recent Developments in Azole Compounds as Antibacterial and Antifungal Agents	Current Topics In Medicinal Chemistry
6	Journal of Medicinal Chemistry	7	2,4	7.3	204	2016	Ito	Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against Pseudomonas aeruginosa	Antimicrobial Agents And Chemotherapy
7	Journal of Molecular Structure	7	2,4	3.4	175	2012	Zoumpoulakis	Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies	Bioorganic & Medicinal Chemistry
8	Archiv der Pharmazie	6	2,0	5.1	167	2006	Cukurovali	Synthesis, antibacterial and antifungal activity of some new thiazolylhydrazone derivatives containing 3-substituted cyclobutane ring	European Journal Of Medicinal Chemistry
9	Asian Journal of Chemistry	6	2,0	1.68	145	2009	Kaspady	Synthesis, Antibacterial Activity of 2,4-Disubstituted Oxazoles and Thiazoles as Bioisosteres	Letters In Drug Design & Discovery
10	Bioorganic Medicinal Chemistry Letters	6	2,0	3.5	103	2012	Lu	Synthesis and evaluation of anti-tubercular and antibacterial activities of new 4-(2,6-dichlorobenzyloxy)phenyl thiazole, oxazole and imidazole derivatives. Part 2	European Journal Of Medicinal Chemistry

TPs = Total de Publicações; % = Proporção; FI = Fator de Impacto em 2023; NC = Número de citações do artigo.

Tabela 1 – Ranking das 12 revistas e artigos mais citados a respeito do potencial antibacteriano de tiazóis e seus derivados entre os anos de 1951 e março de 2024.

Compreender a relevância do número de países em uma análise bibliométrica está intrinsecamente ligado à importância do tema em determinadas regiões, funcionando como um indicador potencial para prever o crescimento na produção acadêmica nesses locais (RIBEIRO, 2018). Nesse sentido, pode-se observar que as pesquisas se apresentam com um alto desenvolvimento em países muito populosos, como Índia, Egito, China, Arábia Saudita e Estados Unidos.

Fazendo uma análise quantitativa das publicações desses 10 periódicos, observa-se que eles concentram 86 dos 296 artigos analisados, o que corresponde a aproximadamente 29,05% do total de artigos. A revista *European Journal of Medicinal Chemistry* é a que tem o maior número de trabalhos publicados acerca do assunto, totalizando 14 publicações, correspondente a pouco mais de 4,73% do total de publicações analisadas e chegando a 1197 citações. Observando os valores obtidos, pode-se confirmar a tese da alta dispersão dos artigos, mas que devido o periódico com mais publicações ter um número considerável de citações, demonstram que a revista tem um fator de impacto relevante.

A revista *Journal of Medicinal Chemistry* se apresenta como sexta no total de publicações, mas possui o fator de impacto mais representativo do ranking. Uma característica interessante é o fato que, dentre o top 10, os fatores de impacto das revistas descem exponencialmente, com exceção das duas já citadas e a oitava, a *Archiv der Pharmazie*, demonstrando uma característica que reforça a dificuldade de se produzir artigos em revistas de maior impacto, mesmo que os resultados se apresentem como promissores.

A Figura 1 apresenta um mapa de rede de links colaborativos entre os grupos científicos analisados.

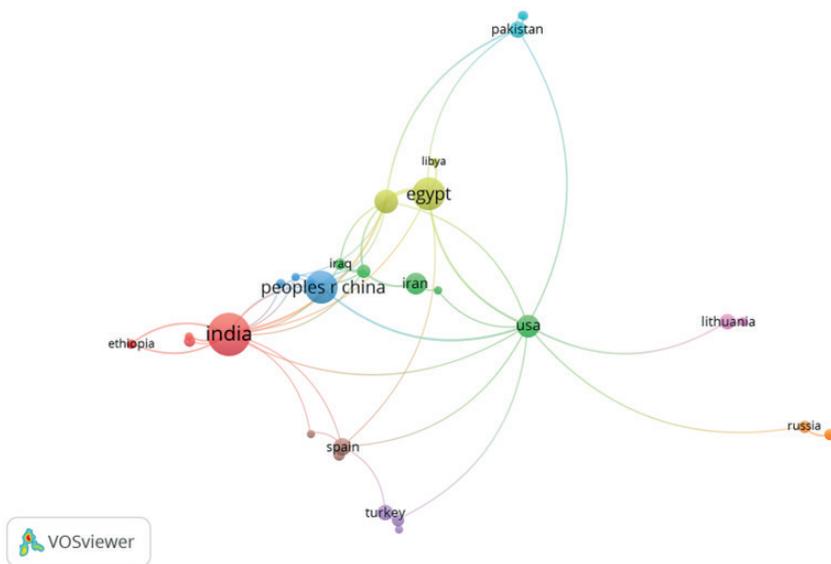


Figura 1 – Rede de colaboração nacional nos artigos acerca do potencial antibacteriano de tiazóis entre 1951 e março de 2024 no WoS.

Fonte: Autores (2024).

A análise mostra que há 461 instituições afiliando 1285 autores de 49 países na produção dos 296 trabalhos publicados. Embora haja um número considerável de instituições interessadas na área, 349 instituições (cerca de 75,7% do total de instituições) possuem apenas uma publicação na área, o que caracteriza uma alta dispersão institucional, de forma que apenas 22 instituições têm 5 ou mais trabalhos publicados, destacando em especial a Banco de Conhecimento Egípcio, sendo a instituição com maior número de artigos publicados na temática (N = 48) seguido pela Universidade de Mansoura (N = 13).

Os 10 países mais produtivos abrigam 26,05% do total de autores dos 49 países. A Índia conta com 93 autores, concentra 7,24% do total, seguido diretamente pelo Egito com 3,73% dos trabalhos publicados. Um dado relevante é acerca do *H-Index* ou Índice H, que representa a avaliação qualitativa de pesquisadores e que analisa o impacto do pesquisador individualmente (Thomaz et al., 2011). Neste trabalho, o fator de impacto dos pesquisadores indianos supera por uma margem de pelo menos 7 pontos os demais pesquisadores, quando comparados ao fator nacional, estando muito mais ligado à quantidade de autores do que ao impacto dos trabalhos desses autores individualmente. Para compreender como essas instituições interagem entre si, produziu-se um mapa de rede de colaboração entre as instituições, conforme se observa na Figura 2.

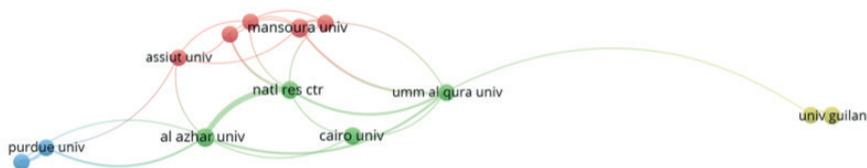


Figura 2 – Mapa de colaboração entre as instituições.

Fonte: Autores (2024).

Ademais, considerando que há uma densidade média de aproximadamente 4 autores por artigo e 2,79 autores por instituição, esses dados reforçam uma alta dispersão de pesquisadores. Ao selecionar apenas autores com no mínimo 5 publicações, chegou-se ao resultado de somente 8 autores. Dentre eles, destaca-se Vytautas Mickevicius, com o maior número de publicações na área (8 documentos e 55 citações nos artigos sobre tiazóis e sua atividade antibacteriana). Para entender melhor como os autores articulam entre si, a Figura 3 sintetiza um mapa de colaboração entre autores.

Analisando a Figura 1 e 2, os Estados Unidos é o país mais colaborativo na área, seguido pela China, Índia e Egito, no qual percebemos uma maior quantidade de conexões ativas, em que se criam grupos de inferência para colaboração mútua. Ainda assim, esse mapa permite analisar que, mesmo com um número reduzido de pesquisas desenvolvidas pelos Estados Unidos, há uma interação significativa com os principais países produtores dos conhecimentos de interesse dessa pesquisa, demonstrando o potencial do que é produzido a troco da quantidade de países com maior número de publicações.

Para compreender como as instituições na figura 2 se relacionam, utilizou-se das citações dos trabalhos a fim de observar suas interações. Nessa circunstância 13 instituições (4,39% do número total de instituições), foram levantadas como as mais citadas. Observa-se ainda que, as instituições com maior número de publicações apresentam poucas interações, e isso se dá provavelmente pelo fato de que suas publicações são realizadas majoritariamente em revistas com baixo fator de impacto. Desse modo, destaca-se a Universidade Umm Al-Qura da Arábia Saudita em décimo quinto lugar (N=5) e o Centro nacional de Pesquisa do Egito em quinto (N= 9) possuem colaborações mais abrangentes, mesmo com menos publicações que instituições com mais pesquisas desenvolvidas.

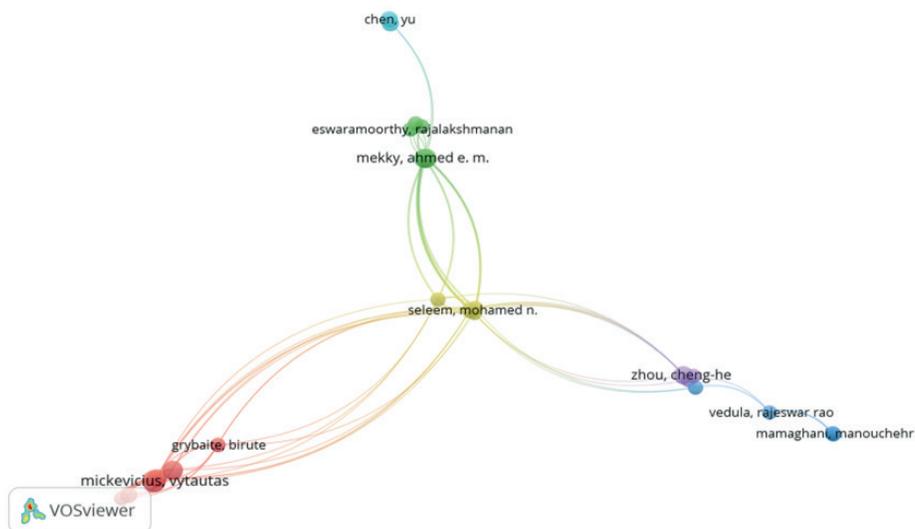


Figura 3 – Mapa colaborativo entre autores

Fonte: Autores (2024).

Por fim, analisando a figura 3, observa-se que o autor que possui a maior quantidade de artigos não é o mesmo que interliga a maior rede de conexões, sendo este Mohamed Seleem. Observando a tendência de outras pesquisas na área, esperava-se a formação de pequenos grupos entre os pesquisadores de um mesmo país, todavia, a tendência mostrada foi diferente, em que os principais autores interagem entre si e criam um sistema que envolve todos os demais.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante disso, pode-se apontar uma abrangente variedade de trabalhos relacionando os derivados tiazóis e sua atividade antibacteriana, entretanto, verifica-se também uma grande dispersão das publicações, sendo prioritariamente em revistas com baixo fator de impacto. Outrossim, aponta-se ainda a prevalência de países Asiáticos como a Índia, China e Arábia Saudita, liderando na contribuição de trabalhos na área, contando ainda com o Egito que detém de quatro a cinco instituições mantenedoras dos estudos, e os Estados Unidos, com importante contribuição nas investigações. Entre os pesquisadores ver-se uma notoriedade do cientista Vytautas Mickevicius, e da revista: *European Journal of Medicinal Chemistry*. Em suma, os dados apontam o grande potencial das pesquisas voltadas para o desenvolvimento de protótipos a fármacos derivados de tiazóis, com estudos em diferentes partes do mundo, por distintos pesquisadores, demonstrando a importância desta área de pesquisa para o desenvolvimento de moléculas inovadoras.

## REFERÊNCIAS

DA COSTA, Anderson Luiz Pena; JUNIOR, Antônio Carlos Souza Silva. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

GARCIA, Josefa Vanicleide Alves dos Santos; COMARELLA, Larissa. O USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E AS RESISTÊNCIAS BACTERIANAS. **Caderno Saúde e Desenvolvimento**, v. 10, n. 18, 2021.

GUIDO, R. V. C; ANDRICOPULO, A. D; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos avançados**, v. 24, p. 81-98, 2010.

LACERDA, Rogério Tadeu de Oliveira; ENSSLIN, Leonardo; ENSSLIN, Sandra Rolim. Uma análise bibliométrica da literatura sobre estratégia e avaliação de desempenho. **Gestão & Produção**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 59-78, 2012.

NASCIMENTO, Pedro Henrique do Bonfim. **NOVOS DERIVADOS DE TIOSSEMICARBAZONAS E TIAZÓIS: SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**. Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020.

NEUBERT, Patrícia da Silva; RODRIGUES, Rosângela Schwarz; FACHIN, Gleisy Regina Bories. Uso de ferramentas Web 2.0 pelos periódicos ibero-americanos indexados no Web of Science e Scopus. **Transinformação**, v. 28, n. 2, p. 127–141, ago. 2016.

RIBEIRO, Henrique César Melo. Bibliometria: quinze anos de análise da produção acadêmica em periódicos brasileiros. **Biblios: Journal of Librarianship and Information Science**, n. 69, p. 1–20, 18 jan. 2018.

THOMAZ, Petronio Generoso; ASSAD, Renato Samy; MOREIRA, Luiz Felipe P. Uso do Fator de impacto e do índice H para avaliar pesquisadores e publicações. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 2, p. 90–93, fev. 2011.

VIEIRA, Paula Vanessa Medeiros; WAINER, Jacques. Correlações entre a contagem de citações de pesquisadores brasileiros, usando o Web of Science, Scopus e Scholar. **Perspectivas em Ciência da Informação**, v. 18, n. 3, p. 45–60, set. 2013.

# FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA

*Data de aceite: 01/04/2024*

### **Lara Twerdochlib Navarro**

Faculdades Pequeno Príncipe – Curitiba  
– Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/9433699830646372>

### **Adriana Lacerda Twerdochlib**

Faculdades Pequeno Príncipe – Curitiba  
- Paraná  
<http://lattes.cnpq.br/6664707893783013>

**RESUMO:** As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de óbito no mundo, representando 31,3% do total de mortes no globo. Seguindo o mesmo padrão, no Brasil as DCVs também são a principal causa de óbito e a prevalência na população adulta está estimada em 8 a 9%. Um dos principais fatores de risco para o surgimento das DCVs são as dislipidemias que são disfunções metabólicas que elevam a concentração de triglicérides e colesterol no sangue e podem desencadear o desenvolvimento de placas ateroscleróticas. Diversos tratamentos são indicados no intuito de melhorar o perfil lipídico do paciente, dentre eles destacam-se o uso de fármacos. Visando, principalmente, a diminuição do colesterol total sérico, as estatinas,

inibidores da HMG-CoA-redutase, são os fármacos de primeira linha de tratamento. Em combinação às estatinas, o ezetimiba, inibidor da absorção de colesterol, também vem sendo utilizado. Além destes fármacos, outros vem apresentando bons resultados como os sequestradores de ácidos biliares, os inibidores da PCSK-9 e o ácido bempedóico que determinam um aumento dos receptores de LDL nos hepatócitos. O estudo constante de novos fármacos com ação hipocolesterolemiantes torna-se de extrema necessidade, assim como a sua comunicação no meio médico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipercolesterolemia, fármacos hipocolesterolemiantes, doenças cardiovasculares.

**ABSTRACT:** Cardiovascular diseases (CVD) are the main causes of death in the world, representing 31,3% of total deaths worldwide. Following the same pattern, in Brazil CVDs are also the main cause of death and the prevalence in the adult population is estimated at 8 to 9%. One of the risk factors for the emergence of CVDs is dyslipidemia, which is a metabolic disorder that increases the concentration of triglycerides and cholesterol in the blood and can trigger the development of atherosclerotic plaques.

Several treatments are indicated with the aim of improving the patient's lipid profile, among which the use of drugs stands out. Aiming mainly to reduce total serum cholesterol, statins, HMG-CoA-reductase inhibitors, are the first-line treatment drugs. In combination with statins, ezetimiba, a cholesterol absorption inhibitor, has also been used. In addition to these drugs, others have shown good results, such as biles acid sequestrants, PCSK-9 inhibitors and bempedoic acid, which cause an increase in LDL receptors in hepatocytes. The constant study of new drugs with hypocholesterolemic action is extremely necessary, as is their communication in the medical world.

**KEYWORDS:** Hypercholesterolemia, hypocholesterolemic drugs, cardiovascular diseases.

## INTRODUÇÃO

Embora haja progressos no tratamento das doenças cardiovasculares, o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral representam um importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, apresentando altas taxas de incidência e mortalidade (SANTOS et al., 2018; MORAES et al., 2023). Um dos principais fatores de risco para estes tipos de doença são as dislipidemias que propiciam a formação das placas ateroscleróticas (CATAPANO et al., 2016). As dislipidemias são caracterizadas por distúrbios no metabolismo dos lipídeos, sendo caracterizada pelo o aumento do colesterol total, das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), dos triglicerídeos, e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), podendo desenvolver-se de acordo com a exposição a fatores genéticos e/ou ambientais (OLIVEIRA et al., 2017). De acordo com os níveis de lipoproteínas, as dislipidemias podem ser classificadas como hipolipidemias (baixos níveis plasmáticos de lipoproteínas) ou hiperlipidemias (altos níveis plasmáticos de lipoproteínas). Dentre as hiperlipidemias destaca-se a hipercolesterolemia que é o aumento sérico da lipoproteína de baixa densidade - LDL (*Low Density of Lipoprotein*) - em valores acima de 160 mg/dL. A hipercolesterolemia é um dos principais fatores de risco desencadeante de DCVs, acidente vascular cerebral (AVC), trombozes e arritmias, associado a outros fatores como sedentarismo, tabagismo e obesidade (FALUDI et al., 2017). A base no tratamento da hipercolesterolemia de forma não farmacológica é fundamentada em um estilo de vida saudável, um peso adequado e a prática de exercícios físicos. Mas, quando os valores séricos de LDL se mantêm muito altos, se faz necessária a intervenção farmacológica (NADRUZ JÚNIOR, 2009). As estatinas são recomendadas como a primeira escolha no tratamento farmacológico para controlar os níveis de LDL, de acordo com as diretrizes clínicas atuais. Além delas, a ezetimiba e os sequestradores de ácidos biliares também são destacados no tratamento. Novas drogas estão em teste, incluindo os inibidores da proteína PCSK9 e o ácido bempedóico (FALUDI et al., 2017; GIUGLIANO e SABATINE, 2016).

## METODOLOGIA

Para a realização da revisão, foram selecionados artigos na base de dados SCIELO e PUBMED. Na pesquisa foram utilizados os seguintes termos do Medical Subject Headings (MeSH) como descritores: “*hipercolesterolemia (ou hypercholesterolemia)*”, *“fármacos hipocolesterolemiantes (ou hypocholesterolemic drugs)*, *doenças cardiovasculares (ou cardiovascular diseases)*, acrescidos dos booleanos “e (and)” e “ou (or)”, respectivamente. Os critérios para inclusão envolveram artigos que apresentassem discussão abrangente de pelo menos dois pontos: hipercolesterolemia e fármacos hipocolesteroleminates. Os fatores de exclusão foram: artigos que relataram apenas estudos de doenças cardiovasculares e artigos que não apresentavam profundidade significativa para o estudo.

## DISLIPIDEMIAS

As dislipidemias são definidas como doenças metabólicas das lipoproteínas, sendo caracterizada pelo o aumento do colesterol total, das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), dos triglicerídeos, e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), podendo desenvolver-se de acordo com a exposição a fatores genéticos e/ou ambientais (OLIVEIRA et al., 2017). De acordo com os níveis de lipoproteínas, as dislipidemias podem ser classificadas como hipolipidemias (baixos níveis plasmáticos de lipoproteínas) ou hiperlipidemias (altos níveis plasmáticos de lipoproteínas). As dislipidemias também podem ser classificadas de acordo com a sua origem, ou seja, primárias (o distúrbio lipídico é de causa genética) e as secundárias (o distúrbio lipídico é decorrente de estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas, ou de medicamentos). As dislipidemias podem ser classificadas de acordo com a fração lipídica alterada em: a) Hipercolesterolemia isolada: aumento isolado do LDL-c ( $\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$ ); b) Hipertrigliceridemia isolada: aumento isolado dos triglicérides ( $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$  ou  $\geq 175 \text{ mg/dL}$ , se a amostra for obtida sem jejum); c) Hiperlipidemia mista: aumento do LDL-c ( $\text{LDL-c} \geq 160 \text{ mg/dL}$ ) e dos TG ( $\text{TG} \geq 150 \text{ mg/dL}$  ou  $\geq 175 \text{ mg/dL}$ , se a amostra for obtida sem jejum). Se  $\text{TG} \geq 400 \text{ mg/dL}$ , o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c  $\geq 190 \text{ mg/dL}$ ; d) HDL-c baixo: redução do HDL-c (homens  $< 40 \text{ mg/dL}$  e mulheres  $< 50 \text{ mg/dL}$ ) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG. (FALUDI et al., 2017; IZAR et al., 2021).

## HIPERCOLESTEROLEMIA

Dentre as hiperlipidemias destaca-se a hipercolesterolemia como um dos principais fatores de risco desencadeante de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC), trombozes e arritmias, associado a outros fatores como sedentarismo, tabagismo e obesidade (IZAR et al., 2021). Existem causas genéticas adquiridas para

a hipercolesterolemia. O distúrbio genético clássico é a hipercolesterolemia familiar que ocorre devido a mutações no gene do receptor de LDL resultando em LDL-c maior que 190 mg / dl em heterozigotos e maior que 450 mg / dl em homozigotos (MYTILINAIOU et al., 2018). A base no tratamento da hipercolesterolemia de forma não farmacológica se fundamenta em um estilo de vida saudável, um peso adequado e a prática de exercícios físicos. Mas, quando os valores séricos de LDL se mantêm muito altos, se faz necessária a intervenção farmacológica (NADRUZ JUNIOR, 2009). Para o tratamento farmacológico de controle dos níveis de LDL, as diretrizes clínicas atuais recomendam as estatinas como primeira opção, além destas também se destacam no tratamento a ezetimiba e os sequestradores de ácidos biliares (FALUDI et al., 2017). Além destes, novas drogas vêm sendo testadas, como os inibidores da proteína PCSK9 (GIUGLIANO e SABATINE, 2016) e o ácido bempedóico (ZHAO et al., 2020).

## **FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA HIPERCOLESTEROLEMIA**

O avanço significativo no tratamento de doenças cardiovasculares e aterosclerose foi alcançado, principalmente, com a terapia farmacológica para diminuir os níveis de colesterol sérico. A farmacoterapêutica para quadros de hipercolesterolemia se baseia em diversas classes de fármacos que diferem tanto na natureza química como no mecanismo de ação (FIEGENBAUM e HUTZ, 2005; CEDRAZ e LAVORATO, 2020).

### **I. Estatinas**

Descoberta em 1976 pelo bioquímico Akira Endo, as estatinas são recomendadas por todas as diretrizes como drogas de primeira linha no tratamento de hipercolesterolemia. Elas atuam inibindo a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A-redutase (HMG-CoA redutase). A enzima HMG-CoA redutase desempenha um papel crucial na transformação da HMG-CoA em ácido mevalônico, que é um precursor do colesterol. Além de estar envolvida na via de síntese do colesterol, a HMG-CoA-redutase também age regulando a expressão hepática do receptor de LDL no fígado (CORSINI et al., 1999; ZHAO et al., 2020). As estatinas baixam os níveis séricos de LDLc de 20 a 55%, de triglicerídeos de 7 a 28% e aumentam os de HDL de 2 a 10%. Estas reduções se refletem nas reduções observadas em eventos cardiovasculares e nos acidentes vasculares cerebrais. As estatinas são classificadas em de tipo I (sinvastatina, mevastatina), que remetem àquelas obtidas de fontes naturais ou por semissintética, ou em estatinas de tipo II (rosuvastatina, fluvastatina) que apresentam origem sintética. Atualmente, as estatinas disponíveis no mercado são: a atorvastatina (Lipitor®), a fluvastatina (Lescol®), a lovastatina (Mevacor®, Altacor®), a pitavastatina (Livazo®), a pravastatina (Pravacol®) arosuvastatina (Crestor®) e a sinvastatina (Zocor®) (BEDI et al., 2016). Existem consideráveis diferenças entre as estatinas, no que tange às propriedades farmacocinéticas, bem como ao coeficiente

de hidrofiliçidade, via hepática de metabolização (especialmente, do citocromo P450 e isoenzimas), meia-vida plasmática e eficácia na redução lipídica (BRUCKERT, 2003; JAIN et al., 2007). Exemplificando estas diferenças, a rosuvastatina e a atorvastatina foram identificadas em algumas pesquisas como as estatinas mais potentes na redução do colesterol LDL, enquanto outras evidências sugerem que a pravastatina pode ter um perfil de segurança mais favorável em relação às miopatias. As decisões sobre qual estatina prescrever devem ser baseadas nas necessidades individuais do paciente, levando em consideração fatores como tolerabilidade, eficácia e risco cardiovascular (BITTENCOURT e GENEROSO, 2019)

Embora geralmente bem tolerada pela maioria dos pacientes, o uso de estatina pode estar associado à ocorrência de efeitos adversos, especialmente hepáticos e musculares. Entre os sintomas hepáticos, observa-se níveis elevados de transaminases. Já as lesões musculares resultantes do uso de estatinas podem variar em gravidade, desde mialgia até rabdomiólise, e afetam cerca de 5 a 10% dos pacientes. Os sintomas musculares podem incluir dores, câimbras, rigidez muscular e diminuição da força em idosos. (BROWN, 2008; JOY e HEGELE, 2009).

No geral, devido à sua eficácia e relativa segurança, as estatinas tornaram-se amplamente prescritas globalmente e são atualmente um dos medicamentos mais vendidos em todo o mundo. Entretanto, embora as estatinas sejam amplamente utilizadas, estudos indicam que a adesão ao tratamento é baixa, resultando frequentemente na não consecução das metas terapêuticas (WONG et al., 2009). Há três razões distintas que podem impactar a adesão dos pacientes ao tratamento com estatinas: i) fatores relacionados aos pacientes, como condição socioeconômica, comorbidades e efeitos colaterais; ii) fatores médicos, como a conformidade do profissional com as diretrizes recomendadas e interações com os pacientes; e iii) fatores do sistema de saúde, abordando questões de custo do medicamento e acesso ao tratamento (MAUSKOP e BORDEN, 2011). No Brasil, este medicamento é fornecido gratuitamente pelo sistema público de saúde, o que sugere que o fator relacionado ao sistema de saúde pode não ser significativo na adesão dos pacientes ao tratamento (BONFIM et al., 2013).

## **II. Inibidor da Niemann-Pick C1-tipo 1: Ezetimiba**

Em 1994, Burnett (BURNETT et al., 1994) conseguiu obter um composto, a azetidinona, que era capaz de inibir a absorção de colesterol nos enterócitos. Entretanto, em 1997 Heek (VAN HEEK et al., 1997), utilizando modelos animais, descobriu que na realidade um dos metabólitos da azetidinona é quem possuía o poder inibitório desta absorção, originando-se o fármaco Ezetimiba.

A ezetimiba é comercializada nos Estados Unidos desde 2002 e no Brasil desde 2003. Pertence a uma classe de compostos hipolipemiantes que inibem a proteína Nieman

Pick C1-tipo 1, impedindo a absorção intestinal de colesterol e de fitosteróis relacionados. A Niemann-Pick C1-tipo 1 (NPC1L1) é uma proteína expressa principalmente no intestino delgado, mais especificamente nas membranas dos enterócitos da borda em escova, mas também encontrada no fígado. A ezetimiba, descoberta em 1990 e aprovada pelo FDA em 2002, inibe a absorção do colesterol intestinal por bloqueio seletivo da proteína NPC1L1 na borda em escova para captar micelas do lúmen intestinal para os enterócitos. A inibição da absorção do colesterol diretamente na borda em escova intestinal reduz a quantidade de colesterol enviada para as células hepáticas e, conseqüentemente, reduz o estoque do lipídio no fígado. Neste aspecto, com o aumento da demanda, mais colesterol é recrutado da corrente sanguínea, fazendo diminuir tanto seus níveis biliar quanto sérico (KOSOGLOU et al., 2005; GE et al., 2008).

A ezetimiba tem indicação aprovada pela ANVISA para o tratamento tanto de hipercolesterolemia primária como familiar em dose única de 10 mg. Podendo ser usada como monoterapia para pacientes que apresentaram efeitos adversos às estatinas. A sua administração pode ocorrer a qualquer hora do dia, com ou sem alimentação, não interferindo na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Entretanto, a utilização combinada da ezetimiba com outros medicamentos redutores de lipídios parece apresentar melhorias substanciais no perfil lipídico em comparação com o uso isolado de um único medicamento. Os resultados indicam que a combinação da ezetimiba com doses menores de estatina pode alcançar a mesma redução do LDL observada com doses mais altas de estatina utilizadas sozinhas. Além disso, essa associação resulta em reduções mais significativas nos níveis de colesterol total e triglicerídeos, juntamente com aumentos notáveis no HDL (ARAÚJO et al., 2005). Raros efeitos colaterais têm sido apontados e estão em geral relacionados com o trânsito intestinal. Por precaução, recomenda-se que ela não seja utilizada em casos de dislipidemia com doença hepática aguda (FALUDI et al., 2017).

### **III. Sequestradores de ácidos biliares**

Micelas formadas por ácidos biliares são estruturas responsáveis por auxiliar a digestão e absorção de colesterol ao auxiliar sua solubilização no intestino, contribuindo com as lipases para sua digestão e para sua aproximação à borda em escova para que possam ser absorvidos (FIORUCCI et al., 2009). Partindo deste contexto, foram desenvolvidos fármacos que agem na redução dos níveis de ácidos biliares no lúmen intestinal com intuito de também diminuir a absorção lipídica. Os sequestradores de ácidos biliares ou resinas, são grandes polímeros aniônicos, que devido ao seu tamanho não são absorvidos no trato intestinal. Com a redução do aporte hepático de ácidos biliares, sua formação é estimulada a partir de colesterol livre. A concentração de colesterol livre no hepatócito cai e receptores de membrana que captam lipoproteínas ricas em colesterol são sintetizados,

visando restituí-la. Com a captação hepática dessas lipoproteínas, via receptor de LDL, a colesterolemia se reduz (NOVAZZI et al., 1998).

Disponíveis mundialmente, existem três tipos de resinas: a colestiramina, o colestipol e o colesevelam. Entretanto, no Brasil só está disponível a colestiramina. A adição de colestiramina ao tratamento com estatinas pode ser recomendada quando a meta de LDL-c não é obtida apesar do uso de estatinas potentes em doses efetivas. A redução do LDL-c é dose-dependente e pode variar de 5% a 30% nas doses de 4 a 24 g ao dia (CEDRAZ e LAVORATO, 2020)

Os principais efeitos colaterais destas resinas relacionam-se ao aparelho digestivo, por interferir na motilidade intestinal: obstipação (particularmente em idosos), plenitude gástrica, náuseas e meteorismo, além de exacerbação de hemorróidas preexistentes. (FALUDI et al., 2017).

#### **IV. Inibidores da PCSK9**

O gene PCSK9 é responsável pela expressão da proteína de mesmo nome, a PCSK9. Esta proteína é uma convertase produzida principalmente no hepatócito e, quando expressa, é responsável pela regulação da degradação do receptor de LDL localizado na membrana celular, dessa forma ele influencia diretamente nos níveis plasmáticos de LDL-c. Sendo assim, medicamentos que atuam diminuindo a expressão dessa enzima aumentam o número de receptor de LDL e auxiliam na queda de níveis séricos de colesterol (FERREIRA et al., 2017)

Várias possibilidades para a inibição da PCSK9 já foram estudadas, entre elas destaca-se o bloqueio da ligação da PCSK9 ao receptor de LDL por meio de sua inibição utilizando anticorpos monoclonais (mAb). Os primeiros mAb conhecidos como alirocumabe e evolocumabe foram aprovados no ano de 2015 e chegaram ao mercado como medicamentos injetáveis. Embora tenham se mostrado eficientes, por serem injetáveis (devido à sua natureza peptídica), dificultam a administração e ao alto custo da produção e, em decorrência destes fatores, pode levar a falhas na adesão dos pacientes (CHAUDHARY et al., 2017).

#### **V. Ácido bempedóico**

A enzima ATP citrato liase (ACLY) é uma enzima citossólica com estrutura homotetramérica e é codificada pelo gene pelo gene ACLY localizado no cromossomo 17q21.2. A ACLY é responsável pela conversão do citrato, produzido na mitocôndria, em acetil-CoA, desempenhando um papel fundamental em várias vias biossintéticas, incluindo a lipogênese e a colesterogênese. Ela é altamente expressa no fígado e no tecido adiposo branco, mas tem uma expressão mais baixa no cérebro, coração, músculos e intestino delgado (ZAIDI et al., 2012).

Estudos recentes mostram que variantes para ACLY, estão associadas a um decréscimo de LDL-c e de doenças cardiovasculares. A partir destes achados, ACLY passou a ser considerado um alvo terapêutico (ZHAO et al., 2020). O ácido bempedóico (BA) é um inibidor da ACLY com ação específica no fígado, e é um forte candidato a ter seu uso transformado em clínico. O BA é uma pró-droga que é convertida em sua forma ativa (bempedoil-CoA) pela enzima acetilCoA sintetase-1 (ACSVL-1), expressa principalmente no fígado e nos rins. Sua fórmula molecular e nome químico são  $C_{19}H_{36}O_5$  e ácido 8-hidroxi-2,2,14,14-tetrametilpentadecanodioico, respectivamente (PINKOSKY et al., 2016). O metabólito ativo derivado do ácido bempedóico, bempedoil-CoA, oferece uma alternativa terapêutica adicional para pacientes com altos níveis de LDL-c, mesmo para aqueles que já estão recebendo a dose máxima tolerada de estatinas em conjunto com ezetimiba objetivando a redução de LDL-c. Entretanto, são necessários mais resultados que comprovem a sua eficácia e também a sua utilização como monoterapia ou associado com outros fármacos redutores de colesterol (GIRARDI e COUTO, 2023).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em razão da alta prevalência das doenças ateroscleróticas e o significativo impacto da hipercolesterolemia em seu desenvolvimento, é crucial que a terapia para redução do colesterol seja continuamente analisada e divulgada entre os profissionais de saúde em suas abordagens químicas e clínicas. Diversos tratamentos são indicados no intuito de melhorar o perfil lipídico do paciente, dentre eles destacam-se o uso de fármacos, prática diária de exercícios físicos e mudança no padrão alimentar. Quando as mudanças no estilo de vida não são por si só eficazes para alcançar os níveis de colesterol recomendados pelas diretrizes, é necessário utilizar terapia farmacológica com medicamentos antilipidêmicos. Nesse contexto, é de extrema necessidade que os fármacos hipocolesterolemiantes sejam rotineiramente analisados e seus mecanismo de ação, os benefícios e efeitos colaterais sejam comunicados meio médico. Isso visa melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento e prevenir possíveis reações adversas, contribuindo para aprimorar a qualidade de vida da população.

## REFERÊNCIAS

ARAÚJO, R. G.; CASELLA, A.; CHAGAS, A. C. P. Ezetimiba – farmacocinética e terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, p. 20-24, 2005.

BEDI, O., DHAWAN, V., SHARMA, P. L., KUMAR, P. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. **Arch Pharmacol.**, v. 389, p. 695-712, 2016.

BITTENCOURT, M.; GENEROSO, G. New 2018 ACC/AHA Guidelines on Cholesterol Management: Key Changes and Implications. **International Journal of Cardiovascular Sciences.**, v. 32, n. 6, p. 635-638, 2019.

- BONFIM, M. R.; OLIVEIRA, A. S. B.; AMARAL, S. L.; MONTEIRO, H. L. Caracterização do tratamento medicamentoso com estatinas em unidade básica de saúde. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, v. 46, n.1, p.47-55, 2013.
- BROWN, W. V. Safety of statins. **Curr. Opin. Lipidol.**, v. 19, p. 558- 562. 2008.
- BRUCKERT, E. New lipid-modifying therapies. **Expert Opin. Investig. Drugs.**, v.12, p.325-335, 2003.
- BURNETT, D.A. CAPLEN, M.A.; DAVIS, H. R. 2-Azetidinones as Inhibitors of Cholesterol Absorption. **J. Med. Chem.**, v. 37, p.1733-1736, 1994.
- CATAPANO, A. L.; GRAHAM, I.; BACKER, G.; WIKLUND, O.; CHAPMAN, M.J.; DREXEL, H. ESC/ EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). **Eur. Heart J.**, v. 37, n. 39, p. 2999-3058, 2016.
- CEDRAZ, I. S.; LAVORATO, S. N. Drugs used in the treatment of hypercholesterolemia: a historical and medicinal chemistry focused analysis. **Braz. J. Hea. Rev.**, v. 3, n. 4, p. 8983-9004, 2020.
- CHAUDHARY, R.; GARG, J.; SHAH, N.; SUMNER, A. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. **World J. Cardiol.**, v. 9, n. 2, p. 76-91, 2017.
- CORSINI, A.; BELLOSTA, S.; BAETTA, R. New insight into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. **Pharmacol. Ther.**, v. 8, p. 413-428, 1999.
- FALUDI, A.A.; IZAR M.C.O.; SARAIVA, J.F.K.; CHACRA, A.P.M.; BIANCO, H.T.; AFIUNE NETO, A. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.109(Supl.1), p.1-76, 2017.
- FERREIRA, M. H.; RIBEIRO, R. M. P.; FUNES, A. B.; FAUSTINO, B. M. O.; SEGATO, F. C.; MATTOS, L. L. C.; CARVALHO, T. C. S. Atividade terapêutica do anticorpo monoclonal evolocumab contra proteínas PCSK9 na modulação do colesterol LDL: Revisão Sistemática. **Rev. Aten. Saúde**, v. 15, n. 52, p. 72-77, 2017.
- FIGENBAUM, M.; HUTAZ, M. Farmacogenética dos fármacos hipolipemiantes. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 4, p. 543-553, 2006.
- FIORUCCI, S.; MENCARELLI, A.; PALLADINO, G.; SIPRIANI, S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 30, n. 11, p. 570-580, 2009.
- GE, L.; WANG, J.; QI, W.; MIAO, H.; CAO, J.; QU, Y.; LI, B.; SONG, B. The Cholesterol Absorption Inhibitor Ezetimibe Acts by Blocking the Sterol-Induced Internalization of NPC1L1. **Cell Metab.**, v. 7, n. 6, p. 508-519, 2008.
- GIRARDI, J. M.; COUTO, A. A. Role of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance.. **Archives of Health**, Curitiba, v.4, n.1, p.108-119, 2023.
- GIUGLIANO, R. P.; SABATINE, M. S. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? **J. Am. Coll. Cardiol.**, v.6, n. 24, p. 2638-2651, 2016.
- IZAR, M. C. O.; GIRALDEZ, V. Z. R.; BERTOLAMI, A.; SANTOS-FILHO, D.; LOTTENBERG, A. M.; ASSAD, M. H. V. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar – 2021. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 117, n. 4, p. 782-844, 2021.

JAIN, K. S.; KATHIRAVEN, M.K.; SOMANI, R.S.; SHISHOO, C.J. The biology and chemistry of hyperlipidemia. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 15, n. 14, p.4674-4699, 2007.

JOY, T. R.; HEGELE, R. A. Narrative review: statin-related myopathy. **Ann. Intern. Med.**, v. 150, p. 858-868, 2009.

KOSOGLUO, T.; STATKEVICH, P.; JOHNSON-LEVONAS, A. O.; PAOLINI, J. F.; BERGMAN, A. J.; ALTON, K. B. Ezetimiba: A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 44, n.5, p.467-494, 2005.

MAUSKOP, A.; BORDEN, W. B. Predictors of statin adherence. **Curr. Cardiol. Rep.**, v. 13, p. 553-558, 2011.

MORAES, M. A.; JESUS, P.A.P.; MUNIZ, L.S.; COSTA, G. A.; PEREIRA, L. V.; NASCIMENTO, L. M. et al. Ischemic stroke mortality and time for hospital arrival: analysis of the first 90 days. **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 57, p. 1-9, 2023.

MYTILINAIOU, M.; KYROU, I.; KHAN, M.; GRAMMATOPOULOS, D. K.; RANDEVA, H. S. Hipercolesterolemia familiar: novos horizontes para diagnóstico e gestão eficaz. **Front Pharmacol.**, v. 9, p. 707, 2018.

NADRUZ JUNIOR, W. Diagnóstico e tratamento dos fatores de risco. **ComCiência**, Campinas, n. 109, 2009.

NOVAZZI, J. P.; PINTO, L. A.; AURIEMO, C.; MARTINEZ, T. L. R. Terapia Combinada de Colestiramina e Inibidores da HMG-CoA Redutase na Prevenção Secundária da Doença Coronária. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 70, n.3, p.155-158, 1998.

OLIVEIRA, L. B.; CARVALHO, I. B.; ESCÓRCIO-DOURADO, C. S. M.; DOURADO, J. C. L.; NASCIMENTO, M. O. Prevalência de dislipidemias e fatores de riscos associados. **J. Health Biol. Sci.**, v. 5, n.4, p. 320-325, 2017.

PINKOSKY, S. L.; NEWTON, R.S.; DAY, E. A.; FORD, R. J.; LHOTAK, S.; AUSTIN, R. C. et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. **Nat. Commun.** v. 7, p. 1-13, 2016.

SANTOS, J.; MEIRA, K. C.; CAMACHO, A. R.; SALVADOR, P. T. C. O.; GUIMARÃES, R. M.; PIERIN, A. M.; SIMÕES, T. C.; FREIRE, F. H. M. A. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio no Brasil e suas regiões geográficas: análise do efeito da idade-período-coorte. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, n. 5, p. 1621-1634, 2018.

VAN HECK, M.; FRANCE, C. F.; COMPTON, D. S. *In vivo* metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 283, p. 157-163, 1997.

WONG, M. C. S.; JIANG, J. Y.; GRIFFITHS, S. M. Adherence to lipid-lowering agents among patients in clinical practice. **Int. J. Clin. Pract.**, v.65, p. 741-748, 2011.

ZAIDI, N.; SWINNEN, J. V.; SMANS, K. ATP-citrate lyase: A key player in cancer metabolism. **Cancer Res.**, v. 72, p. 3709–3714, 2012.

ZHAO, X.; MA, X.; LUO, X.; SHI, Z.; DENG, Z. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacology and Toxicology**, v. 21, n.86, p.1-10, 2020.

# PRINCIPAIS INTERAÇÕES COM ANTIBIÓTICOS

*Data de submissão: 27/03/2024*

*Data de aceite: 01/04/2024*

### **Jessica Julia de Mendonca de Moura**

Universidade Paulista UNIP  
Novo Horizonte-SP  
<http://lattes.cnpq.br/2461347762136310>

### **Helen Mariana Baldan Cimatti**

Universidade Paulista UNIP  
Araraquara-SP  
<http://lattes.cnpq.br/6943066177591497>

**RESUMO:** O trabalho tem como objetivo expor as principais interações ocasionadas com o uso concomitante de antibióticos e outros medicamentos alopáticos, nutrientes e álcool, evidenciando os efeitos adversos, os danos prejudiciais à saúde do paciente, a eficácia do tratamento, e no caso dos hospitais, a alta incidência de internações por um tempo excedido desnecessário, além do desconforto, o aparecimento de patologias simultâneas e descontrole das que já preexistiam. De forma simplificada, os tópicos apresentam casos mais comuns, exemplificando as classes antimicrobianas, suas interações medicamentosas (IMs) e os mecanismos que são suscetíveis para a ocorrência mútua de ação entre duas ou mais substâncias. Visando melhorar a qualidade do atendimento à

saúde do indivíduo, de forma consciente e responsável, desempenhando papel de orientar e monitorar o paciente como um todo, o que garante seu bem-estar. A pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica de caráter descritivo e natureza qualitativa, reunindo artigos acadêmicos de alguns autores que compartilham de resultados semelhantes. Classes como Penicilinas, Celafosporinas, Quinolonas, Macrolídeos dentre outras, de uso mais comum comercial e hospitalar, são também os mais sujeitos a interagir com outras substâncias na terapêutica. Portanto, a preocupação durante a consulta médica até a dispensação e adesão, é o ponto que minimiza os possíveis riscos que o paciente pode evitar desde que siga e seja corretamente orientado.

**PALAVRAS-CHAVE:** Interações medicamentosas, antibióticos.

**ABSTRACT:** The aim of this work is to expose the main interactions caused by the concomitant use of antibiotics and other allopathic medicines, nutrients and alcohol. It highlights the adverse effects, both beneficial and harmful (for the most part), and the detrimental effects on the patient's health, the effectiveness of the treatment,

and in the case of hospitals, the high incidence of hospitalizations for an unnecessarily long time. In addition to the discomfort, the appearance of simultaneous pathologies, and the lack of control of pre-existing ones. In a simplified way, the topics present the most common cases, exemplifying the antimicrobial classes, their Drug Interactions (DIs) and the mechanisms that are susceptible to the mutual occurrence of action between two or more substances. The aim is to improve the quality of health care provided to individuals, in a conscious and responsible manner, playing a role in guiding and monitoring the patient, which guarantees their well-being. The research was carried out through a descriptive and qualitative literature review, gathering academic articles by authors who share similar results. Classes such as Penicillins, Cellosporins, Quinolones, Macrolides, among others, which are most used commercially and in hospitals, are also the most likely to interact with other substances in therapy. Therefore, concern during the medical consultation through to dispensing and adherence is the point that minimizes the possible risks that the patient can avoid if they follow and are correctly oriented.

**KEYWORDS:** Drug interactions, antibiotics.

## INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas são respostas farmacológicas, onde os efeitos de um ou mais fármacos são alterados pela administração simultânea de fármacos ou até mesmo através da administração concorrente com alimentos, suplementos e outras substâncias (HANSTEN; HORN, 1996; ZANINI; OGA, 1994; OGA; BASILE; CARVALHO, 2002; FONSECA, 2008; NEVES; COLET, 2015; LEITE et al., 2017; ARAÚJO et al., 2020; LEITE et al., 2020). As respostas decorrentes da interação podem gerar potencialização do efeito terapêutico, redução da eficácia, aparecimento de reações adversas medicamentosas (RAM) com distintos graus ou ainda, não causar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento (OGA; BASILE; CARVALHO, 1994; OGA; BASILE; CARVALHO, 2002; NEVES; COLET, 2015; LEITE et al., 2017; ARAÚJO et al., 2020; LEITE et al., 2020). Portanto, a interação entre medicamentos pode ser útil (benéfica) ou causar respostas desagradáveis não previstas no regime terapêutico (adversa), ou ainda apresentar pequeno significado clínico. A identificação dessas interações é dificultada pelo fato de existir grande variabilidade entre os pacientes (idade, biotipo), difícil detecção e até tardia além do grau de complicações dependentes das doses (NEVES; COLET, 2015; LEITE et al., 2017; ARAÚJO et al., 2020; LEITE et al., 2020).

As interações podem ser classificadas em farmacocinéticas, referentes ao movimento do fármaco dentro do organismo, relacionando (a) alterações de velocidade de distribuição, biotransformação, potencial de absorção e excreção; (b) farmacodinâmicas, que sugerem a mudança ocorrida nos sítios de ligação dos medicamentos, diminuição da ação devido à competição dos receptores e seus ligantes; (c) de efeito, quando a administração de mais que um fármaco acontece ao mesmo tempo podendo produzir reações de sinergia (associação) ou antagonismo (uma interfere no efeito da outra); (d) interações físico-químicas, que ocorrem antes de o paciente entrar em contato com as

substâncias, causadas pela temperatura, agitação, pH, inativando ou aumentando o efeito terapêutico (OLIVEIRA, 2009; NEVES; COLET, 2015; LEITE et al., 2017; ARAÚJO et al., 2020; LEITE et al., 2020).

É importante ressaltar as interações que ocorrem entre fármacos e alimentos e até mesmo com o álcool, pois, por serem muitas vezes habituais na dieta do indivíduo, passam despercebidas e subjugadas, podendo gerar grandes problemas. As interações podem interferir na biotransformação de nutrientes, na maioria dos casos, a administração do medicamento junto à refeição traz alguns benefícios, como redução dos danos estomacais pós-desintegração, favorecer uma melhor absorção dependendo das propriedades físico-químicas do fármaco, ou manter as concentrações plasmáticas do fármaco estáveis, o qual poderia ser destruído pelo pH do meio. Porém, em determinados casos, a presença do alimento no trato gastrointestinal pode levar ao atraso do esvaziamento gástrico, favorecer uma absorção tóxica elevada, alteração de solubilidade do composto, assim como formação de precipitados e quelatos. O consumo simultâneo com o álcool desencadeia apenas efeitos maléficos, por interferir no processo de biotransformação de substâncias, atuação em receptores neurológicos que alteram as características sensitivas e motoras, além de causar hepatotoxicidade, muitas vezes letal (LOMBARDO; ESERIAN, 2014).

Um dos casos de maior alarme no quesito interação medicamentosa é a interação com antibióticos. Por ser uma das classes mais utilizadas nos tratamentos, cerca de 12% das prescrições nos ambulatorios, impedem a proliferação de bactérias ou levam à morte. É uma classe abrangente e eficaz, estudada desde o início dos avanços medicinais por combater microrganismos resistentes patológicos. O risco da associação entre antibióticos é alto devido ao grande potencial de ação e espectro que a maioria possui. Sendo assim, a dose e a via de administração são de suma importância na escolha da associação medicamentosa para obtenção de um melhor efeito terapêutico. Há ocorrência de muitos casos de prescrições que apresentam interações medicamentosas na mesma receita, com posologias inapropriadas. A escolha de antibióticos que maximizem os efeitos desejados e minimizem os efeitos colaterais deve ser analisada de acordo com o perfil do paciente a partir de exames e observação de respostas aos medicamentos associados. Assim o risco de interação diminui. (HOEFLER, 2005; FONSECA, 2008).

Algumas consequências dessas interações são o alto risco de nefrotoxicidade, retardamento da excreção do antibiótico, arritmia vascular, hipo ou hiperglicemia dentre outros. Gerando desconforto e ocasionando doenças coexistentes. Conseqüentemente um tempo de internação nos hospitais mais longo que o previsto, os gastos aumentam e novos medicamentos também. O profissional farmacêutico atuando clinicamente, pode estudar esses medicamentos e suas associações, sendo capacitado para orientar o paciente e a equipe médica para prover melhorias no tratamento do indivíduo, ajudando também em casos futuros semelhantes (NEVES; COLET, 2015).

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Analisar a ação das principais interações com antibióticos em pacientes no sentido de minimizar os efeitos colaterais.

### Objetivos específicos

Identificar medicamentos e alimentos com potencial de interação. Verificar a incidência de casos em hospitais. Comparar o aumento de efeitos colaterais quando há patologias simultâneas.

## METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica, ou revisão de literatura, buscando mostrar o problema e as medidas preventivas a partir de referências publicadas. Contudo, o método é o conjunto de atividades que permitem alcançar o objetivo proposto, determinando possíveis erros e auxiliando na elaboração do projeto (GIL, 2002; LAKATOS; MARCONI, 2003).

Baseia-se em caráter descritivo, e de natureza qualitativa, desenvolvida por meio de artigos acessados nas bases de dados da SCIELO e portal CAPES e diversas pesquisas bibliográficas para esta revisão.

Utilizaram-se como critérios para a seleção de artigos que continham as palavras-chaves: *interação medicamentosa*, *medicamentos alopáticos*, *automedicação*, foram usadas isoladamente e em combinação na pesquisa, tendo como critério de inclusão: Estar publicado em português, disponível online na íntegra e gratuitamente, e ser publicado no recorte temporal compreendido entre 1994 a 2020.

Os procedimentos para realização desse trabalho obedeceram às seguintes etapas: levantamento bibliográfico, busca de matérias sobre o assunto, leitura analítica, seleção, resumo e arquivamento das informações pertinentes, seguidas de interpretação de todas as informações coletadas. A partir da análise de uma lista de referências e artigos de revisão, foram selecionadas as mencionadas e mais características sobre o assunto proposto.

Os estudos abordaram assuntos sobre as possíveis interações entre medicamentos alopáticos. O trabalho foi realizado de acordo com as normas da ABNT e especificação do Curso de Farmácia da Universidade Paulista – UNIP.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos estudos relacionados, analisamos diversas opiniões que se complementam em um consentimento final que visa o bem-estar do paciente.

### Interações fármaco-nutriente e fármaco-álcool:

Segundo Farina e Polleto (2010) a classe antimicrobiana tem maior enfoque nas interações com alimentos, interferindo diretamente na absorção de nutrientes dependendo do horário de administração, o que determina a eficácia ou não do medicamento e se a nutrição do paciente será afetada por ele.

Algumas das principais classes de antibióticos desse estudo são:

- Penicilinas (exceto amoxicilina) tem ação diminuída com interação alimentar;
- Cefalosporinas tem efeito retardado, porém não altera efetividade;
- Tetraciclinas tem ação reduzida com alguns minerais que proporcionam formação de quelatos insolúveis;

Os autores Moura e Reyes (2002) concluem que a administração via oral é a mais utilizada devido a praticidade. Porém, o paciente deve estar ciente das possíveis consequências, como interações entre fármacos e alimentos, que no caso irão utilizar do mesmo metabolismo de primeira passagem para a biodisponibilidade. Lembrando que o estado nutricional deve estar em equilíbrio para obter sucesso no tratamento (para melhor desempenho farmacocinético e dinâmico), já que o uso de antibióticos geralmente é mais agressivo ao organismo. Além da falta de orientação ou adesão correta em casa, nos hospitais os índices são alarmantes, pois os horários entre as administrações de medicamentos e refeições servidas dificilmente passam por uma supervisão. Enquanto alguns fármacos são dependentes dessa interação para agir da melhor forma, outros deveriam ter no mínimo um intervalo de uma hora para obter um bom desempenho. Alguns exemplos são citados como:

- Rifampicina: necessita de um intervalo de 2h antes ou 3h após as refeições para não retardar o esvaziamento gástrico e diminuir absorção assim como a ampicilina, que necessita de um intervalo de 1h antes ou 2h após.
- Ciprofloxacina e tetraciclina: precisam de um intervalo de 2h antes ou 3h depois, caso contrário diminuem a absorção por complexação de cátions divalentes em alimentos como leite, iogurte e outros ricos em Fe, Mg, Ca.
- Isoniazida: necessita ser administrada com estômago vazio para evitar aumento de pH gástrico e diminuição de solubilidade e absorção.

Além dos alimentos, as interações com álcool e os danos causados por este, também mostram altos índices. Em alguns casos pode acarretar na diminuição ou na falha do efeito terapêutico (Quadro 1). Em contrapartida, também pode agravar a situação do paciente, sendo classificada em 5 escalas de gravidade, onde 1 é a mais perigosa com conseqüente decréscimo.

<b>Reação adversas mais comuns resultantes das interações medicamentos-álcool</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração do metabolismo dos fármacos;</li> <li>• Aumento dos níveis de álcool no sangue;</li> <li>• Exacerbação de efeitos adversos;</li> <li>• Hemorragia e inflamação gastrointestinais;</li> <li>• Hepatotoxicidade;</li> <li>• Reações tipo dissulfiram;</li> <li>• Redução da efetividade e segurança do medicamento;</li> <li>• Sedação.</li> </ul>

Quadro 1. Efeitos colaterais em decorrência das interações medicamento-álcool.

Fonte: Lança (2014).

O artigo de Lança (2014) relata detalhadamente algumas dessas interações. Cerca de 24% de aumento em efeitos adversos provém dessas reações. Um antibiótico muito utilizado principalmente em ambulatorios, sujeito a esses riscos é o metronidazol, classificado como interação de gravidade três (moderada- potencialmente grave), responsável por efeitos indesejados como náuseas, cólicas, cefaleias e rubor. A eritromicina tem seu efeito comprometido por retardar o esvaziamento gástrico (via oral), e aumentar os níveis alcoólicos no sangue pela administração endovenosa (Quadro 2).

<b>Álcool / Fármaco</b>	<b>Principal Mecanismo da Interação</b>	<b>Gravidade</b>	<b>Gestão</b>	<b>Fontes de informação</b>
Metronidazol	Interação Farmacocinética	<i>Classe 3</i> Contra-indicada	Minimizar consumo álcool; Monitorizar	<i>Stockley's Micromedex Hansten&amp;Horn</i>
<b>Álcool / Fármaco</b>	<b>Principal Mecanismo da Interação</b>	<b>Gravidade</b>	<b>Gestão</b>	<b>Fontes de informação</b>
Eritromicina	Interação Farmacocinética	<i>Classe 3</i>	Minimizar consumo álcool;	<i>Stockley's Hansten&amp;Horn</i>

Quadro 2. Classificação da gravidade das interações com álcool.

Fonte: Lança (2014).

## Interações entre antibióticos e outros fármacos:

A classe antimicrobiana é extremamente ampla e complexa, importante para as considerações em interações medicamentosas, já que está presente na maioria das prescrições, principalmente hospitalares, por estabelecer o controle microbiano no organismo e evitar infecções de leves a perigosas. Mediante aos conceitos de Zanini; Oga e Carvalho (2002) sobre as associações desta classe, encontram-se os principais antibióticos mais comumente utilizados, e seus riscos e benefícios (OGA; BASILE; CARVALHO, 1994; OGA; BASILE; CARVALHO, 2002). Dependendo dos receptores e sítios de ligação, os fármacos podem ter respostas diferentes das que teriam sozinhos, assim como mostram algumas associações:

Penicilinas juntamente com gentamicina possuem relação sinérgica benéfica de alta eficácia para endocardites. Diferentemente da associação de gentamicina com cloranfenicol que causa diminuição de eficácia de uma ou ambas as drogas. Com eritromicina a síntese proteica é inibida interferindo na ação; diminuem efeito de anticoncepcionais; aumenta a toxicidade de metotrexato; com lítio aumenta a quantidade de sódio no sangue; com diuréticos há um aumento de potássio na circulação; com clavulanato associação benéfica para melhor efeito terapêutico.

- Anfotericina B, clindamicina, ciclosporina interagindo com aminoglicosídeos são nefrotóxicas; anfotericina B também potencializa o efeito do aciclovir.
- Betalactâmicos interagem com trimetopina de forma sinérgica.
- Cefalosporinas com penicilinas geram antagonismo com furosemida nefrotoxicidade.
- Ciprofloxacino com antiácidos (Mg/Al/Ca) num intervalo de quatro horas diminui a absorção.
- Clindamicina com anti-inflamatórios, riscos de efeitos adversos no Sistema Nervoso Central (SNC); com eritromicina disputam pelo sítio de ligação; com relaxantes musculares potencializa e prolonga o efeito.
- Cloranfenicol associado a tetraciclina e penicilinas gera antagonismo; com barbitúricos potencializa o efeito destes, e diminui o próprio efeito; com anticoagulantes aumenta o risco de hemorragias; com fenitoína e paracetamol gera toxicidade.
- Eritromicina com carbamazepina gera toxicidade; com lincomicina causa antagonismo;
- Levofloxacina com haloperidol gera efeito aditivo e causa arritmia; com insulina R, pode gerar hipo ou hiperglicemia.
- Metronidazol junto a anticoagulantes aumentam os índices de hemorragia; com a clindamicina gera sinergismo.

- Norfloxacin com antiácidos (Mg/Al) diminui a absorção.
- Neomicina potencializa o efeito de anticoagulantes; diminui a absorção de vitamina B12.
- Sulfametoxazol + trimetropina com amiodarona, claritromicina, amitriptilina, fluconazol gera cardiotoxicidade e arritmia, com efeito aditivo.
- Tetraciclina com antiácidos prejudicam absorção; decai o efeito de anticoncepcionais orais; ferro danifica a absorção intestinal; com barbitúricos gera sobrecarga hepática.
- Tobramicina aumenta concentração de miconazole (OGA; BASILE; CARVALHO, 1994; OGA; BASILE; CARVALHO, 2002).

Os antibióticos, por causa da sua alta potência, também interferem com os anticoncepcionais orais, inibindo completa ou parcialmente o efeito destes. A consequente destruição da microbiota intestinal causada por antimicrobianos age diretamente no metabolismo dos anticoncepcionais que perdem a liberação de estrogênio decorrente de enzimas. Portanto, é necessária outra forma de prevenção contraceptiva durante o tratamento (AMADO; CARNIEL; RESTINI, 2011).

### Principais interações com antibióticos em hospitais:

De acordo com os estudos apresentados na tese de Moura (2010), nos hospitais, devido à grande quantidade de associações nos tratamentos de pacientes que passam alguns dias internados, os efeitos colaterais e falhas terapêuticas provenientes das interações são um dos maiores problemas enfrentados, podendo chegar a 70% dos eventos. Geralmente por falta de conhecimento e orientação da equipe.

Complementando tal assunto, os principais antibióticos utilizados em grande escala hospitalar, além dos já citados acima, foram listados no Guia prático das interações medicamentosas de Oliveira (2009). Alguns com uso exclusivo em hospitais como:

- Cefazolina com varfarina (grau moderado) aumenta risco de hemorragias.
- Imipenem + cilastatina interage com ácido valpróico (grau maior) diminuindo a ação do efeito anticonvulsivante do ácido valpróico; com ganciclovir (grau maior) gera convulsão; associado a ciclosporina (grau moderado) causa neurotoxicidade.
- Linezolida com antidepressivos, metildopa, carbidopa é contraindicado por exercer função potencializadora, com risco de síndrome serotoninérgica; com rifampicina (grau moderado) diminui eficácia.
- Meropenem e ácido valpróico (grau maior) diminui eficácia quanto a convulsões.
- Oxacilina reage a contraceptivos diminuindo a eficácia hormonal.

- Piperacilina + tazobactam com bloqueadores neuromusculares (grau maior) podem causar paralisia e depressão respiratória; associado a metotrexato aumenta toxicidade.
- Vancomicina com gentamicina (grau maior) e amicacina (moderado) gera nefrotoxicidade; interage com metformina aumentando hipoglicemia; com varfarina podem ocorrer sangramentos; com cefuroxima ocorre nefrotoxicidade.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, a partir desse levantamento de informações, que as interações com antibióticos são de extrema importância, ou seja, tem um impacto significativo na eficácia e na segurança do tratamento, exigindo análises sobre comorbidades pré-existentes, uso de medicamentos e outras substâncias anteriores antes de iniciar o tratamento desejado ou garantir a sua continuidade.

Os pontos negativos dessas interações medicamentosas, na maioria das vezes, superam os pontos positivos por diminuírem a absorção tanto de nutrientes como de fármacos, acarretando na inibição do efeito e gerar um mau desempenho funcional no organismo. Em contrapartida, essas interações podem aumentar a absorção, potencializando efeitos previstos ou adversos, resultando em toxicidade e piora do quadro clínico com mais tempo de internação, mais problemas de saúde e custos que poderiam ser evitados.

Isso ressalta a preocupação na utilização destes fármacos, que dependem de uma série de conhecimentos e adequações desde a prescrição até a administração, passando por vários profissionais capacitados e orientados para então dispensar e administrar da forma mais segura possível, conhecendo os riscos iminentes e, assim, transmitir todas as informações necessárias para a garantir a eficácia do tratamento, sendo que o paciente também deve exercer seu papel e seguir corretamente os cuidados passados a ele.

Muitos efeitos adversos acontecem como se fossem parte natural do processo da farmacocinética, quando, na verdade, deveriam ser entendidos como resultado de uma interação e não simples consequência.

Neste ponto se evidencia a necessidade da farmácia clínica especializada nos hospitais, para junto com os médicos e enfermeiros poder desempenhar mais especificamente a função de monitorar o quadro completo do paciente e a melhor terapêutica a seguir. Assim como em drogarias na hora da dispensação, orientando o cliente a seguir as recomendações para seu bem-estar e minimizar as possíveis reações adversas aos medicamentos. Contudo, depende de os estabelecimentos disponibilizarem mais treinamentos, informações de fácil acesso e programas educativos.

## REFERÊNCIAS

- AMADO, Letícia; CARNIEL, Talita; RESTINI, Carolina. Interações medicamentosas de anticoncepcionais com antimicrobianos e álcool relacionando à prática de automedicação. **ENCICLOPEDIA BIOSFERA**, v. 7, n. 13, 2011.
- ARAÚJO, C.B. B.et al. Interações medicamentosas relacionadas ao uso de antimicrobiano em hospitais. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 1, p. 17-29, 2020.
- FARINA, L.O.; POLETTO, G. Interações entre antibióticos e nutrientes: uma revisão com enfoque à saúde. **Visão acadêmica**. Curitiba, Jan/Jun 2010, p 91-97.
- FONSECA, A.L. da. **Interações Medicamentosas**. 4. ed., Rio de Janeiro: EPUB, 2008.
- GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo, 2002, p 59-87.
- HANSTEN, P.D.; HORN, JR. **Drug interactions monographs**. Vancouver, Applied Therapeutics Inc, 1996.
- HOEFLER, R. Interações medicamentosas. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS–FTN**, v. 1, p. 1-4, 2005.
- LAKATOS, E. M.; MARCONI, M.A. **Fundamentos da metodologia científica**. São Paulo, 2003, p 44-70.
- LANÇA, Teresa Martins Nobre. **Interações medicamentos–Álcool com relevância clínica no ambulatório**. 2014. Dissertação de Mestrado. Egas Moniz School of Health & Science (Portugal).
- LEITE, J. M. da S., et al. Potências de reações adversas e interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos em ambiente hospitalar. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 2, p. 177-195, 2020.
- LEITE, J.M .da S., et al. Interações medicamentosas relacionadas ao uso de antibióticos no setor de infectologia de um hospital universitário. In: **Anais do II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**. 2017.
- LOMBARDO, Márcia; ESERIAN, Jaqueline Kalleian. Fármacos e alimentos: interações e influências na terapêutica. **Fármacos**, v. 26, n. 1, p 188-192, 2014.
- MOURA, C.S. **Interações medicamentosas em pacientes hospitalizados: exposição, relação com indicadores de internação e intervenção**. Belo Horizonte- MG, 2010, p16-64.
- MOURA, Mirian Ribeiro Leite; REYES, Felix Guillermo Reyes. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Revista de nutrição**, v. 15, p. 223-238, 2002.
- NEVES, C.; COLET, C. Perfil de uso de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em uma UTI adulto do Rio Grande do Sul. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 5, n. 2, p. 65-71, 2015.
- OGA, S.; BASILE, A.C.; CARVALHO, M. F. **Medicamentos e suas interações**. Atheneu. São Paulo, 1994.

OGA, S; BASILE C., A; CARVALHO, M. F. **Interações Medicamentosas**. Editora Atheneu, São Paulo, 2002.

OLIVEIRA, H. C. Guia prático das interações medicamentosas dos principais antibióticos e antifúngicos utilizados no Hospital Universitário Júlio Muller. **Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM), Cuiabá-Mato Grosso**, 2009.

ZANINI, A.C.; OGA, S. Farmacologia Aplicada. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 1994.

**IARA LÚCIA TESCAROLLO:** Farmacêutica pela PUC-Campinas, mestrado e doutorado em Fármacos e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (USP/SP), área de Produção e Controle Farmacêuticos. Atuou como Coordenadora da Assistência Farmacêutica na Prefeitura Municipal de Itatiba onde desenvolveu projetos de Atenção Farmacêutica relacionados ao uso racional de medicamentos. Foi professora da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) e Faculdade de Americana (FAM). Na Universidade São Francisco (USF) foi Coordenadora do Curso de Farmácia – Campus Bragança Paulista, atualmente é Coordenadora do Programa Institucional de Iniciação Científica, Tecnológica e de Extensão, é Coordenadora do Núcleo de Pesquisa Acadêmica, professora do Curso de Farmácia, membro do Grupo de Pesquisa em Meio Ambiente e Sustentabilidade (GPMAS/CNPq) e Grupo de Pesquisa em Educação, Tecnologias e Inovação (GPETI-USF). Faz parte do Comitê de Ética em Pesquisa da USF. Desenvolve projetos voltados à produção e avaliação de formas farmacêuticas e cosméticas com ênfase no emprego de insumos e processos ambientalmente amigáveis. Também orienta projetos tendo como referência o estudo do impacto da implementação de Metodologias Ativas como Aprendizagem Baseada em Projetos e Sala de Aula Invertida nos cursos de graduação. Possui patentes, artigos e capítulos de livros publicados dentro do universo acadêmico-científico.

**A**

Análise bibliométrica 29, 33, 37

Antibacteriana 18, 28, 29, 30, 35, 36

Antibióticos 29, 30, 37, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58

Antioxidante 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 18, 19, 22

**B**

Bioprospecção 2

**C**

Cerrado 2, 3, 12

Creme 14, 16, 25

Cúrcuma 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25

**D**

Doenças cardiovasculares 2, 3, 38, 39, 40, 41, 45

**E**

Emulsão 14, 15, 16, 17, 22, 25

**F**

Fármacos hipocolesterolemiantes 38, 40, 45

Farmacotécnica 14, 15, 18, 26

**H**

Hipercolesterolemia 38, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 47

**I**

Interações medicamentosas 48, 49, 50, 54, 55, 56, 57, 58

**P**

Pimenta-rosa 2

Plantas medicinais 2, 3, 4, 10, 11, 12, 13, 18

**T**

Tiazóis 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37

# Farmácia:

fronteiras na pesquisa e desenvolvimento 3

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

# Farmácia:

fronteiras na pesquisa e desenvolvimento 3

- 🌐 [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
- ✉ [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
- 📷 @atenaeditora
- 📘 [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)