

Brazilian Journal of ———  
**HEALTH AND  
PHARMACY**

*Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais*

**Volume 7, Número 1, 2025**



**CRFMG**

Conselho Regional de Farmácia  
do Estado de Minas Gerais



## **Inovação e Segurança na Terapêutica Farmacêutica: Do Potencial das Plantas Medicinais à Farmacovigilância e Cuidados Integrados**

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.1-1>

Prezados leitores e colaboradores

É com alegria que apresentamos nesta edição da revista científica *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, volume 7, número 1, quatro artigos que integram diferentes perspectivas científicas e clínicas para discutir o avanço no uso seguro e eficaz de recursos terapêuticos, conectando tradição, inovação e segurança.

O primeiro artigo trata das propriedades farmacológicas e potenciais usos terapêuticos da erva-de-são-joão, uma planta amplamente utilizada na medicina popular. A revisão integrativa apresentada confirma parte dos efeitos atribuídos ao uso popular, mas também ressalta a necessidade de estudos adicionais. O segundo artigo aborda a qualidade de vida de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, reforçando a importância de intervenções clínicas direcionadas e de uma abordagem multidisciplinar para melhorar a qualidade de vida em condições crônicas. O terceiro artigo aborda o potencial clínico dos anti-inflamatórios não esteroidais, que, a revisão destaca a importância de novos estudos para otimizar a eficácia e minimizar os efeitos colaterais desses fármacos, evidenciando o grande potencial para avanços na indústria farmacêutica. Por fim, o quarto artigo trata da implementação de sistema de farmacovigilância hospitalar, com ênfase na oncologia, demonstrando impacto positivo da capacitação de profissionais de saúde e da estruturação de notificações de reações adversas. A experiência relatada evidencia como tais iniciativas contribuem para a prevenção de eventos adversos graves e para a segurança no uso de medicamentos antineoplásicos.

Os artigos denotam que, nos dias atuais, a pesquisa em farmácia se encontra em rápida expansão, impulsionada não apenas por avanços tecnológicos, mas também por mudanças no perfil epidemiológico e nos desafios globais de acesso aos cuidados de saúde. Nesse contexto, a integração entre pesquisa, prática clínica e políticas de saúde se torna essencial para enfrentarmos as demandas atuais e futuras.

Gostaríamos de expressar nosso agradecimento aos autores e revisores que contribuíram para esta edição. Suas pesquisas e dedicação são fundamentais para promover a ciência e a inovação em saúde.

Atenciosamente,

**Prof. Dra. Vanessa Bergamin Boralli Marques**

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
Pró-Reitora de Pesquisa e Pós-Graduação  
Universidade Federal de Alfenas

**EDITOR CHEFE****Tiago Marques dos Reis***Universidade Federal de Alfenas***EQUIPE EDITORIAL****Cristiane de Paula Rezende***Centro Universitário Newton Paiva***Farah Maria D. Chequer Baldoni***Universidade Federal de São João del-Rei***Leonardo Meneghin Mendonça***Universidade Federal de Juiz de Fora***Maurilio Cazarim***Universidade Federal de Juiz de Fora***Renata Cristina R. Macedo do Nascimento***Universidade Federal de Ouro Preto***Rondinelle Gomes Pereira***Faculdade Anhanguera de Governador Valadares***REVISORES****Ariadne Botto Fiorot***Universidade Federal do Espírito Santo***Edilson Martins Rodrigues Neto***Instituto Dr. José Frota (IJF)***João Paulo Vilela Rodrigues***Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP***Kelly Christyne Pereira***Universidade Federal de Ouro Preto***Nelson Machado do Carmo Júnior***Fhemig***Thays dos Santos Mendonça***Centro universitário UNA de Bom Despacho – MG***Thércia Guedes Viana Bittencourt***Universidade Estadual de Montes Claros***Wilson Rodrigues Braz***Universidade Federal de Juiz de Fora***CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA  
DO ESTADO DE MINAS GERAIS****DIRETORIA CRF/MG | GESTÃO 2024/2026****Márcia Cristina de Oliveira Alfenas**  
*Presidente***Christian Francisco De Matos**  
*Vice-presidente***Daniela Cristina de Macedo Vieira**  
*Secretária-geral***Sebastião José Ferreira**  
*Diretor Tesoureiro***SECRETARIA ADMINISTRATIVA****Alessandra Guimarães Diório Mól****Amanda Fonseca Medeiros****Maria Cláudia Moreira de Faria****Waltovânio Cordeiro de Vasconcelos****COMUNICAÇÃO****Louise Savassi****Viviane Tavares****DESIGN****Luana Ramos****Maurício Estevão (estagiário)****TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO****Rafael Fontes****IMAGEM DA CAPA****Adobe Stock****Volume 7, Número 1, Ano: 2025, ISSN: 2596-321X  
DOI: <https://doi.org/10.29327/226760>**

## 01.

### **Propriedades farmacológicas e possíveis usos medicinais de *Ageratum conyzoides* L. (mentrasto ou erva-de-são-joão): uma revisão integrativa**

*Pharmacological properties and possible medicinal uses of *Ageratum conyzoides* L. (mentrasto ou erva-de-são-joão): an integrative review*

Nataniel Kaoru Osugi; Camila Beretta Okudaira; Yohann Pimentel Duarte;  
Priscila Totarelli Monteforte

## 21.

### **Assessment of the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus and associated variables**

*Avaliação da qualidade de vida de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e variáveis associadas*

Mariana Carolyn Ferreira; André Oliveira Baldoni; Caroline Pereira Domingueti

## 33.

### **Anti-inflamatórios não esteroidais: uma revisão narrativa**

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs: a narrative review*

Emily Meireles Gonçalves; Luciana Souza Guzzo

## 49.

### **Implantação da farmacovigilância e análise das reações adversas na oncologia de um hospital filantrópico do Brasil**

*Implementation of pharmacovigilance and analysis of adverse reactions in oncology at a philanthropic hospital in Brazil*

Danielle Aparecida Ferreira de Oliveira Marrafon; Letícia de Oliveira Marusso;  
Karla Nadir Gonçalves Carvalho; Larissa Helena Torres; Ricardo Radighieri Rascado

## **Propriedades farmacológicas e possíveis usos medicinais de *Ageratum conyzoides* L. (mentrasto ou erva-de-são-jão): uma revisão integrativa**

*Pharmacological properties and possible medicinal uses of *Ageratum conyzoides* L. (mentrasto ou erva-de-são-jão): an integrative review*

**Nataniel Kaoru Osugi<sup>1</sup>; Camila Beretta Okudaira<sup>1</sup>; Yohann Pimentel Duarte<sup>1</sup>; Priscila Totarelli Monteforte<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Curso de Medicina, Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Dom Bosco, São João del-Rei-MG, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Ciências Naturais, Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Dom Bosco, São João del-Rei-MG, Brasil.

\*Autor correspondente: Priscila Totarelli Monteforte (ORCID: 0000-0001-9949-5602)

E-mail: pris.farm@ufsj.edu.br.

Data de Submissão: 16/01/2024; Data do Aceite: 05/11/2024.

Citar: OSUGI, N. K.; OKUDAIRA, C.B.; DUARTE, Y.P.; MONTEFORTE, P.T. Propriedades farmacológicas e possíveis usos medicinais de *Ageratum conyzoides* L. (mentrasto ou erva-de-são-jão): uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v.7, n. 1, p. 01 - 20, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.1-2>

### **RESUMO**

*Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae), conhecida popularmente como mentrasto, erva-de-São-Jão ou catinga-de-bode, é uma erva aromática invasora de regiões tropicais e subtropicais, utilizada na medicina popular por seus efeitos anti-inflamatório, analgésico, antitérmico, entre outros. Alguns desses efeitos têm sido comprovados em estudos científicos, os quais fornecem dados que justificam possíveis usos populares. Diante disso, a presente revisão integrativa de literatura buscou fazer um levantamento das produções científicas que estudaram as atividades farmacológicas e os potenciais terapêuticos de *Ageratum conyzoides*. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 32 anos, de 1991 a 2023, localizados pelos descritores: *Ageratum conyzoides*/efeitos/atividades farmacológicas, e suas traduções para inglês, nas bases de dados Scopus, SciELO e PubMed. Ao levantamento bibliográfico, foram revisados 36 artigos, sendo 33 artigos que abordam as atividades farmacológicas, dois estudos sobre a toxicidade e um artigo que aborda ambas sessões. Por meio da leitura de cada estudo, foram analisados os tipos de extratos utilizados, as atividades farmacológicas, os resultados e conclusões, e indicações de mecanismos de ação envolvidos no efeito, além do potencial terapêutico. A análise dos artigos comprovou algumas das indicações do uso popular, porém fazem-se necessários mais estudos para explicar como estes efeitos ocorrem e para comprovar outros usos na medicina popular.

**Palavras-chave:** Mentrasto; Planta medicinal; Usos medicinais; Atividades farmacológicas.

### **ABSTRACT**

*Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae), popularly known as mentrasto, erva-de-são-jão or goatweed, is an invasive aromatic herb of tropical and subtropical regions, widely used in folk medicine for its anti-inflammatory, analgesic, antipyretic, among others effects. Some of these effects have been proven by scientific studies and provided information that justifies possible uses. Therefore, the present literature narrative review has sought to survey scientific productions studying pharmacological activities and therapeutic potentials of *Ageratum conyzoides*. Articles published in the last 32 years, from 1991 to 2023, were selected based on the descriptors:



*Ageratum conyzoides*/effects/pharmacological activity, and their translations into Portuguese, were selected in the Scopus, SciELO and PubMed databases. The bibliographic survey reviewed 36 papers, with 33 papers addressing pharmacological activities, two studies on toxicity and one paper addressing both sessions. Based on a reading, we presented the types of extracts used, the pharmacological activities, the results and conclusions, and indications of action mechanisms involved in the effect, in addition to the therapeutic potential. The article analysis ratified some of the indications of popular use, but further studies are needed to explain how these effects happen and to prove other uses in folk medicine.

**Keywords:** Mentrasto; Medicinal plant; Medicinal uses; Pharmacological activities.

## INTRODUÇÃO

Desde o prelúdio da civilização, o ser humano utiliza plantas para as mais diversas finalidades. A partir do recorte da medicina tradicional, estima-se que cerca de 80% da população mundial depende de plantas medicinais para cuidados primários de saúde e, além disso, mais de 65% das preparações farmacêuticas comerciais contenham princípios ativos de origem natural, sendo 32% compostos ou derivados naturais (SILVA et al., 2021). Além disso, em inúmeros países, a utilização de práticas alternativas ainda prevalece por questões culturais ou como uma forma complementar à saúde (OMS, 2013).

No Brasil, país com a maior biodiversidade biológica do mundo, a utilização de conhecimentos da medicina popular tem relevante impacto na saúde coletiva. Aproximadamente 82% da população utiliza produtos à base de plantas medicinais para tratamentos de enfermidades, seja por meio do uso tradicional herdado dos povos indígenas, quilombolas e entre outras comunidades tradicionais, seja pelo uso na medicina popular ou nos sistemas oficiais de saúde (BRASIL, 2012; RODRIGUES, DE SIMONI, 2010). Recentemente, no Brasil e no mundo, novas tendências que demonstram maior preocupação com a biodiversidade e as ideias de desenvolvimento sustentável incentivam o desenvolvimento de estudos com plantas medicinais, despertando um interesse geral na fitoterapia (BRAGA, 2011).

Em um contexto geral, os extratos das plantas são amplamente utilizados para a formulação de medicamentos e cosméticos, devido às maiores estabilidades química, físico-química e microbiológica, padronização, maior concentração de composto ativos e a fácil manipulação farmacêutica (OLIVEIRA, PETROVICK, 2010).

Dentre as inúmeras famílias de plantas utilizadas na medicina tradicional, destaca-se a família Asteraceae, uma vez que possui inúmeras propriedades cosméticas, aromáticas e, sobretudo, terapêuticas. A Asteraceae é uma ampla família de Angiospermas, com aproximadamente 1500 gêneros e 25.000 espécies sendo encontradas em diferentes habitats, já que possui uma ótima adaptação ambiental (SOUZA, LORENZI, 2012).

Entre os gêneros, tem-se *Ageratum*, o qual possui aproximadamente 30 espécies, embora poucas foram investigadas cientificamente. A espécie mais estudada, *Ageratum conyzoides*, é uma planta invasiva popularmente conhecida como “catinga-de-bode”, “erva-de-são-joão”, “mentrasto”, “agerato”, “picão-roxo” e dentre outros nomes. É uma planta encontrada em regiões tropicais e subtropicais, muito comum na África Ocidental e em algumas partes da Ásia e América do Sul. No Brasil, é comum nas áreas úmidas de todo o nordeste brasileiro, sobretudo de serras (LORENZI, MATOS, 2002; OKUNADE, 2002), embora também seja encontrada no Sudeste, com destaque

para os estados do Rio de Janeiro e de Minas Gerais (NAKAJIMA, 2015).

Esta espécie vegetal é uma erva anual ramificada, aromática, pilosa e ereta, podendo chegar até um metro de altura. As folhas são ovoides com ponta aguda, ásperas, opostas, que apresentam um comprimento de 3 a 5 cm e um longo pecíolo, e são cobertas com finos pelos brancos, assim como as hastes. Suas flores são de cor lilás a branca, com cerca de 30 a 50 flores em cada capítulo de inflorescência. Os frutos são do tipo aquênio, de tamanho pequeno, pretos e anemófilos. A raiz é fasciculada, fracamente fixada ao solo e apresenta uma coloração entre amarelada e marrom. Seu caule é classificado como aéreo, com formato cilíndrico e coberto por tricomas. Enquanto o caule é verde nas plantas mais jovens, pode apresentar coloração marrom nas mais velhas (LORENZI, MATOS, 2002; OKUNADE, 2002; SANTOS et al., 2016).

A espécie *A. conyzoides* apresenta uma ampla variedade de metabólitos secundários, incluindo terpenos, esteroides, flavonoides, cumarinas, taninos, óleos essenciais e alcaloides, além de uma série de compostos descritos nos extratos vegetais e voláteis extraídos de várias partes da planta. Dentre os constituintes do óleo essencial, o precoceno I e o precoceno II são os achados mais descritos pela literatura (OKUNADE, 2002; YADAV et al., 2019).

Tradicionalmente, no Brasil, o extrato aquoso de *A. conyzoides*, vulgo chá, é amplamente utilizado pela população como anti-inflamatório, analgésico, anti-diarreico, no tratamento de cólicas menstruais e de artrite (OKUNADE, 2002). Além disso, ao redor do mundo, a espécie é utilizada pela medicina popular para inúmeras finalidades terapêuticas.

Chahal et al. (2021) fizeram um levantamento de alguns dos usos tradicionais de *A. conyzoides* em diferentes países. Na Nigéria, a espécie é utilizada em episódios de diarreia, no tratamento de diabetes e para dores

de ouvido. Em Camarões, é utilizada nas condições de sífilis e para aliviar coceiras. Na Índia, por sua vez, é utilizada em cortes e feridas como cicatrizante, além de ser utilizada como anti-helmíntica e no tratamento de distúrbios oculares e de lepra. Ademais, possui outros usos populares ao redor do mundo, como no tratamento de pneumonia, de distúrbios do sono e de dores de cabeça, assim como a aplicação antitumoral, antitumoral e inseticida.

Apesar da ampla utilização popular de *A. conyzoides*, poucos estudos realizaram a síntese e o levantamento bibliográfico dos artigos que estudaram as propriedades farmacológicas e que buscam justificar os usos terapêuticos da espécie na medicina popular. Diante disso, a presente revisão buscou integrar os resultados de pesquisas científicas que estudaram as atividades farmacológicas e os potenciais terapêuticos de *A. conyzoides*.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, baseada nas fases e recomendações de Souza et al. (2010), e realizada de acordo com a pergunta norteadora: "Quais são as atividades farmacológicas de *Ageratum conyzoides* reportadas na literatura?". A revisão foi construída a partir da busca e coleta de dados em bases científicas, seleção de artigos, análise crítica, interpretação e discussão dos resultados e achados, sintetizando estudos publicados no período de 1991 a 2023 (SOUZA et al., 2010). A busca foi realizada por meio dos descritores: *Ageratum conyzoides*/efeitos/atividades farmacológicas, e suas traduções para inglês (*Ageratum conyzoides*/effects/pharmacological activity), empregados com o operador booleano "AND" e/ou "OR" ou apenas o termo "*Ageratum conyzoides*" isolado.

O levantamento bibliográfico foi realizado em diferentes bases de dados científicas nacionais e internacionais e com acesso pelo Portal de Periódicos CAPES e pela Biblioteca Virtual em Saúde (BVS):

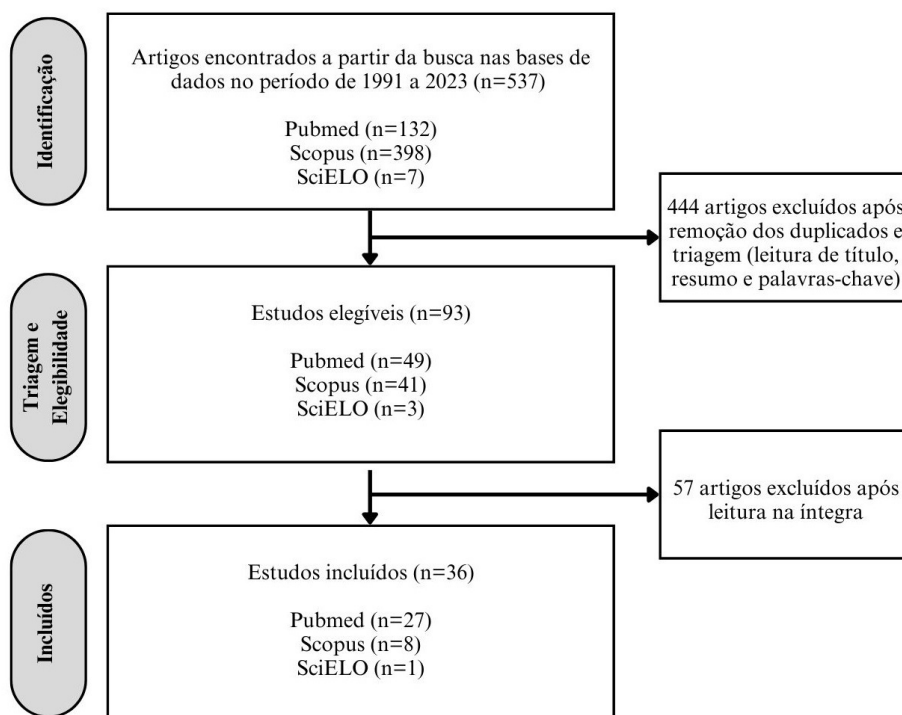
Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)), SciELO ([www.scielo.org/](http://www.scielo.org/)) e PubMed ([www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/](http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)).

O recorte temporal foi escolhido a partir do estudo de Yamamoto et al. (1991), um dos primeiros estudos brasileiros encontrados na literatura que abordou experimentalmente a atividade farmacológica do vegetal e que serviu como base para estudos posteriores.

Após a busca dos artigos nos bancos de dados, foram analisados os títulos, resumos e palavras-chave. A partir do que foi encontrado na literatura, foram selecionados os estudos que abordavam as seguintes atividades farmacológicas associadas ao *A. conyzoides*: efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, antinociceptivos, antioxidantes, cicatrizantes, antiulcerativos, espasmolíticos, hematopoiéticos, antidiabéticos e antitumorais. Além disso, foram selecionados estudos que avaliaram a toxicidade da planta.

Em seguida, foram considerados elegíveis os artigos em português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra e que abordaram as atividades farmacológicas selecionadas. Foram excluídos artigos de revisão, estudos duplicados, resumos publicados em anais de congresso ou em revistas científicas, e não condizentes com o recorte farmacológico da presente revisão. Exemplos de exclusão incluem estudos relacionados a áreas como engenharia, agronomia, ciências sociais e ecologia.

Os artigos considerados elegíveis foram submetidos à análise crítica do texto integral e discussão dos resultados apresentados (SOUZA et al., 2010). Na figura 1, adaptada do *checklist* PRISMA 2020 (BMJ, 2021) estão apresentados, de forma esquematizada, o processo de seleção e os resultados da busca nas bases de dados.



**Figura 1** - Fluxograma do processo de busca e seleção dos trabalhos para a revisão.  
Fonte: Elaborada pelos autores, baseada na metodologia.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 1, foram descritas, de forma geral, as atividades farmacológicas e potenciais terapêuticos de diferentes extratos de *Ageratum conyzoides* caracterizadas nos artigos selecionados para a presente revisão. Ao levantamento bibliográfico, foram selecionados 36 artigos baseados no uso popular de *A. conyzoides*, sendo 33 artigos sobre as atividades farmacológicas, dois estudos sobre toxicidade e um artigo que abordou ambas. A distribuição das atividades farmacológicas encontradas e os tipos de estudos realizados em cada artigo analisado estão descritas na Figura 2 e Figura 3, respectivamente.

**Tabela 1** - Atividades farmacológicas de *Ageratum conyzoides*.

AUTOR(ES)/ANO DE PUBLICAÇÃO	EXTRATO	RESULTADOS
EFEITOS ANALGÉSICOS, ANTI-INFLAMATÓRIOS, ANTINOCICEPTIVOS E ANTIOXIDANTES		
Yamamoto et al. (1991)	Extrato aquoso de folhas.	Não diminuiu o edema inflamatório e nem a resposta à dor.
Magalhães et al. (1997)	Fração solúvel aquosa obtida da extração hidroalcoólica de folhas.	De acordo com os resultados, pode inibir as reações inflamatórias induzidas por estímulos de mobilização de neutrófilos.
Galati et al. (2001)	Extrato metanólico e fração de flavonoides da parte aérea.	Os resultados sugerem que os flavonoides são responsáveis pelo efeito anti-inflamatório do extrato metanólico.
Moura et al. (2005)	Extrato hidroalcoólico de folhas.	Os resultados confirmam as propriedades anti-inflamatórias.
Hossain et al. (2013)	Extrato etanólico obtido de folhas.	Os resultados obtidos revelam atividades antinociceptivas e antioxidantes.
Faqueti et al. (2016)	Extrato padronizado de polimetoxiflavonas purificado a partir do extrato etanólico extraído de folhas.	O extrato exibiu significativos efeitos antinociceptivo e anti-inflamatório.
Mello et al. (2016)	Extrato bruto, frações derivadas e compostos isolados.	Reduziram significativamente o influxo de leucócitos e as proteínas do exsudato, além de reduzir os níveis de mediadores pró-inflamatórios.
Harfiani et al. (2017)	Extrato etanólico de folhas.	Apresentaram efeito anti artrite reumatoide em ratos, nos quais o flavonoide desempenha um papel na inibição dos processos inflamatórios crônicos.
Bahtiar et al. (2017)	Extrato etanólico de folhas.	Os resultados demonstraram que ao inibir a expressão de TNF- $\alpha$ e MMP-9 foi possível prevenir a inflamação e a degradação das cartilagens.
Sutjiatmo et al. (2020)	Extrato etanólico.	O extrato apresentou atividades antioxidantes e anti-envelhecimento, no entanto, foram inferiores à quercetina (controle).

Sukmawan et al. (2021a)	Óleo essencial.	O óleo essencial apresentou potente ação anti-neuropática ao ativar receptores opioides, comparável à pregabalina.
Adelakun et al. (2022)	Extrato aquoso de folhas.	O extrato apresentou atividades antioxidantes (redução dos níveis de MDA e aumento de SOD ovariano, CAT e peroxidase total) e anti-inflamatórias ao reduzir os níveis séricos de interleucinas inflamatórias em ratos com Síndrome do Ovário Policístico.
Xu et al. (2023a)	Extrato aquoso de folhas.	O extrato apresentou ação anti-inflamatória e antibacteriana promissora para tratar doenças inflamatórias infecciosas e relacionadas ao inflamassoma NLRP3.
Xu et al. (2023b)	Extrato aquoso de folhas.	O extrato apresentou redução significativa dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e suprimiu a ativação da expressão do inflamassoma NLRP3.
Sukmawan et al. (2023)	Óleo essencial.	Os compostos cariofileno e longifoleno, presentes no óleo essencial, porém obtidos e testados isoladamente, apresentaram potente ação anti-neuropática ao ativar receptores opioides, canais de potássio sensíveis a ATP e aumento da concentração de GABA espinhal.
<b>EFEITOS CICATRIZANTES</b>		
Arulprakash et al. (2012)	Extrato etanólico de folhas.	O uso tópico de <i>A. conyzoides</i> acelera a taxa de cicatrização de feridas.
Sukmawan et al. (2021b)	Extrato etanólico de folhas.	O uso tópico de <i>A. conyzoides</i> apresentou importante atividade anti-inflamatória, antioxidante e imunomoduladora, o que acelerou o processo de cicatrização de feridas.
<b>ATIVIDADE ANTI ULCERATIVA</b>		
Shirwaikar et al. (2003)	Extrato etanólico.	Os resultados indicam atividade gastroprotetora significativa em modelos de ratos com úlceras gástricas induzidas por ibuprofeno, etanol e por estresse por restrição ao frio.
Fathihah et al. (2003)	Extrato aquoso e extrato etanólico.	Ambos extratos indicam atividade gastroprotetora significativa contra úlcera gástrica induzida por etanol e HCl.
<b>EFEITOS ESPASMOLÍTICOS</b>		
Yamamoto et al. (1991)	Extrato aquoso de folhas.	In vitro diminuiu a contração induzida por acetilcolina e induziu uma contração tônica que foi antagonizada por difenidramina.
Silva, Capaz, Vale (2000)	Fração solúvel em água do extrato aquoso das folhas.	Induziu relaxamento da contração do duodeno e do útero.
Perantoni et al. (2020)	Óleo essencial.	Apresentou um efeito inibitório sobre a contração do ducto deferente.

#### EFEITOS HEMATOPOIÉTICOS

Ita et al. (2007)	Extrato etanólico de folhas.	O resultado deste estudo indica potenciais hematopoiéticos do extrato e pode possivelmente remediar a anemia.
Ola-Davies, Akinrinde (2016)	Extrato etanólico de folhas.	O extrato etanólico restaurou significativamente o hematócrito, hemoglobina, hemácias e leucócitos, bem como albumina sérica, globulina e proteína total aos valores normais de grupos experimentais expostos a arsenato de sódio em ratos.

#### EFEITOS ANTIDIABÉTICOS

Nyunai et al. (2009)	Extrato aquoso de folhas.	Os resultados confirmam as propriedades hipoglicêmicas em ratos.
Adebayo et al. (2010a)	Precoceno II extraído da fração de éter de petróleo.	Observaram uma diminuição significativa no nível de glicose no soro dos ratos.
Agunbiade et al. (2012)	Extrato aquoso.	Reduziu a glicose sanguínea dos animais experimentais, no entanto, apresentou um fraco efeito hipoglicêmico comparado ao agente de referência.
Atawodi, Adepoju, Nzelibe (2017)	Extratos metanólicos da folha, caule e raiz	Reduziu níveis de glicose sanguínea, colesterol (sobretudo LDL) e triglicérides em ratos diabéticos.
Ojewale et al. (2020)	Extrato etanólico da raiz.	Exibiu atividades anti-hiperglicêmicas e anti-hiperlipidêmica e mitigou os danos ao coração causado pela toxicidade miocárdica induzida por aloxano associada ao diabetes do tipo 1.
Adelakun et al. (2022)	Extrato aquoso de folhas.	Reduziu os níveis de glicose, colesterol e triglicérides séricos em ratos com Síndrome do Ovário Policístico quando comparado ao grupo controle. Reduziu a livre circulação de andrógenos e culminou em reduzida liberação de insulina pelas células pancreáticas.

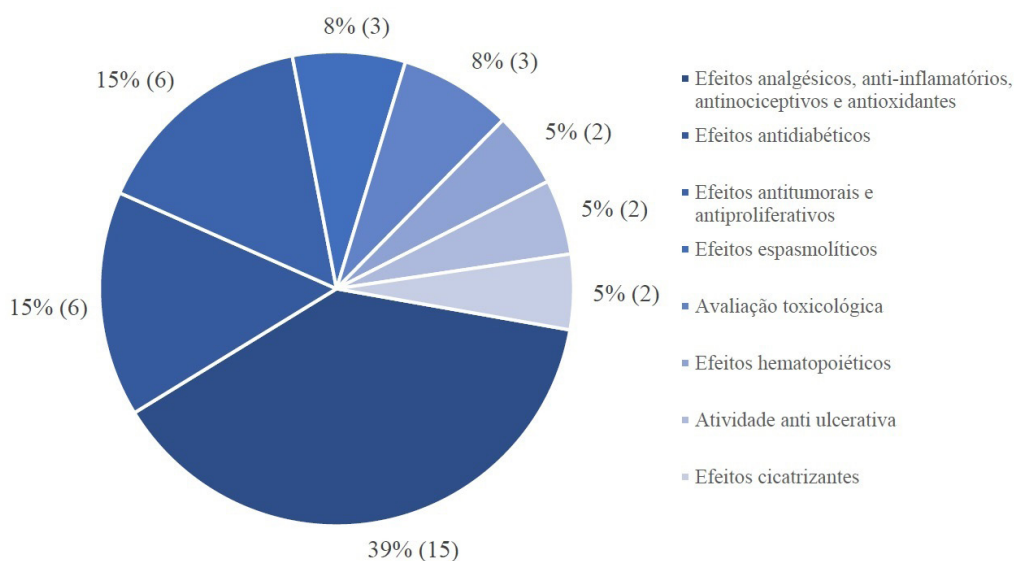
#### EFEITOS ANTITUMORAIS E ANTIPROLIFERATIVOS

Rosangkima, Prasad (2004)	Extrato aquoso e extrato metanólico das raízes.	Apresentou atividade antitumoral significativa apenas para uma dose do extrato aquoso. Nenhuma das doses do extrato metanólico apresentou atividade antitumoral significativa.
Momesso, Moura, Constantino (2008)	Frações clorofórmicas e metanólicas do extrato bruto.	O tratamento com a fração metanólica foi capaz de inibir o crescimento tumoral.
Adebayo et al. (2010b)	Diferentes extratos das folhas (éter de petróleo, etilacetato, n-butanol, aquoso e etanólico).	O resultado mostrou que <i>A. conyzoides</i> possui propriedades anticâncer e anti-radicais.
Bayala et al. (2014)	Óleo essencial das folhas.	Houve inibição da proliferação de células LNCaP e de PC-3 de câncer de próstata.
Detering et al. (2017)	Extrato de álcool etílico da parte aérea.	O ensaio clínico indica que a espécie <i>A. conyzoides</i> pode ser um tratamento eficaz para reduzir os sintomas da hipertrofia prostática benigna em homens saudáveis, em parte, por meio da inibição da atividade da enzima 5-alfa redutase.

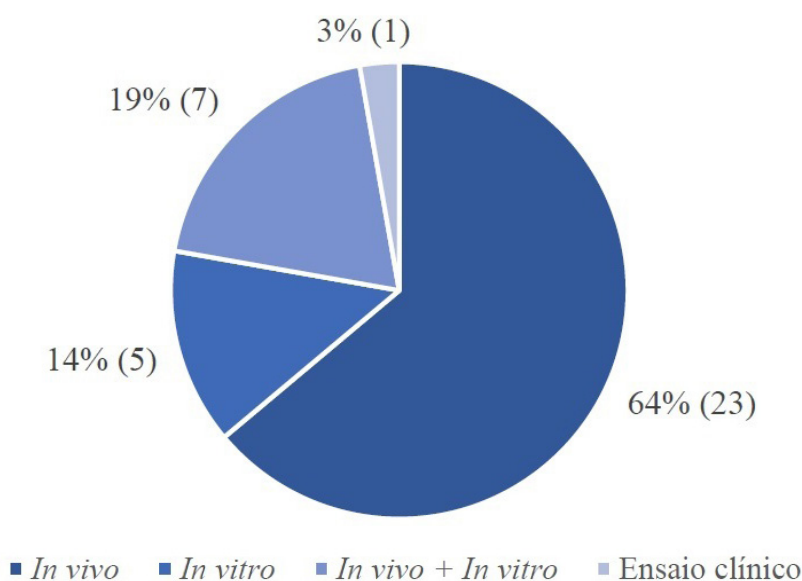


Lin et al. (2020)	Flavonoides.	Os resultados confirmaram o efeito antitumoral de flavonoides de <i>A. conyzoides</i> sobre células HeLa, sugerindo que tais flavonoides podem fornecer um novo composto terapêutico para o adenocarcinoma cervical
-------------------	--------------	---

**Fonte:** Elaborada pelos autores, baseado nos dados extraídos dos artigos analisados.



**Figura 2** - Atividades farmacológicas descritas nos estudos analisados.  
**Fonte:** Elaborada pelos autores, baseado nos dados extraídos dos artigos analisados.



**Figura 3** - Distribuição dos tipos de ensaios metodológicos utilizados nos artigos selecionados nesta revisão.  
**Fonte:** Elaborada pelos autores, baseado nos dados extraídos dos artigos analisados.

### **Efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, antinociceptivos e antioxidantes**

No Brasil, o chá de *A. conyzoides* é popularmente utilizado como anti-inflamatório (OKUNADE, 2002). Yamamoto et al. (1991), inicialmente, tentaram demonstrar as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas da espécie, utilizando o extrato aquoso (0,1 a 5 g/Kg) em modelos animais, como camundongo e rato, de edema de pata induzido por carragenina (um agente inflamatório) ou dextrano (age expandindo o volume plasmático), mas os resultados não confirmaram o uso popular da planta. Apesar deste resultado, Magalhães et al. (1997), Galati et al. (2001), Mello et al. (2016) testaram esta atividade em outros modelos experimentais e/ou com outros tipos de extratos, como descritos a seguir.

Magalhães et al. (1997) demonstraram que o tratamento de ratos com incapacitação articular induzida por carragenina com doses de fração solúvel em água obtida do extrato hidroalcoólico de *A. conyzoides* por via intraperitoneal de 30 e 50 mg/kg ou por administração oral de doses de 90 e 150 mg/kg induziram uma redução significativa no tempo de elevação da pata e no edema, demonstrando assim um efeito anti-inflamatório. Também observaram o efeito da fração solúvel em água de *A. conyzoides* sobre a permeabilidade vascular e relataram que o extrato da planta exerceu um efeito inibidor sobre a permeabilidade vascular cutânea induzida por LTB<sub>4</sub> (leucotrieno envolvido no processo de inflamação e produzido a partir de leucócitos) e, em contrapartida, potencializou o aumento da permeabilidade vascular induzida por histamina. Além disso, utilizando a fração solúvel em água obtida do extrato hidroalcoólico de *A. conyzoides*, apontaram inibição das reações inflamatórias induzidas por estímulos de mobilização de neutrófilos, os quais foram investigados em cavidades peritoneais e em bolsas de ar subcutâneas. Tais achados, portanto, sugerem que a ação anti-inflamatória da espécie ocorra apenas em eventos inflamatórios dependentes de leucócitos.

Este efeito anti-inflamatório também foi observado por Galati et al. (2001), porém com outro tipo de extrato. Ao avaliarem o extrato metanólico e a fração de flavonoides da parte aérea de *A. conyzoides* sobre o edema de pata induzido por carragenina em ratos, obtiveram resultados que confirmam as propriedades anti-inflamatórias da planta, além de sugerirem que o efeito anti-inflamatório do extrato metanólico depende dos flavonoides, que tem ação antioxidante e poderiam produzir uma ação protetora contra danos mediados por radicais livres em células e tecidos. Os autores sugerem que o efeito anti-inflamatório possa estar atribuído à inibição da ativação de NF-κB (fator de transcrição) e, conseqüentemente, à inibição da expressão da proteína do gene inflamatório.

Ao utilizar o mesmo método de inflamação induzida por carragenina, Mello et al. (2016) sugerem que a ação anti-inflamatória de *A. conyzoides* está relacionada à inibição do influxo de leucócitos associada a uma redução significativa das concentrações de mieloperoxidase e adenosina desaminase, que são importantes marcadores de ativação de neutrófilos e células mononucleares, respectivamente. Além disso, o extrato inibiu a concentração proteica do exsudato — fato que parece estar associado à redução das concentrações de metabólitos de óxido nítrico (NO).

Moura et al. (2005), por sua vez, em um estudo com o extrato hidroalcoólico de *A. conyzoides* (250 ou 500 mg/kg por 90 dias), reportaram as propriedades anti-inflamatórias da planta, confirmando o uso popular, sobre dois modelos: de inflamação subaguda (granuloma induzido por pelota de algodão implantadas no corpo do animal) e de inflamação crônica (artrite induzida por formaldeído) em ratos. O extrato da planta reduziu significativamente o desenvolvimento de edema de pata em modelos de inflamação crônica, no terceiro dia após o início do tratamento. Ademais, não foram observadas alterações nos exames bioquímicos e hematológicos sugerindo ausência de toxicidade.

Harfiani et al. (2017), demonstraram efeitos anti-inflamatórios significativos da planta sobre inflamação crônica (artrite reumatoide induzida por adjuvante completo de Freund) em pata de ratos, utilizando extrato etanólico de folhas de *A. conyzoides* por 21 dias. Houve redução no volume do edema de pata, nos níveis de leucócitos e linfócitos sanguíneos, nas concentrações de TNF- $\alpha$  e nos números de osteoblastos. A análise de componentes do extrato demonstrou a presença de flavonoide. Os autores sugerem que a presença destes desempenha um papel na inibição dos processos inflamatórios crônicos. Bahtiar et al. (2017), por sua vez, utilizando o mesmo extrato de Harfiani et al. (2017), apresentaram os efeitos significativos sobre a inflamação de osteoartrite induzida por iodoacetato monossódico, incluindo a redução da degradação das cartilagens ao inibir o TNF- $\alpha$  nos processos de inflamação e a MMP-9 (enzimas proteolíticas) na reação da colagenase nas cartilagens.

Xu et al. (2023a) utilizaram nanopartículas de prata verdes biossintetizadas (AgNPs) com extrato aquoso de *A. conyzoides* e exploraram seu mecanismo molecular para suprimir a ativação do inflamassoma NLRP3 *in vitro* e *in vivo* por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias, inibindo as etapas de iniciação e ativação. Os resultados lançaram luz sobre o controle negativo da ativação do inflamassoma supracitado na imunidade inata, destacando a associação das nanopartículas com *A. conyzoides* como agentes anti-inflamatórias e antibacterianas promissoras. Em seu segundo estudo, Xu et al. (2023b) identificaram os principais contribuintes do extrato aquoso de *A. conyzoides* por cromatografia líquida de ultra-desempenho (UPLC) combinada com espectrometria de massa/massa de tempo de voo quadrupolo e os identificaram na supressão da ativação do inflamassoma NLRP3 em dois tipos de macrófagos, além da supressão de liberação de interleucina 11 beta (IL-11 $\beta$ ), interleucina 18 (IL-18) —

citocinas que modulam a resposta imune — e TNF- $\alpha$ .

O estudo de Faqueti et al. (2016) demonstrou, pela primeira vez, os efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios do extrato padronizado de polimetoxiflavonas de *A. conyzoides* (SEPAc) através de comportamentos nocifensivos de ratos induzidos por formalina, prostaglandina E2, citocinas pro-inflamatórias (p.e. IL-1 $\beta$ ) e fator de necrose tumoral do tipo alfa (TNF- $\alpha$ ). O SEPAc (10-300 mg/kg, intragástrico) exibiu efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios em ambas as fases de comportamento nociceptivo após injeção de formalina, com inibição significativa da formação de edema de pata e redução da resposta nocifensiva induzida por injeção intraplantar de PGE-2 e injeção intratecal de interleucina-1 $\beta$ .

Hossain et al. (2013) investigaram a atividade analgésica do extrato etanólico obtido de folhas de *A. conyzoides* utilizando o método de contorções induzidas por ácido acético em camundongos e obtiveram resultados significativos para a atividade antinociceptiva do extrato (500 mg/kg), estatisticamente semelhante aos resultados obtidos nos modelos com diclofenaco sódico (25 mg/kg de peso corporal). Os autores sugeriram que o efeito analgésico periférico da planta pode estar relacionado com a inibição das ciclooxigenases (COX) e/ou lipoxigenases, além de outros mediadores inflamatórios. Por outro lado, a ação analgésica central do extrato etanólico pode ser mediada pela inibição dos receptores centrais da dor.

Sukmawan et al. (2021a) compararam o óleo essencial de *A. conyzoides* L., que possui cerca de 60 compostos identificados, ao não essencial, que inclui alcaloides, flavonoides, polifenóis, quinonas, esteroides e triterpenoides, e à pregabalina, agente de primeira linha para tratamento de dor neuropática, acerca da atividade anti-dor neuropática usando modelos *in vivo* de lesão por constrição crônica, com testes de



hiperalgesia térmica e alodinia. Os animais foram divididos em grupos e testados com o componente óleo essencial, óleo não essencial e pregabalina, de forma individual. A naloxona foi testada contra o componente anti-dor neuropática mais potente para investigar o envolvimento de receptores opioides. Desse modo, concluíram que a atividade do componente do óleo essencial foi comparável à pregabalina.

Em um estudo posterior, Sukmawan et al. (2023) obtiveram e testaram os compostos precoceno II, cariofileno e longifoleno, presentes no óleo essencial de *A. conyzoides*, isoladamente. Como resultado, os dois últimos apresentaram atividade significativa em hiperalgesia ou teste de alodinia realizados em camundongos lesionados por constrição crônica e, comparados à pregabalina, tendo os compostos efeito anti-neuropático equivalente aos da pregabalina. No estudo, constatou-se que estes compostos estão atuando nos receptores opioides, na ativação do canal de potássio sensível a ATP e elevação significativa das concentrações espinhais de GABA.

Além disso, o *A. conyzoides* é uma planta medicinal considerada como uma boa fonte de antioxidantes, as quais também inibem o processo de envelhecimento. Diante disso, Sutjiatmo et al. (2020) estudaram as propriedades antioxidantes e antienvelhecimento *in vitro* utilizando o extrato etanólico da planta. Os resultados apontaram que a espécie possui atividades antioxidantes e antienvelhecimento, ao inibir a atividade das elastases e collagenases, embora sejam inferiores às atividades da quercetina. Anteriormente, Hossain et al. (2013) também reportaram o efeito antioxidante de *A. conyzoides* e mostraram atividade de poder redutor e capacidade quelante de íons Fe<sup>++</sup>. Já posteriormente, Adelakun et al. (2023) utilizaram o extrato aquoso das folhas de *A. conyzoides* para terapêutica de Síndrome do Ovário Policístico (SOP) induzida em ratos fêmeas. Constatou-se que, em comparação com o grupo SOP, o grupo em uso da

terapêutica com o extrato diminuiu significativamente os parâmetros indicadores de estresse oxidativo.

### **Efeitos cicatrizantes**

Arulprakash et al. (2012), utilizando o extrato etanólico de *A. conyzoides* (40 mg/kg/dia) sobre feridas (incisões) cutâneas de ratos, demonstraram que a aplicação tópica de *A. conyzoides* acelera a taxa de cicatrização por melhorar as várias fases de reparo da ferida, incluindo a síntese e maturação do colágeno, a contração da ferida e a epitelização. Além disso, foi observado um aumento de 40% na resistência à tração do tecido tratado.

Sukmawan et al. (2021b) utilizaram extratos etanólicos de *A. conyzoides* L. combinado com *Centella asiatica* e preparação de gel de astaxantina em diferentes concentrações aplicados, por via tópica, a uma ferida de incisão (1,5cm). Ao final do estudo, constataram que a combinação de *A. conyzoides* L. extrato etanólico de folha de tipo flor branca 10%, *C. asiatica* L. Extrato etanólico de folha Urb 5% e astaxantina 0,1% forneceu a melhor atividade de cicatrização de feridas, atribuindo aos flavonoides presentes na folha de *A. conyzoides* L., como kaempferol, as atividades anti-inflamatória, antioxidante e imunomoduladora. Além disso, os alcaloides e saponina da folha também exerceram papel na atividade de cicatrização de feridas por meio da iniciação de fibroblastos, reparo celular e força das células da pele.

### **Atividade antiulcerativa**

Shirwaikar et al. (2003) avaliaram a atividade gastroprotetora do extrato etanólico de *A. conyzoides* em modelos de ratos com úlceras gástricas induzidas por ibuprofeno, etanol ou por estresse por restrição ao frio. As duas doses de extrato etanólico administradas por via oral (500 e 750 mg) diminuíram significativamente as lesões gástricas. Os três modelos de ulceração foram comparados e apresentaram melhores resultados em relação aos grupos controles tratados com medicamentos utilizados no tratamento

e prevenção de úlceras gástricas, como o Misoprostol, no caso da ulceração induzida por ibuprofeno, e a Famotidina, nas úlceras induzidas por estresse e por álcool. Além disso, este estudo sugeriu que a atividade gastroprotetora pode ser mediada pelas atividades antioxidantes, pela atividade inibidora de canal de íons cálcio e pelas propriedades anti-serotoninérgica da espécie *Ageratum conyzoides*.

Segundo os resultados obtidos por Fathihah et al. (2003), em experimentos realizados *in vivo*, tanto o extrato etanólico quanto o extrato aquoso de *A. conyzoides* possuem potencial antiulcerativo em ratos com úlceras gástricas induzidas por etanol e HCl.

### **Efeitos espasmolíticos**

Yamamoto et al. (1991), utilizando o extrato aquoso de *A. conyzoides*, relataram a diminuição da resposta máxima contrátil do íleo de porquinho-da-índia à acetilcolina e à histamina, além da indução de uma contração tônica neste mesmo órgão, a qual foi antagonizada por atropina e difenidramina (anti-histamínico), sugerindo que o extrato tem uma ação agonista parcial nos receptores histaminérgicos.

Por outro lado, Silva, Capaz e Vale (2000) estudaram os efeitos da fração solúvel em água (FSA) do extrato aquoso das folhas de *A. conyzoides* sobre a contração da musculatura lisa do duodeno e do útero de ratos. As doses de 0,2 e 0,4 mg/mL induziram um relaxamento do músculo liso tanto do duodeno quanto do útero. Os resultados apresentados também demonstram que a FSA reduziu a capacidade de contração máxima dos órgãos induzida pela acetilcolina ou pelo cloreto de cálcio. O relaxamento da musculatura lisa foi potencializado pela teofilina (ação sinérgica), sugerindo que o efeito observado seja por inibição AMPc (adenosina monofosfatase cíclica) fosfodiesterase.

Perantoni et al. (2020) demonstraram que o óleo essencial de *A. conyzoides* inibe a contração induzida por KCl no ducto deferente de camundongo. Tais

resultados sugerem o uso de *A. conyzoides* como uma nova opção de tratamento para a ejaculação precoce por meio da inibição da contração muscular (PERANTONI et al., 2020).

### **Efeitos hematopoiéticos**

No trabalho de Ita et al. (2007), três diferentes doses de extrato etanólico obtido de folhas de *A. conyzoides* (200 mg/kg, 400 mg/kg e 500 mg/kg) foram administradas em ratos por 30 dias. Observou-se um acentuado aumento, sobretudo nas doses mais altas do extrato, no volume de células sanguíneas, na concentração de hemoglobina e no aumento da contagem de glóbulos vermelhos, indicando um possível tratamento para anemia.

Ola-Davies e Akinrinde (2016), por sua vez, utilizando o mesmo extrato, avaliaram o efeito protetor contra alterações hematológicas, séricas e histológicas induzidas por administração de arsenato de sódio em ratos Wistar. Os resultados deste estudo indicam que o extrato etanólico de *A. conyzoides* possui forte potencial para proteger contra toxicidades induzidas por arsenito de sódio, uma vez que restaurou significativamente o hematócrito, a hemoglobina, as hemácias e os leucócitos, assim como, restabeleceu os valores de albumina sérica, globulina e proteínas totais aos valores normais. Os autores sugerem que essa melhora deve ocorrer devido ao efeito antioxidante dos constituintes da planta. Assim, nota-se que *A. conyzoides* possui notável potencial para reverter as alterações nas células sanguíneas.

### **Atividade antidiabética**

Nyunai et al. (2009) estudaram *in vivo* (em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina) o extrato aquoso das folhas de *A. conyzoides*. Neste estudo, as doses de 200mg/kg e 300 mg/kg apresentaram atividades hipoglicêmicas e anti-hiperglicêmicas estatisticamente significantes.

Adebayo et al. (2010a) observaram uma diminuição

significativa no nível de glicose no soro dos ratos tratados com precoceno II de *A. conyzoides* isolado, sugerindo uma atividade hipoglicemiante do composto.

Mais tarde, Agunbiade et al. (2012) reportaram um efeito hipoglicemiante do extrato aquoso de *A. conyzoides* relativamente mais fraco comparado ao agente de referência (Glibenclamida 10 mg/kg). Por isso, sugeriram que o uso desse extrato com outros hipoglicemiantes pode ser benéfico para o tratamento de diabetes.

Atawodi, Adepoju e Nzelibé (2017) exploraram o potencial anti-hiperglicêmico e hipolipidêmico de *A. conyzoides* em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina a 60mg/kg em tampão citrato frio 0,1 M pH 4,5. Em seus resultados, o uso do extrato metanólico de folhas, caules e raízes reduziu significativamente os níveis de glicose sérica em grupos diabéticos tratados em comparação com o controle diabético, além da redução de colesterol e triglicérides. Mais tarde, Ojewale et al. (2020) utilizaram o extrato etanólico da raiz em ratos diabéticos induzidos por aloxana 150mg/kg por via intraperitoneal. Nesse estudo, os ratos que receberam o extrato melhoraram significativamente os níveis de glicose e, conseqüentemente, o desempenho do sistema cardiovascular. Houve, também, diminuição de triglicérides e LDL (lipoproteína de baixa densidade), aumento de HDL (lipoproteína de alta densidade) e redução do conteúdo cardíaco de catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutatona peroxidase (GPx) — compostos oxidativos.

Adelakun et al. (2022) relataram importante atividade antidiabética e diminuição de obesidade por meio do uso terapêutico do extrato foliar aquoso de *A. conyzoides* em ratos fêmeas randomizadas com SOP induzida. Em seus resultados, não só reportaram a diminuição do peso final da gordura corporal e abdominal dos ratos tratados com o extrato de *A.*

*conyzoides*, como também a redução significativa de hormônios andrógenos livres, como a testosterona. Além disso, houve significativa redução dos níveis de glicose, colesterol e triglicérides, aumento de HDL-C e diminuição de VLDL-C. Dessa forma, o estudo sugere que, para além do sucesso de *A. conyzoides* no tratamento da SOP, o extrato mitigou a síndrome metabólica fomentada pela doença.

### **Atividade antitumoral**

Rosangkima e Prasad (2004) estudaram a atividade antitumoral dos extratos etanólicos e aquosos de cinco diferentes tipos de plantas de regiões da Índia, incluindo *A. conyzoides*, contra ascite murina de linfoma de Dalton. Houve atividade antitumoral significativa apenas para uma dose (100 mg/kg) estudada do extrato aquoso obtido de raízes de *A. conyzoides*.

Momesso, Moura, Constantino (2008), em estudos *in vivo*, avaliaram a atividade antitumoral das frações clorofórmica e metanólica do extrato bruto de *A. conyzoides* sobre o crescimento do tumor de Ehrlich. Com relação à fração clorofórmica, foi constatado que ocorreu indução do crescimento tumoral. Em contrapartida, os grupos tratados com as frações metanólicas estabilizadas por autoclavagem ou não estabilizadas de 50 mg/kg ou com a fração metanólica estabilizada de 100 mg/kg apresentaram redução do crescimento neoplásico de forma significativa.

Adebayo et al. (2010b) estudaram cinco tipos de extratos obtidos das folhas de *A. conyzoides* (éter de petróleo, etilacetato, n-butanol, aquoso e etanólico) em algumas linhagens de células tumorais utilizando o ensaio de sulforodamina B (*in vitro*). Os extratos de éter de petróleo e, sobretudo, de etilacetato mostraram atividade inibitória significativa em diferentes linhagens de células tumorais.

Devido ao uso medicinal de *A. conyzoides* e outras plantas em Burkina Faso, na África Ocidental, Bayala et al. (2014) estudaram, além das atividades antioxidantes



e anti-inflamatórias, a atividade antiproliferativa dos óleos essenciais das plantas sobre linhagens de células tumorais. Os autores reportaram que *A. conyzoides* apresentou efeito antiproliferativo em células tumorais prostáticas (LNCaP e PC-3) e linhagens celulares de glioblastoma (SF-767 e SF-763). Os resultados justificaram a utilização de *A. conyzoides* e de outras plantas da região de Burkina Faso na medicina tradicional como antioxidantes, anti-inflamatórios e anti tumorais/antiproliferativos.

Detering et al. (2017), na Austrália, realizaram um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de *A. conyzoides* no tratamento de hipertrofia prostática benigna (HPB). Neste estudo, 109 homens com diagnóstico de HPB e idade entre 41 e 76 anos receberam, durante 12 semanas, comprimidos de 250 mg/dia de extrato de álcool etílico da parte aérea de *A. conyzoides*. Foram observadas uma redução do IPSS total (Escore Internacional de Sintomas Prostáticos) e da frequência urinária após tratamento. No entanto, os exames indicaram que os níveis de hormônios esteroidais, de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), do antígeno prostático específico (PSA), de lipídeos e de glicose sanguínea não apresentaram mudanças significativas. O extrato de *A. conyzoides* foi efetivo na redução da expressão de RNAm que codifica a enzima 5-alfa-redutase do tipo 2 e do tipo 1 em células da próstata humana, sugerindo que *A. conyzoides* pode ser um tratamento efetivo para reduzir os sintomas de HPB em homens saudáveis, por meio da inibição da atividade da enzima 5-alfa-redutase.

Lin et al. (2020) estudaram os efeitos antitumorais dos flavonoides presentes em *A. conyzoides* no adenocarcinoma cervical humano. Primeiramente, detectaram os flavonoides na planta que inibiram significativamente a proliferação, invasão, migração e clonalidade das células HeLa — células tumorais de grande capacidade mitótica — do adenocarcinoma

cervical humano *in vitro*. Durante o estudo, relatou-se a capacidade desses flavonoides de induzir a parada da fase S e apoptose e, conseqüentemente, a redução do nível de espécies reativas de oxigênio intracelular (ROS) nessas células. Além disso, *in vivo*, demonstraram que os flavonoides de *A. conyzoides* inibiram significativamente o crescimento do tumor de xenoenxerto HeLa e a transição epitelial-mesenquimal.

### **Avaliação da toxicidade**

*A. conyzoides* possui uma ampla variedade de metabólitos secundários, frequentemente relacionados a mecanismos de proteção da planta contra predadores e patógenos. Alguns compostos podem causar alterações metabólicas prejudiciais ao homem e aos animais, por isso, é relevante o estudo da toxicidade da espécie. Três estudos sobre a avaliação toxicológica de *A. conyzoides* foram selecionados e estão apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2** - Avaliação toxicológica de *Ageratum conyzoides*.

AUTOR(ES)/ANO DE PUBLICAÇÃO	EXTRATO	OBJETIVO	RESULTADOS
TOXICIDADE			
Adebayo et al. (2010a)	Precoceno II extraído da fração de éter de petróleo.	Avaliação toxicológica de precoceno II <i>in vivo</i> .	Não apresentou toxicidade.
Diallo et al. (2014)	Extrato hidroalcoólico de <i>A. conyzoides</i> .	Avaliação toxicológica <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Foi relatado aumento do peso do fígado, do baço e dos rins, além do aumento da glicose sanguínea. Os efeitos foram atribuídos aos alcaloides.
Palmer et al. (2019)	Extrato etanólico sem alcaloides de <i>A. conyzoides</i> .	Avaliação de segurança toxicológica.	Não apresentou toxicidade.

**Fonte:** Elaborada pelos autores, baseado nos dados extraídos dos artigos analisados.

Adebayo et al. (2010a) avaliaram a toxicidade do precoceno II (25 e 50mg/kg) *in vivo* e não relataram nenhuma variação estatisticamente significativa nos níveis de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), proteína total, albumina, bilirrubina total, ureia e creatinina. Além disso, os cortes histológicos não demonstraram lesões para fígado, rim ou baço que sugerissem toxicidade.

Diallo et al. (2014), por sua vez, realizaram um estudo de toxicidade subcrônica *in vivo* em 90 dias e a toxicidade *in vitro* de *A. conyzoides* (extrato hidroalcoólico). Os autores reportaram um aumento relativo do fígado, baço e rim em comparação ao grupo controle, além de um aumento significativo de glicose sanguínea, de TGO e de TGP para as doses de 500 e 1000 mg/kg. Os autores atribuíram os efeitos tóxicos aos alcaloides totais, sobretudo os alcaloides pirrolizidínicos presentes nesta espécie. Já Palmer et al. (2019) avaliaram a toxicidade do extrato etanólico de *A. conyzoides* sem alcaloides nas doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg/d durante 90 dias consecutivos e observaram que não houve toxicidade.

## CONCLUSÃO

Diante do exposto e dos diferentes resultados observados nos artigos revisados, é possível afirmar que os usos populares de *Ageratum conyzoides* possuem evidências científicas que sugerem inúmeros benefícios e possibilidades terapêuticas da espécie vegetal diante dos processos fisiopatológicos. Dentre os estudos selecionados, apenas um utilizou ensaio clínico como método de avaliação, enquanto o restante se limitava a estudos *in vitro* e/ou *in vivo*. Isso indica que, apesar dos resultados observados, ainda é necessário o desenvolvimento de mais estudos, principalmente com o extrato aquoso, tendo em vista que é a forma mais consumida pela população.

## AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

À Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UFSJ (PROPE), aos mestres Geniane Viana Rabelo, Matheus Viana e Victória Bessa Alvarenga da Universidade Federal de São João del-Rei, *Campus Dom Bosco*, pelo suporte nas análises dos artigos e pelas valiosas informações e sugestões sobre a espécie *Ageratum conyzoides*.

**CONFLITO DE INTERESSE**

Nada a declarar.

**REFERÊNCIAS**

ADEBAYO, A.H.; ZENG, G.Z.; ZHANG, Y.M.; JI, C.J.; AKINDAHUNSI, A.A.; TAN, N.H. Toxicological evaluation of precocene II isolated from *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) in Sprague Dawley rats. **African Journal of Biotechnology**, v. 9, n. 20, p. 2938-2944, mai 2010.

ADEBAYO, A.H.; TAN, N.H.; AKINDAHUNSI, A.A.; ZENG, G.Z.; ZHANG, Y.M. Anticancer and antiradical scavenging activity of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Pharmacognosy Magazine**, [S.L.], v. 6, n. 21, p. 62, 2010. EManuscript Technologies. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1296.59968>.

ADELAKUN, S.A.; UKWENYA, V.O.; PETER, A.B.; SIYANBADE, A.J.; AKINWUMIJU, C.O. Therapeutic effects of aqueous extract of bioactive active component of *Ageratum conyzoides* on the ovarian-uterine and hypophysis-gonadal axis in rat with polycystic ovary syndrome: histomorphometric evaluation and biochemical assessment. **Metabolism Open**, [S.L.], v. 15, p. 100201, set. 2022. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metop.2022.100201>.

AGUNBIADE, O.S.; OJEZELE, O.M.; OJEZELE, J.O.; AJAYI, A.Y. Hypoglycaemic activity of *Commelina africana* and *Ageratum conyzoides* in relation to their mineral composition. **African Health Sciences**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 198-203, 24 jul. 2012. African Journals Online (AJOL). DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v12i2.19>.

ARULPRAKASH, K.; MURUGAN, R.; PONRASU, T.; IYAPPAN, K.; GAYATHRI, V. S.; SUGUNA, L. Efficacy of *Ageratum conyzoides* on tissue repair and collagen formation in rats. **Clinical And Experimental Dermatology**, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 418-424, 27 mar. 2012. Oxford University Press (OUP). DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2011.04285.x>.

ATAWODI, S.E.; ADEPOJU, O.A.; NZELIBE, H.C.

Antihyperglycaemic and hypolipidemic effect of methanol extracts of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) in normal and diabetic rats. **Tropical Journal Of Pharmaceutical Research**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 989-9, 2 jun. 2017. African Journals Online (AJOL). DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v16i5.4>.

BAHTIAR, A.; NURAZIZAH, M.; ROSELINA, T.; TAMBUNAN, A. P.; ARSIANTI, A. Ethanolic extracts of babandotan leaves (*Ageratum conyzoides* L.) prevents inflammation and proteoglycan degradation by inhibiting TNF- $\alpha$  and MMP-9 on osteoarthritis rats induced by monosodium iodoacetate. **Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 270-277, mar. 2017. Medknow. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.03.006>.

BAYALA, B.; BASSOLE, I.H.N.; GNOULA, C.; NEBIE, R.; YONLI, A.; MOREL, L.; SIMPORE, J. Chemical Composition, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Proliferative Activities of Essential Oils of Plants from Burkina Faso. **Plos One**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 1-11, 24 mar. 2014. Public Library of Science (PLoS). DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0092122>.

BMJ, 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Journals**, v. 372, n. 71, p. 1-9, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.

BRAGA. C.M. **Histórico da utilização de Plantas Medicinais**. 2011. Monografia (Programa de Graduação em Licenciatura em Ciências Biológicas). Universidade de Brasília, Universidade Estadual de Goiás, Brasília (DF).

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde** [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2012.

CHAHAL, R.; NANDA, A.; AKKOL, E.K.; SOBARZO-



SÁNCHEZ, E.; ARYA, A.; KAUSHIK, D.; MITTAL, V. *Ageratum conyzoides* L. and Its Secondary Metabolites in the Management of Different Fungal Pathogens.

**Molecules**, [S.L.], v. 26, n. 10, p. 2933, 14 maio 2021. MDPI AG. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26102933>.

DETERING, M.; STEELS, E.; KOYYALAMUDI, S.R.; ALLIFRANCHINI, E.; BOCCHIETTO, E.; VITETTA, L. *Ageratum conyzoides* L. inhibits 5-alpha-reductase gene expression in human prostate cells and reduces symptoms of benign prostatic hypertrophy in otherwise healthy men in a double blind randomized placebo controlled clinical study. **Biofactors**, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 789-800, 19 out. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/biof.1389>.

DIALLO, A.; EKLUGA-DEGBEKU, K.; AMEGBOR, K.; AGBONON, A.; AKLIKOKOU, K.; CREPPY, E. et al. In vivo and in vitro toxicological evaluation of the hydroalcoholic leaf extract of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 155, n. 2, p. 1214-1218, set. 2014. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2014.07.005>.

FAQUETI, L.G.; BRIEUDES, V.; HALABALAKI, M.; SKALTSOUNIS, A.L.; NASCIMENTO, L.F.; BARROS, W.M. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of standardized extract of polymethoxyflavones from *Ageratum conyzoides*. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 194, p. 369-377, dez. 2016. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.09.025>.

FATHIHAH, B.; MAHMOOD, A.A.; SIDIK, K.; SALMAH, I. The antiulcer and cytoprotective effect of *ageratum conyzoides*-honey combination in rats. **Journal of Health and Translational Medicine (JUMMEC)**, v. 8, n. 1, p. 28-32, 2003.

GALATI, E.M.; MICELI, N.; TAVIANO, M.F.; SANOGO, R.; RANERI, E. Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of *Ageratum conyzoides*. **Pharmaceutical**

**Biology**, [S.L.], v. 39, n. 5, p. 336-339, jan. 2001. Informa UK Limited. DOI: <http://dx.doi.org/10.1076/phbi.39.5.336.5891>.

HARFIANI, E.; SUCI, R.N.; ARSIANTI, A.; BAHTIAR, A.; BASAH, K. Functional analysis of *Ageratum conyzoides* L. (babandotan) leaves extract on rheumatoid arthritis model rat. **Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 429, 1 mar. 2017. Innovare Academic Sciences Pvt Ltd. DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i3.16428>.

HOSSAIN, H.; KARMAKAR, U.K.; BISWAS, S.K.; SHAHID-UD-DAULA, A.F.M.; JAHAN, I.A.; ADNAN, T. et al. Antinociceptive and antioxidant potential of the crude ethanol extract of the leaves of *Ageratum conyzoides* grown in Bangladesh. **Pharmaceutical Biology**, [S.L.], v. 51, n. 7, p. 893-898, 11 abr. 2013. Informa UK Limited DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/13880209.2013.770535>.

ITA, S.O.; ETIM, O.E.; BEN, E.E.; EKPO, O.F. Haematopoietic properties of ethanolic leaf extract of *Ageratum conyzoides* (goat weed) in albino rats. **Nigerian Journal Of Physiological Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 1-2, p. 7-83, 28 maio 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/njps.v22i1-2.54883>.

LIN, Z.; LIN, Y.; SHEN, J.; JIANG, M.; HOU, Y. Flavonoids in *Ageratum conyzoides* L. exert potent antitumor effects on human cervical adenocarcinoma HeLa cells in vitro and in vivo. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2020, n. 4, p. 1-10, 4 maio 2020. Hindawi Limited. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/2696350>

MAGALHÃES, J.F.G.; VIANA, C.F.G.; ARAGÃO JÚNIOR, A.G.M.; MORAES, V.G.; RIBEIRO, R.A.; VALE, M.R. Analgesic and antiinflammatory activities of *Ageratum conyzoides* in rats. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 183-188, maio 1997. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1573\(199705\)11:33.0.co;2-8](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(199705)11:33.0.co;2-8).

MATOS, F.J.A.; LORENZI, H. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa: Jardim Botânico Plantarum, p. 512, 2002.

MELLO, S.V.G.V.; DA ROSA, J.S.; FACCHIN, B.M.; LUZ, A.B.G.; VICENTE, G.; FAQUETI, L.G. et al. Beneficial effect of *Ageratum conyzoides* Linn (Asteraceae) upon inflammatory response induced by carrageenan into the mice pleural cavity. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 194, p. 337-347, dez. 2016. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.09.003>.

MOMESSO, L.S.; MOURA, R.M.X.; CONSTANTINO, D.H.J. Atividade antitumoral do *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 660-663, set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2009000500002>.

MOURA, A.C.A.; SILVA, E.L.F.; FRAGA, M.C.A.; WANDERLEY, A.G.; AFIATPOUR, P.; MAIA, M.B.S. Antiinflammatory and chronic toxicity study of the leaves of *Ageratum conyzoides* L. in rats. **Phytomedicine**, [S.L.], v. 12, n. 1-2, p. 138-142, jan. 2005. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2003.12.003>

NAKAJIMA, J.N. *Ageratum* in: Lista de Espécies da Flora do Brasil [Internet]. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB15932>. Acesso em: 14 jun 2021.

NYUNAÏ, N.; NJIKAM, N.; ABDENNEB, E.; MBAFOR, J.; LAMNAOUER, D. Hypoglycaemic and antihyperglycaemic activity of *Ageratum conyzoides* L. in rats. **African Journal Of Traditional, Complementary And Alternative Medicines**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 30-123, 28 jul. 2010. African Journals Online (AJOL). DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/ajtcam.v6i2.57083>.

OJEWALE, A.; MADA, S.; OYEBADJO, S.; AFODUN, A.; ALADEYELU, O.; KOLAWOLE, B. Cardioprotective Activities of Ethanolic Extract Root of *Ageratum conyzoides* on Alloxan-Induced Cardiotoxicity in Diabetic Rats. **Biomed Research International**, [S.L.],

v. 2020, p. 1-9, 19 nov. 2020. Hindawi Limited. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/3189672>.

OKUNADE, A.L. *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Fitoterapia**, [S.L.], v. 73, n. 1, p. 1-16, fev. 2002. Elsevier BV. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0367-326x\(01\)00364-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0367-326x(01)00364-1).

OLA-DAVIES, O.; AKINRINDE, A. Acute sodium Arsenite-induced hematological and biochemical changes in wistar rats: protective effects of ethanol extract of *Ageratum conyzoides*. **Pharmacognosy Research**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 26-30, 2016. EManuscript Technologies. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0974-8490.178645>.

OLIVEIRA, O.W.; PETROVICK, P.R. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 20, p. 641-650, set. 2010. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2010000400026>.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. 2013. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/95008/1/9789243506098\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/95008/1/9789243506098_spa.pdf) . Acesso em: 24 mar. 2020.

PALMER, P.A.; BRYSON, J.A.; CLEWELL, A.E.; ENDRES, J.R.; HIRKA, G.; VÉRTESI, A. et al A comprehensive toxicological safety assessment of an extract of *Ageratum conyzoides*. **Regulatory Toxicology And Pharmacology**, [S.L.], v. 103, p. 140-149, abr. 2019. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.027>

PERANTONI, L.G.Z.; SPANGLER, L.P.; RABELO, G.V.; VIANA, M.; OLIVEIRA, J.A.C.; LIMA, R.K. et al. Spasmolytic Effects of *Ageratum conyzoides* in Vas Deferens. **Med Aromat Plants (Los Angeles)**, v. 9, n. 353, p. 2167-0412.20, 2020. DOI: 10.35248/2167-0412.20.9.353.

RABELO, G.V. **Efeito do óleo essencial de *Ageratum Conyzoides* sobre a contração do ducto deferente e do jejuno.** Dissertação (Mestrado em Ciências Morfofuncionais) - Universidade Federal de São João del-Rei. São João del-Rei, p. 5. 2021.

RODRIGUES, A.G.; DE SIMONI, C. Plantas medicinais no contexto de políticas públicas. **Informe Agropecuário, Belo Horizonte**, v. 31, n. 255, p. 7-12, 2010.

ROSANGKIMA, G.; PRASAD, S.B. Antitumour activity of some plants from Meghalaya and Mizoram against murine ascites Dalton's lymphoma. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 42, p. 981-988, out 2004.

SANTOS, R.F.; NUNES, B.M.; SÁ, R.D.; SOARES, L.A.L.; RANDAU, K.P. Morpho-anatomical study of *Ageratum conyzoides*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 679-687, nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2016.07.002>.

SHIRWAIKAR, A.; BHILEGAONKAR, P.M.; MALINI, S.; KUMAR, J.S. The gastroprotective activity of the ethanol extract of *Ageratum conyzoides*. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 86, n. 1, p. 117-121, maio 2003. Elsevier BV. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741\(03\)00050-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741(03)00050-3).

SILVA, M.J.M.; CAPAZ, F.R.; VALE, M.R. Effects of the water soluble fraction from leaves of *Ageratum conyzoides* on smooth muscle. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 130-132, mar. 2000. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1573\(200003\)14:23.0.co;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(200003)14:23.0.co;2-4).

SILVA, R.S.; SILVA, M.W.F.; BEZERRA, G.B.; RAMOS, C.S. Chemical profiles and antimicrobial activities of plants utilized in Brazilian traditional medicine. **Eclética Química Journal**, [on-line], v. 46, n. 1, p. 35-40, 1 jan. 2021. Eclética Química Journal. DOI: <http://dx.doi.org/10.26850/1678-4618eqj.v46.1.2021.p35-40>.

SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.

SOUZA, V.C.; LORENZI, H. Botânica Sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG III. Nova Odessa: Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo. 2012.

SUKMAWAN, Y. P.; ANGGADIREDA, K.; ADNYANA, I.K. Anti-neuropathic pain mechanistic study on *A. conyzoides* essential oil, precocene II, caryophyllene, or longifolene as single agents and in combination with pregabalin. **Cns & Neurological Disorders - Drug Targets**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 924-931, jul. 2023. Bentham Science Publishers Ltd. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1871527321666220418121329>.

SUKMAWAN, Y.P.; ALIFIAR, I.; NURDIANTI, L.; NINGSIH, W.R. Wound Healing Effectivity of the ethanolic extracts of *Ageratum conyzoides* L. Leaf (White and Purple Flower Type) and *Centella asiatica* and *Astaxanthin* Combination gel preparation in animal model. **Turkish Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 609-615, 28 out. 2021. Galenos Yayınevi. DOI: <http://dx.doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.34676>.

SUKMAWAN, Y.P.; ANGGADIREDA, K.; ADNYANA, I.K. Anti-neuropathic pain Activity of *Ageratum conyzoides* L due to the essential oil components. **Cns & Neurological Disorders - Drug Targets**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 181-189, 25 maio 2021. Bentham Science Publishers Ltd.. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1871527319666201120144228>.

SUTJIATMO, A.B.; EDRIAYANI, N.; MULYASARI, T.E.; HERMANTO, F.; FAHRAUK, M.; SUKANDAR, E.Y. et al. Antioxidant and antiaging assays of *Ageratum conyzoides* (L.) ethanolic extract. **Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 7, n. 3, p. 145-152, 2020.



XU, Z.; JI, R.; ZHA, X.; ZHAO, H.; ZHOU, S. The aqueous extracts of *Ageratum conyzoides* inhibit inflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation. *Journal Of Ethnopharmacology*, [S.L.], v. 309, p. 116353, jun. 2023. Elsevier BV. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2023.116353>.

XU, Z.; ZHA, X.; JI, R.; ZHAO, H.; ZHOU, S. Green biosynthesis of silver nanoparticles using aqueous extracts of *Ageratum Conyzoides* and their anti-inflammatory effects. *Acs Applied Materials & Interfaces*, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 13983-13992, 7 mar. 2023. American Chemical Society (ACS). DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acsami.2c22114>.

YADAV, N.; GANIE, S.A.; SINGH, B.; CHHILLAR, ANIL K.; YADAV, S.S. Phytochemical constituents and ethnopharmacological properties of *Ageratum conyzoides* L. *Phytotherapy Research*, [S.L.], v. 33, n. 9, p. 2163-2178, 10 jul. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6405>.

YAMAMOTO, L.A.; SOLDERA, J.C.; EMIM, J.A. S.; GODINHO, R.O.; SOUCCAR, C.; LAPA, A.J.. Pharmacological screening of *Ageratum conyzoides* L. (mentrasto). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [S.L.], v. 86, n. 2, p. 145-147, 1991. *FapUNIFESP (SciELO)*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02761991000600033>.

## Assessment of the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus and associated variables

Avaliação da qualidade de vida de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e variáveis associadas

**Mariana Caroliny Ferreira; André Oliveira Baldoni; Caroline Pereira Domingueti\***

Universidade Federal de São João del-Rei – Campus Centro Oeste Dona Lindu – Divinópolis – MG – Brasil

Corresponding author: Caroline Pereira Domingueti (ORCID: 0000-0001-7518-341X)

E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br

Data de Submissão: 17/04/2024; Data do Aceite: 01/10/2024.

Citar: FERREIRA, M.C.; BALDONI, A.O.; DOMINGUETI, C.P. Assessment of the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus and associated variables. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, v. 7, n. 1, p. 21 - 32, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.1-3>

### ABSTRACT

**Introduction:** The lifelong treatment, comorbidities and complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM) may result in compromised patients' quality of life (QOL). This study aimed to evaluate the QOL of patients with T2DM and analyze the association between clinical, sociodemographic and laboratory variables with the QOL.

**Methods:** A cross-sectional study was carried out in 265 patients with T2DM treated at the Basic Health Units. QOL, knowledge and attitude were evaluated by validated questionnaires. Clinical, sociodemographic and laboratory data were collected. **Results:** Among patients interviewed, 53.6% had good, 31.7% very good, 10.9% regular and 3.8% excellent QOL. The levels of glycated hemoglobin (HbA1c), isolated albuminuria and urinary albumin/creatinine ratio were higher in the group of patients with regular QOL than in the group with good, very good or excellent QOL. The group with regular QOL had a higher proportion of individuals with HbA1c levels  $\geq 7.0\%$ , high-density lipoprotein cholesterol  $\leq 50$  mg/dL and isolated albuminuria  $\geq 174$  mg/L compared to the group with good, very good or excellent QOL. Knowledge and attitude towards T2DM had no impact on QOL, whereas female sex was independently associated with regular QOL. **Conclusion:** Poor glycemic control, increased albuminuria, reduced high-density lipoprotein cholesterol levels were more frequent in T2DM patients with regular QOL and female sex were independently associated with regular QOL.

**Keywords:** Diabetes complications; Health knowledge, attitudes, practice; Indicators of quality of life.

### RESUMO

**Introdução:** O tratamento por toda vida, comorbidades e complicações do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) podem resultar em comprometimento da qualidade de vida (QV). Este estudo teve como objetivo avaliar a QV de pacientes com DM2 e analisar a associação entre parâmetros sociodemográficos, clínicos e laboratoriais com a QV. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal com 265 pacientes com DM2 atendidos nas Unidades Básicas de Saúde. QV, conhecimento e atitude foram avaliados por questionários validados. Foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais. **Resultados:** Dentre os pacientes, 53,6% apresentaram QV boa, 31,7% muito boa, 10,9% regular e 3,8% excelente. Os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), albuminúria isolada e relação albumina/creatinina urinária foram maiores no grupo de pacientes com QV regular do que no grupo com QV boa, muito boa ou excelente. O grupo com QV regular apresentou maior proporção de indivíduos com níveis de HbA1c  $\geq 7,0\%$ , colesterol da lipoproteína de alta densidade  $\leq 50$  mg/dL e albuminúria isolada  $\geq 174$

mg/L em comparação com o grupo com QV boa, muito boa ou excelente. Conhecimento e atitude em relação ao DM2 não tiveram impacto na QV, enquanto que o sexo feminino foi independentemente associado com uma QV regular. **Conclusão:** Controle glicêmico insatisfatório, albuminúria aumentada e níveis reduzidos de colesterol da lipoproteína de alta densidade foram mais frequentes nos pacientes com DM2 com qualidade de vida regular e o sexo feminino foi independentemente associado à qualidade de vida regular.

**Palavras-chaves:** Conhecimentos, atitudes e práticas em saúde; Complicações do diabetes; Indicadores de qualidade de vida.

## INTRODUCTION

As it is a chronic disease, type 2 diabetes mellitus (T2DM) individuals who maintain poor glycemic control may develop complications over time such as retinopathy, nephropathy, neuropathy and cardiovascular disease. These complications significantly increase the costs of patient care and harm their quality of life (QOL) (FARIA et al., 2013).

Living with DM is characterized by states of imbalance related to metabolic changes, psychological readjustments, changes in eating habits, among others, which becomes a challenge for the patient and their family members and is associated with strong social impact on patients' lives (MOREIRA et al., 2009). These social and emotional factors can impact the metabolic control of the disease, which is related to the action of counter-regulatory hormones, such as adrenalin (FLÔR et al., 2018).

Health prevention, promotion and recovery are objectives for a better QOL of the individual with T2DM, strategies adopted by primary health care, as a national public policy. QOL is increasingly being used to evaluate the impact of a disease on a population, because this factor is recognized as an important public health indicator (MIRANZI et al., 2008; OLIVEIRA-CAMPOS et al., 2013).

The evaluation of patient's knowledge about T2DM and their attitudes towards the disease is extremely important for the adoption of health care strategies

actions that aim to promote a healthy lifestyle and diet, encourage the practice of physical activity and the adherence to pharmacological treatment. DM education and a positive attitude towards the disease are related to the success of the treatment, good glycemic control, prevention of complications and QOL patients' improvement (RODRIGUES, 2011).

In this context and considering the lack of Brazilian studies about the influence of clinical, sociodemographic and laboratory variables on the QOL of T2DM patients, it is essential to identify the factors that contribute to a poor QOL. It is believed that these findings may be useful to guide public policies aimed at improving QOL of patients affected by the disease, developing autonomy and increasing the well-being of these individuals. Therefore, the aim of this study was to evaluate the QOL of patients with T2DM and analyze the association between clinical, sociodemographic and laboratory variables with the QOL.

## METHODS

This is a cross-sectional observational study. Data were obtained from patients with T2DM between May 2018 and December 2019 in Divinópolis - MG. This city has 43 primary health care units, which offers treatment to approximately 10,800 patients with T2DM.

The study population consisted of patients aged between 18 and 80 years with clinical and laboratory diagnosis of T2DM, cared for at primary health care

units and who had registered data in the Integrated Health System. The exclusion criteria were people who were unable to respond legally and those with mental disabilities.

The study performed by Miranzi et al. (2008) was used for sample calculation. It was estimated that 20% of patients with T2DM have reasonable QOL, with a sampling error of 5% and a 95% confidence level, resulting in 241 patients with T2DM. To this value 10% was added for possible losses resulting in a total of 265 patients.

The city is divided into eleven health regions. In each region, one primary health care unit that had a minimum structure for the application of data collection instruments, as recommended by CNS/MS Resolution No. 466/12, was chosen by lottery. The eleven selected primary health care units had 1,523 patients with T2DM who had registered data in Integrated Health System. Among these, 265 patients were interviewed on the days they were at the primary health care units for medical appointment or to collect blood sample for tests, with the number of patients interviewed in each health care unit proportional to the number of patients attended and registered in that unit. Convenience sampling was carried out to recruit patients from each primary health care unit selected.

The main clinical, sociodemographic and laboratory data that could be associated with a worse quality of life of T2DM patients were collected. Socioeconomic and demographic data, data related to lifestyle, medication use and general health status, including the main comorbidities and complications of DM, were collected through a questionnaire. Clinical data, including medication use and main comorbidities and complications of DM, was also collected from the Integrated Health System and medical records. Laboratory data were collected from the Integrated Health System and medical records, considering the most recent exam available in the last 6 months.

During the interview, others validated questionnaires were also applied, including the Summary Brazilian Version of the Diabetes Instrument Quality of Life Measure (DQOL-Brazil-8) (CORRER et al., 2008); Brazilian version of the Diabetes Knowledge Questionnaire Instrument (DKN-A) (RODRIGUES, 2011) and Brazilian version of the Attitude Questionnaire Instrument (ATT-19) (TORRES et al., 2005).

Data from the DQOL Brasil-8 questionnaire were assessed using a 5-point Likert scale. Scores range from 1 "a lot" to 5 "nothing" for the satisfaction domain and range from 1 "never" to 5 "forever" for the domains of impact and concerns. On these scales, the closer the result is to 1, the better the QOL. The QOL of patients was determined based on the average score obtained for the domains and was classified as: excellent (average score 1), very good (average score 2), good (average score 3), regular (average score 2) and poor (average score 1) (CORRER et al., 2008).

The data attributed to the DKN-A questionnaire used score one for correct answer and zero for the incorrect answer. Items 1 to 12 require a single correct answer, while items 13 to 15 require two correct answers to obtain score one. The total score can vary from 0 to 15, with a total score above 8 indicating that the patient has knowledge about T2DM (RODRIGUES, 2011; TORRES et al., 2005).

The ATT-19 questionnaire assessed the information using a 5-point Likert scale (score 1 for "strongly disagree" to score 5 for "strongly agree"). The total score can vary from 19 to 95 points and a total score above 70 points indicates a positive attitude towards the disease (TORRES et al., 2005). After the analysis, it was observed that no patient had a score above 70 points, therefore, a score of 55 points (60% of the score) was used as indicative of a positive attitude. This adaptation was made to enable comparison between higher and lower scores in this study.



For the statistical analysis of the data, patients were distributed into two groups according to QOL: group 1 patients with regular QOL; and group 2 patients with good, very good or excellent QOL. The results obtained were analyzed using the statistical program SPSS 20.0. The Shapiro-Wilk normality test was performed for continuous variables. For the variables that presented a normal distribution, the mean and standard deviation values were calculated, and the T test was used to compare the groups. For variables that did not have a normal distribution, the median and the 25 and 75% percentiles were calculated, and the Mann Whitney U test was used to compare the groups. Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies, and the chi-square test was used to compare these variables. Multivariate logistic regression analysis was performed to assess which variables are independently associated with regular quality of life. The variables included in this analysis were previously associated with regular quality of life in the bivariate logistic regression analysis ( $p < 0.20$ ). The value  $p < 0.05$  was considered significant.

Regarding to the ethical aspects, this study was approved by the Human Research Ethics Committee of the Federal University of São João Del Rei - Campus Centro Oeste (CEP CCO) in December 2017 (nº 2,433,578). Patients who agreed to participate in the study signed the Informed Consent Form.

## RESULTS

Among the 265 interviewed patients with T2DM, the QOL of the patients assessed using the DQOL-Brazil-8 questionnaire was good for 53.6% ( $n = 142$ ), very good for 31.7% ( $n = 84$ ), regular for 10.9% ( $n = 29$ ) and great for 3.8% ( $n = 10$ ).

Clinical and sociodemographic characteristics, knowledge about diabetes and attitude to disease of patients with T2DM classified according to QOL are presented in Table 1. Female sex was more frequent and male sex was less frequent in patients with regular QOL compared with those with good, very good or excellent QOL ( $p = 0.009$ ). Patients with regular QOL had younger age of T2DM diagnoses ( $p < 0.001$ ) and longer duration of T2DM ( $p = 0.011$ ) than those with good, very good or excellent QOL.

**Table 1:** Clinical and sociodemographic characteristics, knowledge about diabetes and attitude to disease of patients with type 2 diabetes mellitus classified according to quality of life evaluated using the Summary Brazilian Version of the Diabetes Instrument Quality of Life Measure (DQOL-Brazil-8).

	NUMBER OF PATIENTS	PATIENTS WITH REGULAR QUALITY OF LIFE	PATIENTS WITH GOOD OR VERY GOOD OR GREAT QUALITY OF LIFE	P VALUE
Individuals number (n)		29	236	
Male (n, %)	79	3 (10.3)	76 (32.2)	0.009*
Female (n, %)	186	26 (89.7)	160 (67.8)	0.009*
Age (years)	265	70 ± 9	56 ± 7	NS
Height (m)	265	1.60 ± 0,11	1.59 ± 0,07	NS
Weight (kg)	265	82 ± 4	86 ± 4	0.047*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	265	32 ± 3	34 ± 2	NS
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> (n, %)	47	4 (15.4)	43 (20.2)	NS
BMI 25 a < 30 kg/m <sup>2</sup> (n, %)	79	6 (23.1)	73 (34.3)	NS
BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (n, %)	113	16 (61.5)	97 (45.5)	NS
T2DM diagnoses age (years)	265	45 ± 3	50 ± 12	< 0.001*
T2DM duration (years)	265	25 ± 6	6 ± 5	0.011*
Duration of T2DM (<10 years)	113	8 (27.6)	105 (44.9)	NS
Duration of T2DM (≥ 10 years)	150	21 (72.4)	129 (55.1)	0.056
Current smoking (n,%)	24	3 (10.3)	21 (9.0)	NS
Previous smoking (n,%)	53	4 (13.8)	49 (20.9)	NS
Drinking alcohol 3 or more times a week (n,%)	7	0 (0.0)	7 (3.0)	NS
Practice of physical activity 3 or more times a week (n,%)	86	11 (37.9)	75 (31.8)	NS
Have knowledge about diabetes according to Brazilian version of DKN-A instrument (n,%)	63	56 (23.7)	7 (24.1)	NS
Positive attitude towards diabetes according to Brazilian versions of ATT-19 instrument** (n,%)	62	56 (23.7)	6 (20.7)	NS

Data obtained from interviews with patients and consultation of medical records. Variables with a normal distribution were expressed as mean ± standard deviation and were compared using the Student's T test. Variables that did not have a normal distribution were expressed as median (25% - 75% percentile) and were compared using the Mann-Whitney U test. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequency n (%) and were compared using the Chi test. -Square. \* p <0.05 for patients with good or very good or excellent quality of life compared to patients with regular quality of life. ASA = acetylsalicylic acid, NS = not significant. \*\* nephroprotective drugs consisted of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB).

Through the DKN-A questionnaire it was observed that most patients with T2DM included in this study have no knowledge about T2DM (n = 202; 76.2%). Through the ATT-19 questionnaire, regarding attitude towards T2DM, there was no statistically significant difference between the group of patients with regular QOL and the group with good, very good or excellent QOL. It is important to highlight that a score of 55 points and not 70 points was used as indicative of a positive attitude in this study.

Medications used, comorbidities and DM complications of patients with T2DM classified according to QOL are presented in Table 2. Oral antidiabetic agents (p = 0.036) were used less frequently and insulin was used more frequently (p = 0.023) by patients who have a regular QOL compared to those who have a good, very good or excellent QOL. Angina (p = 0.026), congestive heart failure (p = 0.002), stroke (p = 0.005) and depression (p = 0.021) were more frequent in patients with regular QOL.

**Table 2:** Medications used, comorbidities and DM complications of patients with type 2 diabetes mellitus classified according to quality of life.

	NUMBER OF PATIENTS	PATIENTS WITH REGULAR QUALITY OF LIFE	PATIENTS WITH GOOD OR VERY GOOD OR GREAT QUALITY OF LIFE	P VALUE
Individuals number (n)		29	236	
Use of oral antidiabetics (n,%)	173	14 (48.3)	159 (67.4)	0.036*
Insulin use (n,%)	105	17 (58.6)	88 (37.3)	0.023*
Statin use (n,%)	146	14 (48.3)	132 (55.9)	NS
AAS use (n,%)	110	13 (44.8)	97 (41.1)	NS
Use of antihypertensive drugs (n,%)	215	25 (86.2)	190 (80.5)	NS
Use of nephroprotective drugs** (n, %)	143	17 (58.6)	126 (53.4)	NS
Hypertension (n,%)	223	26 (89.7)	197 (83.5)	NS
Dyslipidemia (n,%)	150	19 (65.5)	131 (56.0)	NS
Acute myocardial infarction (n,%)	27	5 (17.2)	22 (9.3)	NS
Angina (n,%)	50	10 (34.5)	40 (16.9)	0.026*
Congestive heart failure (n,%)	31	9 (31.0)	22 (9.3)	0.002*
Stroke (n,%)	12	5 (17.2)	7 (3.0)	0.005*
Thrombosis (n,%)	21	3 (10.3)	19 (8.1)	NS
Diabetes kidney disease (n,%)	29	5 (17.2)	24 (10.2)	NS
Cataract (n,%)	84	7 (24.1)	77 (32.6)	NS
Diabetic retinopathy (n,%)	70	7 (24.1)	63 (26.7)	NS
Diabetic neuropathy (n,%)	42	3 (10.3)	39 (16.5)	NS
Cirrhosis (n,%)	6	0 (0.0)	6 (2.5)	NS
Cancer (n, %)	18	2 (6.9)	16 (6.8)	NS
Depression (n, %)	71	13 (44.8)	58 (24.6)	0.021*

Data obtained from interviews with patients and consultation of medical records. Variables with a normal distribution were expressed as mean ± standard deviation and were compared using the Student's T test. Variables that did not have a normal distribution were

expressed as median (25% - 75% percentile) and were compared using the Mann-Whitney U test. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequency n (%) and were compared using the Chi test. -Square. \*  $p < 0.05$  for patients with good or very good or excellent quality of life compared to patients with regular quality of life. ASA = acetylsalicylic acid, NS = not significant. \*\*

nephroprotective drugs consisted of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB).

Laboratory characteristics of patients with T2DM classified according to QOL are presented in Table 3. Patients with regular QOL presented higher values of HbA1c ( $p = 0.043$ ), isolated albuminuria ( $p < 0.001$ ) and albumin/creatinine ratio (RAC) ( $p = 0.035$ ) than those with good, very good or excellent QOL. Furthermore, higher frequency of HbA1c  $\geq 7.0\%$  ( $p = 0.044$ ); high density lipoprotein cholesterol  $\leq 50$  mg/dL ( $p = 0.045$ ) and isolated albuminuria  $\geq 174$  mg/L ( $p = 0.020$ ) was observed in patients with regular QOL.

**Table 3:** Laboratory characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus classified according to quality of life.

	Number of patients	Patients with regular quality of life	Patients with good or very good or excellent quality of life	p value
Number of individuals (n)	265	29	236	
Fasting blood glucose (mg/dL)	253	98 $\pm$ 68	154 $\pm$ 57	NS
HbA1c (%)	238	7.7 $\pm$ 1.9	7.4 $\pm$ 2.0	0.043*
Triglycerides (mg/dL)	248	130 $\pm$ 90	159 $\pm$ 16	NS
Total cholesterol (mg/dL)	249	201 $\pm$ 11	184 $\pm$ 19	NS
LDL cholesterol (mg/dL)	204	122 (105 – 139)	82 (81 – 100)	NS
HDL cholesterol mg/dL)	241	53 $\pm$ 6	58 $\pm$ 13	NS
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	204	148 $\pm$ 6	126 $\pm$ 22	NS
Isolated albuminuria (mg/L)	59	234 $\pm$ 329	3 $\pm$ 3	< 0.001*
RAC (mg/g)	32	625 $\pm$ 875	7 $\pm$ 5	0.035*
Creatinine (mg/dL)	237	1.0 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.2	NS
GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	237	67 $\pm$ 13	83 $\pm$ 16	NS
Fasting blood glucose $\geq 130$ mg/dL (n,%)	127	15 (55.6)	112 (49.6)	NS
HbA1c $\geq 7.0\%$ (n,%)	146	21 (77.8)	125 (59.0)	0.044*
Triglycerides $\geq 150$ mg/dL (n,%)	117	15 (55.6)	102 (46.6)	NS
Total cholesterol $\geq 190$ mg/dL (n,%)	113	15 (55.6)	98 (44.3)	NS
LDL cholesterol $\geq 100$ mg/dL (n,%)	106	15 (62.5)	91 (44.6)	NS
HDL cholesterol $\leq 50$ mg/dL (n,%)	128	19 (70.4)	109 (5.2)	0.045*
Non-HDL cholesterol $\geq 130$ mg/dL (n,%)	126	16 (59.3)	110 (50.0)	NS
Isolated albuminuria $\geq 14$ and $< 174$ mg/L (n,%)	22	2 (40.0)	20 (37.7)	NS
Isolated albuminuria $\geq 174$ mg/L (n,%)	5	2 (40.0)	3 (5.7)	0.020*
ACR $\geq 30$ and $< 300$ mg/g (n,%)	6	1 (20.0)	5 (18.5)	NS
ACR $\geq 300$ mg / g (n,%)	8	2 (40.0)	6 (22.2)	NS
Creatinine $\geq 1.4$ mg/dL (n,%)	18	1 (4.0)	17 (8.1)	NS
GFR $< 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (n,%)	78	11 (44.0)	67 (31.8)	NS



Data obtained from medical records. Variables with a normal distribution were expressed as mean  $\pm$  standard deviation and were compared using the Student's T test. Variables that did not have a normal distribution were expressed as median (25% - 75% percentile) and were compared using the Mann-Whitney U test. Categorical variables were expressed as absolute and relative frequency n (%) and were compared using the Chi test. -Square. \*  $p < 0.05$  for patients with good, very good or excellent quality of life compared to patients with regular quality of life. HbA1c = glycated hemoglobin, HDL = high density lipoprotein, LDL = low density lipoprotein, NS = not significant, RAC = albumin / creatinine ratio, GFR = glomerular filtration rate.

Table 4 presents the association between clinical, sociodemographic and laboratory variables with good or very good or excellent quality of life. According to multivariate analysis, female sex was independently associated with a regular QOL (OR = 0.166 (0.031 – 0.877),  $p = 0.043$ ).

**Table 4:** Association between clinical and laboratory variables with good or very good or excellent quality of life.

Variable	Good or Very Good or Excellent Quality of Life x Regular Quality of Life - Bivariate Logistic Regression Analysis - Odds Ratio (95% CI)	Good or Very Good or Excellent Quality of Life x Regular Quality of Life - Multivariate Logistic Regression Analysis - Odds Ratio (95% CI)
Women	0.243 (0.071 – 0.828), $p = 0.024^*$	0.166 (0.031 – 0.877), $p = 0.035^*$
Unemployment or unpaid work	0.356 (0.138 – 0.920), $p = 0.033^*$	NS
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	0.523 (0.227 – 1.204), $p = 0.128$	NS
Use of oral antidiabetics	2.212 (1.017 – 4.814), $p = 0.045^*$	NS
Insulin use	0.420 (0.192 – 0.920), $p = 0.030^*$	NS
T2DM duration $\geq 10$ years	0.468 (0.199 – 1.100), $p = 0.081$	NS
Acute myocardial infarction	0.493 (0.171 – 1.422), $p = 0.191$	NS
Angina	0.388 (0.168 – 0.896), $p = 0.027^*$	NS
Congestive heart failure	0.228 (0.093 – 0.562), $p = 0.001^*$	NS
Brain stroke	0.147 (0.043 – 0.498), $p = 0.002^*$	NS
Depression	0.401 (0.182 – 0.883), $p = 0.023^*$	NS
HbA1c $\geq 7.0\%$	0.411 (0.159 – 1.059), $p = 0.066$	NS
LDL cholesterol $\geq 100$ mg/dL	0.483 (0.202 – 1.155), $p = 0.102$	NS
HDL cholesterol $\leq 50$ mg/dL	0.441 (0.185 – 1.052), $p = 0.065$	NS

The bivariate and multivariate logistic regression analyzes were performed using the group of patients with good or very good or excellent quality of life as a reference. \*  $p < 0.050$  for patients with good or very good or excellent quality of life compared to patients with regular quality of life. T2DM = type 2 diabetes mellitus, HbA1c = glycated hemoglobin, HDL = high density lipoprotein, 95% CI = 95% confidence interval, BMI = body mass index, LDL = low density lipoprotein, NS = not significant.

## DISCUSSION

Since 1948, the World Health Organization (WHO) defines health as "the state of the most complete physical, mental and social well-being, and not just the absence of disease". This new definition had important implications, since in addition to the treatment and prevention of diseases, health systems had to adopt strategies to promote the health and QOL of individuals (SCLIAR, 2007). The treatment of T2DM requires the chronic use of medications and changes in diet and lifestyle habits, which results in the emergence of emotional problems and impairment patients' QOL. This situation can still be intensified by the comorbidities and chronic complications of DM (GROSS, 2004). Among patients interviewed in this study, 53.6% had good, 31.7% very good, 10.9% regular and 3.8% excellent QOL, reflecting the impact of the disease in the patients' QOL.

The epidemiological profile of individuals with T2DM was characterized by the predominance of females, which was independently associated with a worse QOL. Women seek frequently for better health care, favoring the disease diagnosis, and the demand for family health care is a role for women in our society (Miranzi et al., 2008; Valença et al., 2018). For Gomes et al. (2007), the characteristics of men as strong and invulnerable could be questioned by searching for health services. On the other hand, a study conducted by Moreschi et al. (2018) found no significant difference between QOL and the sex of patients with T2DM. However, these authors used the WHOQOL-Bref questionnaire to evaluate the QOL of patients, which is not specific to assess the QOL of DM patients and has not been adapted to the Brazilian population.

A longer duration of the T2DM, assessed by a longer time since diagnosis, was associated with a worse QOL. Patients with long-term illness in general have poor glycemic control favoring complications, which makes it difficult to manage the disease, contributing to a worse QOL (LIMA et al., 2018). It was also

observed that younger age of T2DM at diagnoses was associated with a worse QOL. Possibly, most patients with a younger age at diagnosis had a longer duration of diabetes in this study, which would explain this finding.

Patients who had poor glycemic control with HbA1c  $\geq 7\%$  had worse QOL, since it is associated with the appearance of complications and comorbidities, contributing to a worse QOL (TONETTO et al., 2019). According to the Brazilian Diabetes Society (SBD, 2024), the HbA1c target is  $< 7.0\%$  for adults,  $< 7.5\%$  for healthy elderly people and  $< 8.0\%$  for debilitated elderly people. Despite that, it was used a single target of  $< 7.0\%$  for the analyses since this study included adults and elderly people, and even so an association between HbA1c  $\geq 7\%$  and a regular QOL was found.

Elevated levels of low density lipoprotein cholesterol and reduced levels of high density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of cardiovascular complications (FALUDI et al., 2017). However, there was no association between the presence of dyslipidemia (data reported by patients or collected in medical records) or elevated levels of low density lipoprotein cholesterol with worse QOL in this study. On the other hand, high density lipoprotein cholesterol levels  $< 50$  mg/dL were associated with a worse QOL.

Cardiovascular complications caused by T2DM, such as stroke, angina and congestive heart failure were associated with a worse quality of life in the present study. Patients with T2DM who suffered stroke have a great tendency to develop sadness and depression. Patients becomes more dependent on their relatives and this dependence generates feelings of worthlessness and low self-esteem, a fact that can compromise treatment adherence and may affect the patients' QOL (Venditti Junior et al., 2019). Depression is indeed a factor that worsens the QOL of patients with T2DM (CAMPOS; RODRIGUES NETO, 2009). Moreira et

al. (2009) concluded that the presence of depression in these individuals is associated with less adherence to treatment and greater risk of discontinuing the use of medications. These facts contribute to a possible worsening of glycemic control leading to increased morbidity and mortality. In accordance, depression was more frequent in patients with regular QOL in this study. Although the changes in patients who live with chronic kidney disease may impose limitations and interfere with the patient's QOL, the present study observed no association with diabetes kidney disease (data reported by patients or collected in medical records), high levels of serum creatinine and reduced glomerular filtration rate with a worse patients' QOL. On the other hand, patients with increased levels of isolated albuminuria or albumin/creatinine ratio and isolated albuminuria dosage  $\geq 174$  mg/L, which indicates the presence of glomerular lesion, was associated with a worse QOL (DALLACOSTA et al., 2017).

Treatment with oral antidiabetic agents is the first choice for patients with T2DM. However, if these drugs are not enough to control blood glucose, the use of insulin is necessary. Due to the chronic nature of T2DM, over the years, most patients are unable to maintain good glycemic control only with the use of oral antidiabetic agents, requiring insulin therapy. This type of therapy can present several inconveniences, such as painful injections, strict treatment regimens, the need for multiple applications per day, limited daily activities and even the presence of lipodystrophies and hypoglycemia. As a result, the use of insulin by patients with T2DM is among the variables that may contribute to a worse QOL (Campos; Rodrigues Neto, 2009). This information corroborates with the data obtained in the present study, also indicating that individuals using oral antidiabetic agents had better QOL than patients who are already using insulin.

Factors such as attitude towards the disease and knowledge about T2DM were assessed using the

ATT-19 and DKNA instruments respectively, and despite not having an influence on QOL in the present study, they showed to be important for patient treatment compliance. It is important to emphasize that no patient had a score above 70 points in ATT-19 instrument, so no patient had a positive attitude to diabetes in this study. Therefore, a score of 55 points was used as indicative of a positive attitude to enable statistical analysis. Lima et al. (2018) reported that the attitude is related to patients' psychological and emotional issues in the face of the behavioral changes necessary for self-management of T2DM.

This study has some limitations, since the sociodemographic and clinical data, including the presence of comorbidities and complications of DM, was obtained through interviews with patients and supplementing this information by consulting medical records. Patients are often unaware of their own comorbidities and complications of DM and many data was not available in the medical records. Obtaining laboratory data by consulting the medical records is also a limitation of this study, since many data were missing from the medical records.

## CONCLUSION

In this study, 10.9% of the T2DM had regular QOL, and presented higher levels of HbA1c, isolated albuminuria and urinary albumin/creatinine than patients with good, very good or excellent QOL. The frequency of HbA1c levels  $\geq 7.0\%$ , HDL cholesterol  $\leq 50$  mg/dL and isolated albuminuria  $\geq 174$  mg/L was also higher in patients with regular QOL than in those with good, very good or excellent QOL. Knowledge and attitude towards T2DM had no impact on QOL, whereas female sex was independently associated with regular QOL. These factors that can compromise the QOL of patients with T2DM must be taken into account by health teams for the adoption of strategies to promote the QOL of these patients.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Coordination for the Improvement of Higher-Level Education (CAPES) which supported this study, Finance code 001.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in relation to the publication of this manuscript.

## REFERENCES

CAMPOS, M.O.; RODRIGUES NETO, J.F. Doenças crônicas não transmissíveis: fatores de risco e repercussão na qualidade de vida. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 33, n. 4, p. 561-581, 2009.

CORRER, C.J.; PONTAROLO, R.; MELCHIORI, A.C.; ROSSIGNOLI, P.; FERNÁNDEZ-LLIMÓS, F.; RADOMINSKI, R.B. Translation to Portuguese and validation of the Diabetes Quality of life measure (DQOL-Brazil). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 515-522, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000300012>

DALLACOSTA, F.M.; DALLACOSTA, H.; MITRUS, L. Detecção precoce de doença renal crônica em população de risco. **Cogitare Enfermagem**, v. 22, n. 1, p. 1-6, 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.5380/ce.v22i1.48714>

FALUDI, A.A.; IZAR, M.C.; SARAIVA, J.F.; CHACRA, A.P.; BIANCO, H.T.; AFIUNE NETO, A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose-2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>.

Conselho Nacional de Saúde (CNS). Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 24 set 2024.

FARIA, H.T.; VERAS, V.S.; XAVIER, A.T.; TEIXEIRA, C.R.; ZANETTI, M.L.; SANTOS, M.A. Qualidade de vida de pacientes com diabetes mellitus antes e após participação em programa educativo. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 47, n. 2, p. 348-354, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0080-62342013000200011>

FLÔR, C.R.; BALDONI, N.R.; AQUINO, J.A.; BALDONI, A.O.; DAL FABBRO, A.L.; FIGUEIREDO, R.C. et al. What is the association between social capital and diabetes mellitus? A systematic review. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 12, n. 4, p. 601-605, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.03.021>.

GOMES, R.; NASCIMENTO, E.F.; ARAÚJO, F.C. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 565-574, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000300015>

GROSS, C.C. **Versão brasileira da escala PAID (Problem Areas in Diabetes): avaliação do impacto do diabetes na qualidade de vida**. 2004. Dissertação (Mestrado em Psicologia do Desenvolvimento), Instituto de Psicologia /Universidade Federal do Rio Grande do Sul). Porto Alegre.

LIMA, L.R.; FUNGHETTO, S.S.; VOLPE, C.R.; SANTOS, W.S.; FUNEZ, M.I.; STIVAL, M.M. Qualidade de vida e o tempo do diagnóstico do diabetes mellitus em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, n. 2, p. 176-185, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.170187>

MIRANZI, S.D.; FERREIRA, F.S.; IWAMOTO, H.H.; PEREIRA, G.D.; MIRANZI, M.A. Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 672-679, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400007>



MOREIRA, R.O.; AMÂNCIO, A.P.; BRUM, H.R.; VASCONCELOS, D.L.; NASCIMENTO, G.F. Sintomas depressivos e qualidade de vida em pacientes diabéticos tipo 2 com polineuropatia distal diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 9, p. 1103-1111, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000900007>

MORESCHI, C.; REMPEL, C.; SIQUEIRA, D.F.; BACKS, D.S.; PISSAIA, L.F.; GRAVE, M.T. Family Health Strategies: Profile/quality of life of people with diabetes. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 71, n. 6, p. 2899-2906, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0037>

OLIVEIRA-CAMPOS, M.; RODRIGUES-NETO, J.F.; SILVEIRA, M.F.; NEVES, D.M.; VILHENA, J.M.; OLIVEIRA, J.F. et al. Impacto dos fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis na qualidade de vida. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 873-882, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013000300033>

PRÉCOMA, D.B.; OLIVEIRA, G.M.M. Update Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 4, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20190204>

RODRIGUES, F.F. **Conhecimento e atitudes de usuários com diabetes mellitus em uma Unidade Básica Distrital de Saúde de Ribeirão Preto-SP**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto /USP). Ribeirão Preto.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2024. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/> Acesso em: 24 set 2024. DOI: 10.29327/5412848 ISBN: 978-65-272-0704-7

SCLIAR, M. História do conceito de saúde. **Physis: Revista de saúde coletiva**, v. 17, n. 1, p.

29-41, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312007000100003>

TONETTO, I.F.; BAPTISTA, M.H.; GOMIDES, D.D.; PACE, A.E. Quality of life of people with diabetes mellitus. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 53: e03424, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2018002803424>

TORRES, H.C.; VIRGÍNIA, A.H.; SCHALL, V.T. Validação dos questionários de conhecimento (DKN-A) e atitude (ATT-19) de Diabetes Mellitus. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 906-911, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102005000600006>

VALENÇA, T.V.R.; SANGIOVO, A.; PEREIRA, F.; VINCENSI, C.; LISSARASSA, Y.P.S.; ZIMMERMANN, C.E. et al. Obesidade, Diabetes e Hipertensão Associados a Dislipidemia e Dano Hepático. **Revista Saúde Integrada**, v. 11, n. 22, p. 2-18, 2018.

VENDITTI JUNIOR, R.V.; DA SILVA, R.P.; TERTULIZANO, I.W.; ISLER, G.L.; DE OLIVEIRA, V. Alterações no estado de humor e percepção da qualidade de vida em pessoas acometidas por acidente vascular encefálico. **Caderno de Educação Física e Esporte**, v. 17, n. 1, p. 289-298, 2019. DOI: <https://doi.org/10.36453/2318-5104.2019.v17.n1.p289>.

## **Anti-inflamatórios não esteroidais: uma revisão narrativa**

*Non-steroidal anti-inflammatory drugs: a narrative review*

**Emily Meireles Gonçalves; Luciana Souza Guzzo\***

Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora campus Governador Valadares, Governador Valadares-MG, Brasil.

\*Autor correspondente: Luciana Souza Guzzo Costa\* (ORCID 0000-0002-0744-9375)

E-mail: luciana.guzzo@ufff.br

Data de Submissão: 21/05/2024; Data do Aceite: 21/10/2024.

Citar: GONÇALVES, E. M.; GUZZO, L.S. Anti-inflamatórios não esteroidais: uma revisão narrativa. Brazilian Journal of Health and Pharmacy, v. 7, n. 1, p. 33 - 48, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.1-4>

---

### **RESUMO**

A busca de novos compostos anti-inflamatórios, mais eficazes e seguros, é estimulada pelo interesse de mercado da indústria farmacêutica mundial. Os anti-inflamatório não esteroidais (AINEs) são fármacos que agem inibindo as ciclo-oxigenases (COXs) e além das atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética, apresentam várias atividades farmacológicas descritas na literatura. O presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre os usos e potenciais usos dos AINEs. Buscou-se estudos presentes nas bases de dados Pubmed, Scielo e LILACS e selecionou-se aqueles que estavam alinhados ao tema e objetivo deste estudo. Estudos mostram o uso dos AINEs como analgésico e no tratamento da osteoartrite e da aspirina como antiagregante plaquetário. Os AINEs também apresentam potencial para serem usados na inibição da contração uterina, no tratamento do câncer e algumas doenças neurodegenerativas e transtornos do neurodesenvolvimento. A expectativa é que, no futuro, desenvolva-se novos AINEs devido ao potencial clínico desses medicamentos, que representam uma área promissora para a indústria farmacêutica, fazendo-se necessário o investimento em pesquisas que almejem a minimização dos efeitos colaterais e otimização da eficácia desses fármacos.

Palavras-chave: AINEs; Coxibes; Ciclo-oxigenases.

### **ABSTRACT**

The search for new, more effective and safer, anti-inflammatory drugs is stimulated by the market interest of the global pharmaceutical industry. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are agents that act by inhibiting cyclooxygenases (COXs) and, in addition to their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities, they have several pharmacological activities described in the literature. This article aims to carry out a narrative review on the uses and potential uses of NSAIDs. We searched for studies present in the Pubmed, Scielo and LILACS and selected those were according to the theme and objective of this study. Studies show the use of NSAIDs as analgesic and in the osteoarthritis treatment and aspirin as an antiplatelet agent. NSAIDs also have the potential to be used as an inhibitor of uterine contraction and in the treatment of cancer and some neurodegenerative diseases and neurodevelopmental disorders. The expectation is that, in the future, new NSAIDs will be developed due to the clinical potential of these drugs, which represent a promising area for the pharmaceutical industry, making it necessary to invest in research that aims to minimize side effects and optimize the effectiveness of these drugs.

Keywords: NSAIDs; Coxibs; Cyclooxygenases.

## INTRODUÇÃO

A inflamação é um componente complexo e necessário de defesa a estímulos biológicos, químicos ou físicos, que tem como objetivo eliminar a fonte inicial da lesão tecidual e suas consequências. Ela opera como uma resposta vascular e celular a algo que o organismo identifica como um elemento agressor. A inflamação é geralmente dividida em fase aguda e crônica, embora haja uma sobreposição entre esses processos. A fase aguda é mediada por citocinas e proteínas de fase aguda, com o objetivo de remover o estímulo inflamatório ou células danificadas pela lesão e iniciar a cicatrização. A fase crônica, por sua vez, é resultado da persistência da inflamação, seja ela causada por exposição prolongada a estímulos inflamatórios ou por uma reação inadequada a moléculas próprias. Na fase crônica as populações de células imunológicas ativas mudam, podendo ocorrer dano tecidual e fibrose. A cronicidade da inflamação pode contribuir para várias doenças, incluindo artrite, asma, aterosclerose, doenças autoimunes, diabetes e câncer, além de Parkinson, Alzheimer, Huntington, esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica (GERMOLEC et al., 2018; GHASEMI et al., 2019).

A busca de novos compostos analgésicos e anti-inflamatórios mais potentes, eficientes e menos tóxicos, é estimulada pelo interesse de mercado da indústria farmacêutica mundial (ETIENNE et al., 2021). Dois principais fatores são determinantes nesse interesse: primeiramente, compostos analgésicos ou anti-inflamatórios, tais como, opioides, anti-inflamatórios esteroidal (AIEs) e não esteroidais (AINEs), ainda apresentam uma variedade de efeitos colaterais abrindo espaço para novos e mais seguros compostos (BINDU et al., 2020); e em segundo lugar, o mercado internacional desses medicamentos é estimado em vários bilhões de dólares (ETIENNE et al., 2021). Os avanços da fisiologia e biologia molecular, bem como um melhor entendimento da complexidade e da multifatorialidade que norteia o

processo inflamatório, fez com que surgisse uma nova premissa de planejamento racional de candidatos à fármacos anti-inflamatórios, que pudessem atuar, concomitantemente, em mais de um alvo molecular e, preferencialmente, em vias bioquímicas distintas associadas a uma mesma fisiopatologia, como uma forma mais eficiente de se modular a patogênese da inflamação (KNOWLES, 2014).

Os AINEs são fármacos amplamente utilizados no tratamento de inflamação e dor. Eles agem inibindo as ciclo-oxigenases (COXs) (VANE, 1971), isoenzimas envolvidas na síntese de eicosanoides (SMITH et al., 1991). Os eicosanoides principais são as prostaglandinas (PGs), os leucotrienos (LTs) e os tromboxanos (TXs), os quais são formados a partir do ácido araquidônico presente em fosfolipídios de membrana. O araquidonato é liberado dos fosfolipídios pelas lipases, principalmente pela fosfolipase A2 (PLA<sub>2</sub>) e após mobilização é oxigenado por vias distintas. A via da COX leva à formação de PGs, TXs, lipooxigenase (LOX), LTs e lipoxinas. São conhecidas três isoformas da COX: COX-1, COX-2 (XIE et al., 1992) e COX-3 (CHANDRASEKHARAN et al., 2002).

A COX-1 é constitutivamente expressa, tem papel na homeostasia dos tecidos, gerando prostanoides (PGs e TXs) envolvidos na manutenção e na citoproteção gástrica, agregação plaquetária, regulação do fluxo sanguíneo renal e contração uterina (BELLÓ et al., 2015; BRZOWSKI et al., 2005). Já a COX-2 é a forma induzida, ou seja, sua expressão é estimulada em várias células por estímulos inflamatórios (FENG et al., 1993). Todavia, COX-2 também está presente nos rins e no sistema nervoso central (SNC), onde é expressa constitutivamente. Acredita-se então, que o efeito anti-inflamatório, analgésico e antipirético dos AINEs não seletivos seja devido principalmente à inibição de COX-2 (MITCHELL et al., 1993; SEIBERT et al., 1994), enquanto os efeitos de irritação, ulceração e hemorragia gástrica e de toxicidade renal seja mediado pela inibição da COX-1 (MASFERRER et al.,

1994; CRYER, KIMMEY, 1998; LAINE, 2002). A COX-3 deriva do mesmo gene da COX-1 e está localizada, predominantemente, no coração e no córtex cerebral (BAZAN, FLOWER, 2002; BOTTING, 2003). O papel da COX-3 ainda não é claramente elucidado, mas estudos mostram que essa enzima é um alvo potencial para o tratamento da inflamação, dor e febre (BISWAS et al., 2023).

Os AINEs não seletivos podem causar danos no trato gastrointestinal por inibirem a COX-1 e, conseqüente, a formação de PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>, prostanoídeos envolvidos na inibição da secreção ácida e aumento de secreção de muco gastrointestinal (BAIGENT, 2013). A partir de 1998, chegaram no mercado os primeiros AINEs inibidores seletivos da COX-2 (Coxibes), que se mostraram eficazes como anti-inflamatórios e analgésicos, com a promessa de reduzir os efeitos gastrointestinais associados ao uso dos AINEs não seletivos (MENDES et al., 2012). Entretanto, devido ao aumento dos riscos tromboembólicos associados ao uso dos Coxibes (JÜNI et al., 2004; PEDROSO, BATISTA, 2017), em 2004 o rofecoxibe (Vioxx®), foi voluntariamente retirado do mercado pela Merck e em 2005 o valdecoxibe (Bextra®) também foi retirado (MENDES et al., 2012). Atualmente, apenas o celecoxibe (Celebra®) e o etorocoxibe (Arcoxia®) são comercializados no Brasil com retenção de receita e indicação dos riscos de complicações cardiovasculares (BRASIL, 2019).

Embora muitas revisões abordem os AINEs seletivos e não seletivos, efeitos colaterais e atividades farmacológicas desses, nenhum trabalho aborda tais efeitos, sob a perspectiva de desenvolvimento de novos AINEs e da expansão do uso dessa classe farmacológica em outras patologias. Diante disso, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre AINEs, abordando usos e potenciais usos farmacológicos desses.

## MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa

da literatura dos estudos sobre os usos e potenciais usos farmacológicos dos AINEs. A revisão foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scielo e LILACS. Na estratégia de busca foram utilizados os descritores, anti-inflamatório não esteroidal, ciclo-oxigenase, inibidores da ciclo-oxigenase e Coxibes, bem como os referidos termos em inglês, a saber, non steroidal anti-inflammatory, cyclooxygenase, cyclooxygenase inhibitors and Coxibs. Os descritores foram associados aos operadores booleanos AND e OR, de modo a obter artigos mais pertinentes ao tema proposto. Após a leitura do título e resumo foram excluídas publicações que não estavam alinhadas ao tema e objetivo. Inicialmente, os artigos foram selecionados a partir do título e resumo e, posteriormente, pela leitura do texto completo. Foram incluídos os artigos que disponibilizassem o texto completo, na versão on-line, em português e/ou inglês publicadas até o mês de novembro de 2023, que contribuíssem para a resposta da pergunta da pesquisa.

## RESULTADOS

### 1. USO DOS AINEs COMO ANALGÉSICO

Segundo Lamontain et al. (2019), quando se trata de um processo inflamatório os sinais clássicos são rubor, calor, edema, dor e, ocasionalmente, perda da função do tecido afetado. Esses sintomas resultam da ação de mediadores inflamatórios, como por exemplo, óxido nítrico, aminas biogênicas (histamina e serotonina), bradicinina, PGs e LTs.

Os AINEs exercem suas ações anti-inflamatória e analgésica, predominantemente periférica, ao inibir as COX-1 e 2, impedindo assim a formação das PGs e TXs, mediadores prostanoídeos responsáveis pelos sinais da inflamação, a saber, dor, vasodilatação e febre (REHMAN et al., 2018; KHOULY et al., 2021).

As PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> sensibilizam os nociceptores, isto é, não provocam dor de modo direto, porém, potencializam a resposta nociceptiva produzida por bradicinina



e histamina (FERREIRA, VANE, 1979; GRANGEIRO et al., 2008). Dessa forma, ao inibir a formação dos prostanoídes, os AINEs têm efeito analgésico (REHMAN et al., 2018; KHOULY et al., 2021).

Os AINEs demonstram eficácia no gerenciamento da dor de intensidade leve a moderada, apresentando um perfil de segurança aceitável. O efeito analgésico pode ser observado tanto com o uso isolado dos AINEs, quanto em combinação com outros medicamentos (FIGUEIREDO, ALVES, 2015).

Estudos mostram que o paracetamol quando adicionado ao tratamento pós cirúrgico em pacientes em uso de morfina, causa uma redução significativa no consumo de morfina e dos efeitos colaterais associados ao uso da morfina, como náuseas e vômitos (MAUND et al., 2011).

Com relação à dor aguda pós operatória, moderada a intensa, o parecoxibe, administrado por via intravenosa, apresentou efeito analgésico superior ao da morfina 4 mg e efeito semelhante ao cetorolaco 30 mg, quando usado em cirurgias odontológicas, ortopédicas e ginecológicas (CHEER, GOA, 2001).

Segundo Cepeda et al. (2005), os opioides orais quando administrados sozinhos não apresentam resultados satisfatórios para o tratamento de dores agudas de origem odontológica, por isso, os AINEs são uma melhor escolha nesses casos, apresentando efetividade e segurança aos pacientes. Estudos ainda ressaltam, que os opioides apresentam eficácia relativamente menor em dores de origem odontológica e devem ser usados apenas em casos que os AINEs sejam contraindicados (CEPEDA et al., 2005; ONG et al., 2007; PAIVA-OLIVEIRA et al., 2011).

Os inibidores seletivos de COX-2 não só têm grande importância como anti-inflamatórios como o seu uso como analgésico é muito promissor. Estudos demonstram que os Coxibes exercem efeito hipalgésico (FRANCISCHI et al., 2002), por meio da

participação de peptídeos endógenos (FRANÇA et al., 2006), abrindo portas para vários estudos que busquem a caracterização desse efeito e o uso desses fármacos como analgésicos.

## **2. USO DOS AINES NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE**

A osteoartrite (OA) é um distúrbio articular comum e é a segunda maior causa de incapacidade permanente em adultos. No Brasil, é a quarta causa mais comum que acomete os indivíduos em afastamento no trabalho, atingindo cerca de 27% da população (BARENCO et al., 2023). Cerca de 60% das pessoas com mais de 65 anos apresentam sintomas relacionados à OA, como dor nas articulações, que é exacerbada pela atividade e aliviada pelo repouso, rigidez transitória e mobilidade reduzida (BERENBAUM et al., 2018, COOPER et al., 2019).

A OA possui uma influência significativa de fatores genéticos e, em sua maioria, tem a sobrecarga mecânica como um desencadeador do processo lesivo da cartilagem. Esse cenário tende a evoluir para um ciclo inflamatório vicioso, contribuindo para a perpetuação da deterioração articular. O tratamento da OA pode direcionar-se tanto para a sobrecarga mecânica, que resulta na lesão articular, quanto para o ciclo inflamatório que perpetua essa lesão, atuando em um ou vários estágios dessa cascata (DE REZENDE, GOBBI, 2009).

No que diz respeito ao tratamento farmacológico é recomendado o uso do paracetamol oral como primeira linha, na dor leve à moderada e, na ausência de resposta, a substituição ou associação de outros AINEs por via oral, como o ibuprofeno, ou adição do naproxeno. Na presença de contraindicação aos AINEs, recomenda-se o uso de opioides (BRASIL, 2017).

Estudos mostram que inibidores seletivos da COX-2, como o etoricoxibe, apresenta-se como um tratamento eficaz para a OA, principalmente quando comparado aos opioides. Deve-se atentar para o uso

diário a longo prazo de AINEs, bem como a presença de comorbidades nestes pacientes, devido ao aumento no risco de surgimento de eventos adversos (DA COSTA et al., 2021).

### **3. USO DA ASPIRINA COMO ANTIAGREGANTE PLAQUETÁRIO**

As primeiras evidências da importância do equilíbrio entre  $TXA_2$  e  $PGI_2$  surgiram de estudos com a aspirina. As plaquetas contêm apenas COX-1 e quando ativadas produzem  $TXA_2$  que tem efeito pró-agregante plaquetário e vasoconstritor. Já o endotélio possui tanto COX-1 quanto COX-2, as quais produzem  $PGI_2$  que causa vasodilatação e inibição da agregação plaquetária. A aspirina, um AINE não seletivo, inibe a COX de forma irreversível, por meio da acetilação do sítio ativo da enzima. Dessa forma, inibe a formação de  $PGI_2$  no endotélio e  $TXA_2$  nas plaquetas. As células endoteliais sintetizam novas COX em poucas horas, já as plaquetas, por serem anucleadas, são incapazes de sintetizar novas COX-1, necessitando de substituição por novas plaquetas pela medula óssea, o que leva aproximadamente 10 dias. Dessa forma, a aspirina inibe a formação de  $TXA_2$  pelas plaquetas com pouco efeito na produção de  $PGI_2$  pelas células endoteliais levando a um efeito final anti-trombótico e vasodilatador (NYMAN et al., 1992; RICCIOTTI, FITZGERALD, 2011). Por esse efeito, o uso crônico da aspirina, em pequenas doses diárias, é indicado na trombopprofilaxia.

### **4. OUTROS POTENCIAIS USOS DOS AINES**

#### **Uso dos AINEs em gestantes**

Além das atividades anti-inflamatória e analgésica, outros efeitos dos AINEs já foram relatados, tal como o uso de aspirina em gestantes, diminuindo os riscos da pré-eclâmpsia e aumentando o peso dos neonatos (COOMARASAMY et al., 2003), prevenção de nascimento de bebês prematuros, por inibição da produção de PG, a qual induz a contração uterina

(SAWDY et al., 1997).

Foi demonstrado que a expressão da COX-2 aumenta significativamente antes do início do trabalho de parto, enquanto a expressão da COX-1 permanece inalterada (SLATER et al., 1999), indicando um papel da COX-2 na indução do trabalho de parto. Possivelmente, a inibição seletiva da COX-2 iniba o trabalho de parto prematuro de maneira mais eficaz e com menos efeitos adversos (REINEBRANT et al., 2015).

Os AINEs, são capazes de auxiliar na inibição das contrações uterinas, o que pode postergar o parto e permitir a administração de corticoide à mãe, auxiliando no amadurecimento dos pulmões fetal, havendo assim mais tempo para que haja o desenvolvimento do feto. No entanto, o uso dos AINEs, deve ser monitorado, pois podem também ter efeitos adversos no coração, pulmões e rins do feto, principalmente, se administrados após a 30ª semana de gestação, devido ao risco de fechamento prematuro do ducto arterial e, conseqüente, redução do líquido amniótico. Portanto, no caso de uso indispensável de AINEs após a 30ª semana de gestação, deve-se realizar o monitoramento constante da circulação fetal e líquido amniótico por meio da ultrassonografia (SILVA et al., 2014; REINEBRANT et al., 2015; LIMA et al., 2020).

Considerando o uso da aspirina, sua administração deve ser suspensa antes do parto com a finalidade de evitar complicações, como prolongamento do trabalho de parto e hemorragia, e devido sua excreção ocorrer no leite materno (PEDROSO, BATISTA, 2017). O sulindaco, a nimesulida e o celecoxibe, têm sido propostos para a prevenção do parto prematuro, esperando-se menos efeitos colaterais fetais e maternos (ANTONUCCI et al., 2012).

Os AINEs seletivos da COX-2, não apresentam efeitos teratogênicos, mas se administrados tardiamente na gestação podem induzir efeitos deletérios renais e cardíacos. Assim sendo, a recomendação do uso desses fármacos deve ser realizada com cuidado

pelo prescritor. Quando utilizados, devem ter sua administração interrompida entre 28 e 32 semanas até o final da gestação (ARAGÃO, TOBIAS, 2019).

### **Uso dos AINEs no tratamento do câncer**

O câncer tem origem multifatorial, podendo ser associado ao estilo de vida e estresse ambiental. Os principais fatores de risco relacionados ao câncer, incluem infecções crônicas, obesidade, dieta, poluentes e radiações ambientais, os quais apresentam em comum o desenvolvimento de um processo inflamatório (ANAND et al., 2008).

A inflamação pode manifestar-se de forma aguda, com duração breve, ou assumir caráter crônico, persistindo por um período prolongado e associando-se a diversas patologias, incluindo o desenvolvimento de câncer (GUO et al., 2017).

Estudos têm sugerido uma conexão entre a inflamação crônica e o câncer e é possível observar a presença de mediadores inflamatórios e alterações na homeostase tecidual nos tecidos tumorais, assemelhando-se aos fenômenos observados nas respostas inflamatórias crônicas (GUO et al., 2017; ZAPPAVIGNA et al., 2020). Além destes fatores, a resistência à apoptose, que é um processo de ativação de vários eventos moleculares que levam à morte celular programada (REED, 2000), juntamente com a angiogênese são marcos importantes para a progressão tumoral (HANAHAN, WEINBERG, 2000).

Os níveis elevados de PGs têm sido associados ao câncer de mama. Estudos apontam que níveis elevados de PGE<sub>2</sub> e PGF estão associados ao prognóstico negativo das pacientes (ROLLAND et al., 1980; HOWE, 2007; YIN et al., 2016).

Foi observada a expressão de COX-2 em uma série de tumores, estando envolvida no processo de carcinogênese e inibição da apoptose. Além disso, o aumento da expressão de COX-2 em pacientes com câncer tem sido relacionado ao desenvolvimento de

metástases, menor sobrevida e maior grau de invasão vascular (LA ROCA, 2013). Howe (2007) observou que há uma super expressão de COX-2 em cerca de 40% dos casos de carcinoma invasivo de mama e em tumores *in situ* de carcinoma ductal pré-invasivo. La Roca (2013) ainda ressalta que, os tumores colorretais, gástricos e esofágicos, tanto em animais de experimentação como em humanos, expressam altos níveis de COX-2.

Estudos mostram que os AINEs podem reduzir os riscos de desenvolvimento de câncer (BARON, 2003; MORGAN, 2004), por inibirem a síntese de PGs e, conseqüentemente, inibirem a angiogênese e divisão celular e por induzirem à apoptose (JÄNNE, MAYER, 2000; THUN et al., 2002).

Dessa forma, os efeitos de inibição da proliferação celular, indução da apoptose, imunomodulação, regulação do microambiente tumoral, anti-angiogênese e ressensibilização de outros medicamentos anti-tumorais, podem contribuir para o efeito anticarcinogênico dos AINEs (GRÖSCH et al., 2006; LI et al., 2018).

Os inibidores seletivos da COX-2 demonstraram ter efeitos anti-tumorais potentes, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, com propriedades quimiopreventivas observadas em modelos animais de câncer de cólon, bexiga e mama (MUBEEN, 2011). O celecoxibe vem sendo testado em ensaios clínicos, como medicamento único ou em associações para o tratamento de uma grande variedade de carcinomas. Contudo, os estudos ainda se mostram inconclusivos quanto ao seu uso (LI et al., 2018; YI et al., 2018).

Em estudos realizados *in vitro*, a inibição da COX-2 apresentou resultados promissores para a supressão do desenvolvimento de câncer de pele não melanoma. Entretanto, pesquisas realizadas *in vivo* chegaram a resultados conflitantes, indicando a necessidade de maiores estudos acerca do assunto (BUTLER et al., 2005; ELMETS et al., 2010).

Estudos clínicos apontam a atividade antitumoral apresentada pelos AINEs (WADDELL, LOUGHRY, 1983; KUNE et al., 2007) e que seu uso em longo prazo é capaz de reduzir a incidência de câncer colorretal, esofágico, mamário e pulmonar (WANG, DUBOIS, 2006; ZHANG et al., 2018). Adicionalmente, estudos epidemiológicos apontam que indivíduos com câncer colorretal e pulmonar que fizeram uso de AINEs apresentaram incidência e taxa de mortalidade mais baixas em comparação àqueles que não utilizaram tais medicamentos (DE GROOT et al., 2007; LI et al., 2018). Estes resultados posicionam os inibidores seletivos da COX-2 como candidatos promissores para terapias e prevenção do câncer (GRÖSCH et al., 2006).

Em outra perspectiva, estudos *in vitro* demonstraram que ao direcionar geneticamente o eixo COX-2/PGE<sub>2</sub> em células cancerígenas, há uma maior regulação espontânea da neoplasia, resultando na alteração do microambiente tumoral para torná-lo mais propenso às respostas de bloqueio do ponto de controle imunológico. Além disso, as pesquisas indicam que a abordagem terapêutica direcionada ao eixo COX-2/PGE<sub>2</sub> também aprimora a eficácia da imunoterapia (PELLY et al., 2021).

### **Uso dos AINEs no tratamento de doenças neurodegenerativas e transtornos do neurodesenvolvimento**

As vias inflamatórias desempenham um papel significativo na patogênese de várias doenças do SNC, como epilepsia, esclerose múltipla e doença de Alzheimer. Essas vias são conhecidas por serem ativadas em resposta a eventos como infecção neurológica, acidente vascular cerebral isquêmico, estado epiléptico e lesão cerebral traumática (GLASS et al., 2010). No cérebro os principais participantes da resposta inflamatória são elementos celulares residentes, como micróglia e astrócitos, que demonstram forte ativação e produzem diversos mediadores inflamatórios (PERRY, HOLMES, 2014).

Na doença de Parkinson há uma neurodegeneração no SNC, levando a sintomas motores, como alteração de marcha, tremores, rigidez, lentidão dos movimentos voluntários e instabilidade postural. Tais sintomas são decorrentes, principalmente, da degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, resultando na depleção da dopamina e nas manifestações motoras desta doença (BASSANI et al., 2015; GOSWAMI et al., 2017).

Apesar da inflamação favorecer a recuperação dos neurônios lesados, os mecanismos neuroinflamatórios ativados cronicamente contribuem para a cascata de eventos, que leva à degeneração neuronal na doença de Parkinson (SILVA, 2014; BASSANI et al., 2015).

O papel fisiológico das COX-1 e 2 vem sendo descrito em distúrbios neurológicos, como doença de Parkinson, doença de Alzheimer, epilepsia e acidente vascular cerebral (WARNER, MITCHELL, 2004; VIJITRUTH et al., 2006).

Já foram relatados os benefícios dos AINEs no tratamento de doenças neurológicas, como a doença de Alzheimer, por prevenirem a produção da proteína β-amiloide e reduzir a inflamação causada pela deposição dessa proteína no cérebro (MCGEER, MCGEER, 2003; WEGGEN et al., 2007).

Em processos patofisiológicos, tais como o transtorno do estresse pós traumático e a Doença de Alzheimer, os níveis de expressão da COX-2 aumentam significativamente na micróglia e astrócitos, contribuindo para um quadro neuroinflamatório (TEMEL, KAHVECI, 2010). Woodling et al. (2016), utilizando um modelo de doença de Alzheimer em camundongos, mostraram que a inibição da COX-2 resulta no aumento dos níveis de neurotransmissores, como dopamina e noradrenalina. Além disso, observou-se nesse estudo, que essa intervenção previne os déficits de memória em animais submetidos a uma tarefa comportamental de discriminação de objetos (WOODLING et al., 2016). Em consonância com



essa observação, pesquisas em seres humanos têm revelado níveis elevados de produtos derivados da COX-2 no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes diagnosticados com Alzheimer (COMBRINCK et al., 2006), sugerindo assim, contribuição dessa enzima na patogênese das doenças neurodegenerativas.

Nesse contexto, pesquisas indicam que a utilização de inibidores de COX-2 reduz o comportamento tipo-ansioso em animais, conforme estudado por Gamble-George et al. (2016), sugerindo que esses inibidores podem representar uma abordagem inovadora ou estratégia de tratamento para transtornos afetivos, como depressão e ansiedade. Além disso, em animais expostos a desafios inflamatórios, os inibidores de COX demonstraram efeitos neuroprotetores (GAMBLE-GEORGE et al., 2016; LIMA, 2022).

Os inibidores seletivos da COX-2 conseguem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), alcançando o SNC em concentrações capazes de inibir a atividade da enzima COX-2 em seres humanos (DEMBO et al., 2005).

Ao longo das últimas décadas, várias pesquisas têm se concentrado no uso de Coxibes como uma estratégia na terapia antiepiléptica, aprofundando ainda mais a compreensão da relação entre as PGs e o desenvolvimento das crises (RENNER et al., 2010). Jung et al. (2006) sustentam a ideia de que a inibição da COX-2 pode ter um efeito preventivo na epileptogênese. Eles constataram que o uso de celecoxibe resultou em uma redução na frequência e na duração das crises convulsivas recorrentes espontâneas em ratos após o *status epilepticus*. Adicionalmente, o tratamento com celecoxibe foi eficaz na prevenção da perda neuronal. Tais achados sugerem um papel terapêutico dos Coxibes na epilepsia (JUNG et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2008).

Estudos adicionais mostram que inibidores seletivos da COX-2, como o celecoxibe, mostram eficácia no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos, como esquizofrenia e distúrbio obsessivo-compulsivo,

além de distúrbios do neurodesenvolvimento, como transtorno do espectro autista (SETHI et al., 2019). Essas descobertas sugerem que os distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos têm um componente inflamatório, indicando que o tratamento com AINEs seletivos para COX-2 pode aliviar os sintomas associados a essas condições.

Embora haja evidências de benefícios do uso de AINEs no tratamento de doenças neurodegenerativas, esses não conseguem interromper a progressão dos estágios da doença. Além disso, o emprego desses anti-inflamatórios não é recomendado como tratamento principal, devido aos seus efeitos adversos (GUIMARÃES et al., 2018).

## **5. O FUTURO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS**

Além da expansão do uso dos AINEs para o tratamento de outras patologias, é possível desenvolver inibidores específicos da 5-LOX, bem como antagonistas específicos das PGs e dos LTs. A LOX leva à formação dos LTs, os quais estão envolvidos no processo inflamatório por apresentarem ações quimiotática e por aumentar a permeabilidade vascular (CALDER, 2006; PERINI et al., 2010).

Outra alternativa promissora seria o desenvolvimento de inibidores seletivos de COX-3. Essa enzima é inibida por vários AINEs e essa inibição pode representar o mecanismo central pelo qual esses fármacos exercem seus efeitos anti-inflamatório, analgésico e antipirético. Chandrasekharan et al. (2002) avaliaram a inibição das COX-1, 2 e 3 por diferentes AINEs e observaram que, dentre os fármacos avaliados, o diclofenaco foi o inibidor mais potente da COX-3 e que o paracetamol, a dipirona, o diclofenaco, a aspirina e o ibuprofeno inibiram preferencialmente a COX-3 em relação às COX-1 e 2. O paracetamol mostra pequena inibição das COX-1 e 2, entretanto, devido à sua lipofilicidade, atravessa a BHE e induz efeitos como analgesia e hipotermia em camundongos, ações atribuídas à

inibição da COX-3 no SNC (Botting, Ayoub, 2005). Já o diclofenaco e o ibuprofeno são inibidores potentes da COX-3, no entanto, sua ação é limitada a culturas de células *in vitro* mostrando níveis insignificantes no cérebro, devido à sua alta polaridade e incapacidade de cruzar a BHE (BISWAS et al., 2023).

Botting (2003) ressalta que a ação antipirética da aspirina e a ação analgésica do diclofenaco parecem ser mediadas pela inibição da COX-3 no cérebro e pela inibição da COX-1 no sistema nervoso periférico. O papel da COX-3 ainda não é claramente elucidado, mas estudos mostram que essa enzima é um alvo potencial para o tratamento da inflamação, dor e febre havendo necessidade de mais pesquisas e estudos clínicos acerca do tema (BISWAS et al., 2023).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos de inflamação apesar de já bem definidos em diversas patologias, ainda tem muito a ser desvendado, fazendo com que os anti-inflamatórios sejam um alvo de pesquisa promissor em diversas áreas.

Há uma variedade de patologias em que o uso de AINEs vem sendo aplicado como uma possibilidade de tratamento auxiliar, principalmente no que diz respeito aos inibidores seletivos da COX-2.

A expectativa é que, no futuro, desenvolva-se novos AINEs devido ao potencial clínico desses medicamentos, o que contribuirá para a expansão do arsenal terapêutico no tratamento da inflamação, da dor e de outras condições patológicas.

Os dados apresentados nesse trabalho mostram os AINEs como uma área promissora para a indústria farmacêutica, fazendo-se necessário o investimento em pesquisas que almejem a minimização dos efeitos colaterais e otimização da eficácia dessa classe farmacológica, possibilitando assim, uma maior aplicabilidade desses fármacos.

### DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANAND, P.; KUNNUMAKARA, A.B.; SUNDARAM, C.; HARIKUMAR, K.B.; THARAKAN, S.T.; LAI, O.S.; SUNG, B.; AGGARWAL, B.B. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. **Pharmaceutical research**, v. 25, n. 9, p. 2097-2116, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>.

ANTONUCCI, R.; ZAFFANELLO, M.; PUXEDDU, E.; PORCELLA, A.; CUZZOLIN, L.; PILLONI, M.D.; FANOS, V. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. **Current drug metabolism**, v. 13, n. 4, p. 474-490, 2012. DOI: <https://doi.org/10.2174/138920012800166607>.

ARAGÃO, F.F.; TOBIAS, A.F. Tratamento farmacológico da dor na gestante. **Brazilian Journal of Pain**, v. 2, p. 374-380, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20190068>.

BAIGENT, C. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. **The Lancet**, v. 382, n. 9894, p. 769-779, 2013. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60900-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60900-9).

BARENCO, B.P.M.; BARENCO, B.P.M.; COSTA, M.Z.; SIQUEIRA, E.C. Abordagem geral da osteoartrite. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 2, p. e11971-e11971, 2023. DOI: <https://doi.org/10.25248/reamed.e11971.2023>.

BARON, J.A. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. **Progress in Experimental Tumor Research**, v. 37, p. 1-24, 2003.

BASSANI, T.B.; VITAL, M.A.B.F.; RAUH, L.K. Neuroinflammation in the pathophysiology of Parkinson's disease and therapeutic evidence of anti-inflammatory drugs. **Arquivos de neuro-**

- psiquiatria**, v. 73, n. 7, p. 616-623, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150057>.
- BAZAN, N.G.; FLOWER, R.J. Lipid signals in pain control. **Nature**, v. 420, n. 6912, p. 135-138, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/420135a>.
- BELLÓ, C.; SCHEMBERGER, J.A.; MACHADO, W.M.; FERNANDES, D.; VELLOSA, J.C.R. O cetoprofeno como oportunidade terapêutica no estresse oxidativo: uma revisão. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 1, p. 126-129, 2015.
- BERENBAUM, F.; WALLACE, I.J.; LIEBERMAN, D.E.; FELSON, D.T. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 14, n. 11, p. 674-681, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0073-x>.
- BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical pharmacology**, v. 180, p. 114147, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
- BISWAS, D.; SOMKUWAR, B.G.; BORAH, J.C.; VARADWAJ, P.K.; GUPTA, S.; KHAN, Z.A.; MONDAL, G.; CHATTORAJ, A.; DEB, L. Phytochemical mediated modulation of COX-3 and NFκB for the management and treatment of arthritis. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 13612, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37729-2>.
- BOTTING, R. COX-1 and COX-3 inhibitors. **Thrombosis research**, v. 110, n. 5-6, p. 269-272, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(03\)00411-0](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(03)00411-0).
- Botting, R.; Ayoub, S.S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 72, p. 85-87, 2005.
- BRASIL. Conitec. Ministério da Saúde. **Diretriz brasileira para o tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho**. 2017. Disponível em: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio\\_PCDT\\_Osteoartrite\\_de\\_Joelho\\_CP\\_66\\_2017.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDT_Osteoartrite_de_Joelho_CP_66_2017.pdf). Acesso em: 09 nov. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 277, de 16 de abril de 2019. **Dispõe sobre a atualização do Anexo I (listas de substâncias nortorpecentes, psicotrópicas, precursoras e outras sob controle especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de abr. 2019. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0277\\_16\\_04\\_2019.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2019/rdc0277_16_04_2019.pdf). Acesso em: 25 fev. 2024.
- BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, S.J.; BRZOZOWSKA, I.; PAWLIK, T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. **Journal of physiology and pharmacology**, v. 56, n. 5, p. 33-55, 2005.
- BUTLER, G.J.; NEALE, R.; GREEN, A.C.; PANDEYA, N.; WHITEMAN, D.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of the skin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 6, p. 966-972, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.05.049>.
- CALDER, P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids, v. 75, n. 3, p. 197-202, 2006.
- CEPEDA, M.S.; CARR, D.B.; MIRANDA, N.; DIAZ, A.; SILVA, C.; MORALES, O. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, v. 103, n. 6, p. 1225-1232, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000542-200512000-00018>.
- CHANDRASEKHARAN, N.V.; DAI, H.; ROOS, K.L.T.; EVANSON, N.K.; TOMSIK, J.; ELTON, T.S.; SIMMONS, D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *PNAS*, v. 99, n. 21,

p. 13926-13931, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.162468699>.

Cheer, S.M.; Goa, K.L. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs*, v. 61, n. 8, p. 1133-1141, 2001. DOI: <https://doi.org/10.2165/00003495-200161080-00010>.

COMBRINCK, M.; WILLIAMS, J.; BERARDINIS, M.A.; WARDEN, D.; PUOPOLO, M.; SMITH, A.D.; MINGHETTI, L. Levels of CSF prostaglandin E2, cognitive decline and survival in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, v. 77, n. 1, p. 85-88, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.063131>.

COOMARASAMY, A.; HONEST, H.; PAPAIOANNOU, S.; GEE, H.; KHAN, K.S. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*, v. 101, n. 6, p. 1319-1332, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(03\)00169-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(03)00169-8).

COOPER, C.; CHAPURLAT, R.; AL-DAGHRI, N.; HERRERO-BEAUMONT, G.; BRUYÈRE, O.; RANNOU, F.; ROTH, R.; UEBELHART, D.; REGINSTER, J-Y. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs and aging*, v. 36, p. 15-24, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1>.

CRYER, B.; KIMMEY, M.B. Gastrointestinal side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American journal of medicine*, v. 105, n. 1, p. 20S-30S, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00071-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00071-0).

DA COSTA, B.R.; PEREIRA, T.V.; SAADAT, P.; RUDNICKI, M.; ISKANDER, S.M.; BODMER, N.S.; BOBOS, P.; GAO, L.; KIYOMOTO, H.D.; MONTEZUMA, T. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *British medical journal*, v. 375, n. 2321, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2321>.

DE GROOT, D.J.A.; VRIES, E.G.; GROEN, H.J.M.; JONG, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs

to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Critical reviews in oncology/hematology*, v. 61, n. 1, p. 52-69, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.07.001>.

DE REZENDE, M.U.; GOBBI, R.G. Drug therapy in knee osteoarthritis. *Revista Brasileira de Ortopedia*, v. 44, n. 1, p. 14-19, 2009. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2255-4971\(15\)30043-4](https://doi.org/10.1016/S2255-4971(15)30043-4).

DEMBO, G.; PARK, S.B.; KHARASCH, E.D. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 102, n. 2, p. 409-415, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000542-200502000-00026>.

ELMETS, C.A.; VINER, J.L.; PENTLAND, A.P.; CANTRELL, W.; LIN, H-Y.; BAILEY, H.; KANG, S.; LINDEN, K.G.; HEFFERNAN, M.; DUVIC, M. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 24, p. 1835-1844, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq442>.

ETIENNE, R.; VIEGAS, F.P.D.; VIEGAS JR., C. Aspectos fisiopatológicos da inflamação e o planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada. **Revista Virtual de Química**, v. 13, n. 1, p. 167-191, 2021.

FENG, L.; SUN, W.Q.; XIA, Y.Y.; TANG, W.W.; CHANMUGAM, P.; SOYOOLA, E.; WILSON, C.B.; HWANG, D. Cloning two isoforms of rat cyclooxygenase: differential regulation of their expression. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 307, n. 2, p. 361-368, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1006/abbi.1993.1601>.

FERREIRA, S.H.; VANE, J.R. Mode of action of anti-inflammatory agents which are prostaglandin synthetase inhibitors. In: **Anti-inflammatory drugs**. Berlin: Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1979.

FIGUEIREDO, W.L.M.; ALVES, T.C.A. Uso dos anti-inflamatórios não esteróides no controle da dor aguda:



revisão sistemática. **Revista Neurociências**, v. 23, n. 3, p. 463-467, 2015. DOI: <https://doi.org/10.4181/RNC.2015.23.03.1070.05p>.

FRANÇA, D.S.; FERREIRA-ALVES, D.L.; DUARTE, I.D.G.; RIBEIRO, M.C.; REZENDE, R.M.; BAKHLE, Y.S.; FRANCISCHI, J.N. Endogenous opioids mediate the hypoalgesia induced by selective inhibitors of cyclooxygenase 2 in rat paws treated with carrageenan. **Neuropharmacology**, v. 51, n. 1, p. 37-43, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2006.02.012>.

FRANCISCHI, J.N.; CHAVES, C.T.; MOURA, A.C.L.; LIMA, A.S.; ROCHA, O.A.; FERREIRA-ALVES, D.L.; BAKHLE, Y.S. Selective inhibitors of cyclo-oxygenase-2 (COX-2) induce hypoalgesia in a rat paw model of inflammation. **British Journal of Pharmacology**, v. 137, n. 6, p. 837-844, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704937>.

GAMBLE-GEORGE, J.C.; BALDI, R.; HALLADAY, L.; KOCHARIAN, A.; HARTLEY, N.; SILVA, C.G.; ROBERTS, H.; HAYMER, A.; MARNETT, L.J.; HOLMES, A. Cyclooxygenase-2 inhibition reduces stress-induced affective pathology. **Elife**, v. 5, n. 5, p. e14137, 2016. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.14137>.

GERMOLEC, D.R.; SHIPKOWSKI, K.A.; FRAWLEY, R.P.; EVANS, E. Markers of inflammation. **Methods in molecular biology**, v. 1803, p. 57-79, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-85494\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-85494_5).

GHASEMI, F.; BAGHERI, H.; BARRETO, G.E.; READ, M.I.; SAHEBKAR, A. Effects of curcumin on microglial cells. **Neurotoxicity Research**, v. 36, n. 1, p. 12-26, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00030-0>.

GLASS, C.K.; SAIJO, K.; WINNER, B.; MARCHETTO, M.C.; GAGE, F.H. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 918-934, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.016>.

GOSWAMI, P.; JOSHI, N.; SINGH, S. Neurodegenerative signaling factors and mechanisms in Parkinson's

pathology. **Toxicology in vitro**, v. 43, p. 104-112, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.06.008>.

GRANGEIRO, N.M.G.C.; CHAVES, H.V.; SILVA, A.A.R.; GRAÇA, J.R.V.; LIMA, V.; BEZERRA, M.M. Enzimas ciclooxigenases 1 e 2: inflamação e gastro-cardio proteção. **Revista Eletrônica Pesquisa Médica**, v. 2, n. 3, p. 13-20, 2008.

GRÖSCH, S.; MAIER, T.J.; SCHIFFMANN, S.; GEISSLINGER, G. Cyclooxygenase-2 (COX-2) – independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 11, p. 736-747, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djj206>.

GUIMARÃES, C.H.S.; MALENA, L.M.A., LIMBORÇO-FILHO, M.; MARINS, F.R. Demência e a doença de Alzheimer no processo de envelhecimento: fisiopatologia e abordagem terapêutica. **Revista saúde em foco**, v. 10, p. 942-955, 2018.

GUO, Y.; NIE, Q.; MACLEAN, A.L.; LI, Y.; LEI, J.; LI, S. Multiscale modeling of inflammation-induced tumorigenesis reveals competing oncogenic and oncoprotective roles for inflammation. **Cancer research**, v. 77, n. 22, p. 6429-6441, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1662>.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9).

HOWE, L.R. Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. **Breast cancer research**, v. 9, n. 4, p. 1-9, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr1678>.

JÄNNE, P.A.; MAYER, R.J. Chemoprevention of colorectal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 26, p. 1960-1968, 2000. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200006293422606>.

JUNG, K-H.; CHU, K.; LEE, S-T.; KIM, J.; SINN, D-I.; KIM, J-M.; PARK, D-K.; LEE, J-J.; KIM, S.U.; KIM, M.

Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits the altered hippocampal neurogenesis with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. **Neurobiology of disease**, v. 23, n. 2, p. 237-246, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.02.016>.

JÜNI, P.; NARTEY, L.; REICHENBACH, S.; STERCHI, R.; DIEPPE, P.A.; EGGER, M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. **The Lancet**, v. 364, n. 9450, p. 2021-2029, 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17514-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17514-4).

KHOULY, I.; BRAUN, R.S.; ORDWAY, M.; ALRAJHI, M.; FATIMA, S.; KIRAN, B.; VEITZ-KEENAN, A. Post-operative pain management in dental implant surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Clinical oral investigations**, v. 25, p. 2511-2536, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03859-y>.

KNOWLES, R.G. Development of anti-inflammatory drugs – the research and development process. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 114, n. 1, p. 7-12, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12130>.

KUNE, G.A.; KUNE, S.; WATSON, L.F. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations and medications: case-control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. **International journal of epidemiology**, v. 36, n. 5, p. 951-957, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dym193>.

LA ROCA, R.L.R.F. **Expressão de iNOS, COX-2, GLUT1, e nitrotirosina como biomarcadores preditivos da evolução do adenocarcinoma prostático em pacientes com margens positivas pós-prostatectomia radical**. 2013. Tese (Doutorado em Ciências), Fundação Antônio Prudente. São Paulo.

LAINE, L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 32, n. 3, p. 25-32, 2002.

LAMONTAIN, V.; SCHMID, T.; WEBER-STEFFENS, D.; ZELLER, D.; JENEI-LANZL, Z.; WAJANT, H.; STRAUB, R.H.; MÄNNEL, D.N. Stimulation of TNF receptor type 2 expands regulatory T cells and ameliorates established collagen-induced arthritis in mice. **Cellular & molecular immunology**, v. 16, n. 1, p. 65-74, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.138>.

LI, J.; HAO, Q.; CAO, W.; VADGAMA, J.V.; WU, Y. Celecoxib in breast cancer prevention and therapy. **Cancer Management and Research**, v. 26, n. 10, p. 4653-4667, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S178567>.

LIMA, C.P.; SILVA, H.R.O.; POGIAN, V.B.; SANTOS, V.G. Avaliação farmacêutica dos riscos do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Unisanta Health Science**, v. 4, n. 1, p. 1-20, 2020.

LIMA, K.T. **Inibição de ciclooxigenase-2 (COX-2) em camundongos infantis saudáveis: consequências sobre o comportamento e o perfil oxidativo**. 2022. Dissertação (Mestrado em Neurociências e Biologia Celular). Instituto de Ciências Biológicas/ Universidade Federal do Pará. Belém.

MASFERRER, J.L.; ZWEIFEL, B.S.; MANNING, P.T.; HAUSER, S.D.; LEAHY, K.M.; SMITH, W.G.; ISAKSON, P.C.; SEIBERT, K. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. **PNAS**, v. 91, n. 8, p. 3228-3232, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.8.3228>.

MAUND, E.; MCDAID, C.; RICE, S.; WRIGHT, K.; JENKINS, B.; WOOLACOTT, N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. **British journal of anaesthesia**, v. 106, n. 3, p. 292-297, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aeq406>.

MCGEER, E.G.; MCGEER, P.L. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 27, n. 5, p. 741-749, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00124-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00124-6).

MENDES, R.T.; STANCZYK, C.P.; SORDI, R.; OTUKI, M.F.; SANTOS, F.A.; FERNANDES, D. Inibição seletiva da ciclooxigenase-2: riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 5, p. 774-782, 2012.

MITCHELL, J.A.; AKARASERENONT, P.; THIEMERMANN, C.; FLOWER, R.J.; VANE, J.R. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **PNAS**, v. 90, n. 24, p. 11693-11697, 1993. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11693>.

MORGAN, G. Aspirin and colorectal cancer? **The European Journal of Public Health**, v. 14, n. 1, p. 105-106, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurpub/14.1.105>.

MUBEEN, K.; VIJAYALAXMI, K.R.; PATI, A.R. COX-2 inhibitors: chemoprevention of head and neck cancer. **Archives of Oral Research**, v. 7, n. 1, p. 99-106, 2011.

Nyman, I.; Larsson, H.; Wallentin, L. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. The Research Group on Instability in

Nyman, I.; Larsson, H.; Wallentin, L. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. **The Lancet**, v. 340, n. 8818, p. 497-501, 1992.

OLIVEIRA, M.S.; FURIAN, A.F.; ROYES, L.F.F.; FIGHERA, M.R.; FIORENZA, N.G.; CASTELLI, M.; MACHADO, P.; BOHRER, D.; VEIGA, M.; FERREIRA, J. Cyclooxygenase-2/ PGE2 pathway facilitates pentylentetrazol-induced seizures. **Epilepsy research**, v. 79, n. 1, p. 14-21, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.12.008>.

ONG, C.K.S.; LIRK, P.; TAN, C.H.; SEYMOUR, R.A. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Clinical medicine and research**, v. 5, n. 1, p. 19-34, 2007. DOI: <https://doi.org/10.3121/cmr.2007.698>.

PAIVA-OLIVEIRA, J.G.; BASTOS, P.R.H.O.; SILVA, J.C.L.

Controle da dor pós-operatória em odontologia com ceterolaco de trometamol. **Innovation implant journal: biomaterials and esthetics**, v. 6, n. 1, p. 56-63, 2011.

PEDROSO, C.R.; BATISTA, F.L. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Saúde & ciência em ação**, v. 3, n. 1, p. 48-69, 2017.

PELLY, V.S.; MOEINI, A.; ROELOFSEN, L.M.; BONAVIDA, E.; BELL, C.R.; HUTTON, C.; BLANCO-GOMEZ, A.; BANYARD, A.; BROMLEY, C.P.; FLANAGAN, E. Anti-inflammatory drugs remodel the tumor immune environment to enhance immune checkpoint blockade efficacy. **Cancer discovery**, v. 11, n. 10, p. 2602-2619, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1815>.

PERINI, J.A.L.; STEVANATO, F.B.; SARGI, S.C.; VISENTAINER, J.E.L.; DALALIO, M.M.O.; MATSHUSHITA, M.; SOUZA, N.E.; VISENTAINER, J.V. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 1075-1086, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000600013>.

PERRY, V.H.; HOLMES, C. Microglial priming in neurodegenerative disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 10, n. 4, p. 217-224, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.38>.

REED, J.C. Apoptosis and cancer: strategies for integrating programmed cell death. **Seminars in hematology**, v. 37, p. 9-16, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0037-1963\(00\)90055-6](https://doi.org/10.1016/s0037-1963(00)90055-6).

REHMAN, B.; KHAN, M.; REHMAN, A.U.; AHMAD, T.; ANSARI, S.R.; ALI, F.; KHAN, M.A. Effect of corticosteroid on post-operative pain and swelling in patients undergoing open reduction and internal fixation for zygomatico-maxillary complex fractures. **Pakistan oral and dental journal**, v. 38, n. 4, p. 404-408, 2018.

REINEBRANT, H.E.; PILEGGI-CASTRO, C.; ROMERO, C.L.; SANTOS, R.A.; KUMAR, S.; SOUZA, J.P.; FLENADY, V.

- Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 6, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001992.pub3>.
- RENNER, B.; ZACHER, J.; BUVANENDRAN, A.; WALTER, G.; STRAUSS, J.; BRUNE, K. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery - a pilot study. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 381, n. 2, p. 127-136, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-009-0482-0>.
- RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G.A. Prostaglandins and inflammation. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 31, n. 5, p. 986-1000, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>.
- ROLLAND, P.H.; MARTIN, P.M.; JACQUEMIER, J.; ROLLAND, A.M.; TOGA, M. Prostaglandin in human breast cancer: evidence suggesting that an elevated prostaglandin production is a marker of high metastatic potential for neoplastic cells. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 64, n. 5, p. 1061-1070, 1980. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/64.5.1061>.
- SAWDY, R.; SLATER, D.; FISK, N.; EDMONDS, D.K.; BENNET, P. Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. **The Lancet**, v. 350, n. 9073, p. 265-266, 1997.
- SEIBERT, K.; ZHANG, Y.; LEAHY, K.; HAUSER, S.; MASFERRER, J.; PERKINS, W.; LEE, L.; ISAKSON, P. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 91, n. 25, p. 12013-12017, 1994. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.25.1201>.
- SETHI, R.; GÓMEZ-CORONADO, N.; WALKER, A.J.; ROBERTSON, O.D.; AGUSTINI, B.; BERK, M.; DODD, S. Neurobiology and therapeutic potential of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for inflammation in neuropsychiatric disorders. **Frontiers in psychiatry**, v. 10, p. 605, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00605>.
- SILVA, D.J. **Neuroinflamação na doença de Parkinson: avaliação de citocinas induzidas via Toll like receptors em células do sangue periférico**. 2014. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Universidade Federal do Goiás. Goiânia.
- SILVA, J.M.; MENDONÇA, P.P.; PARTATA, A.K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**, v. 7, n. 4, p. 5-12, 2014.
- SLATER, D.M.; DENNES, W.J.B.; CAMPA, J.S.; POSTON, L.; BENNETT, P.R. Expression of cyclo-oxygenase types-1 and-2 in human myometrium throughout pregnancy. **Molecular human reproduction**, v. 5, n. 9, p. 880-884, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1093/molehr/5.9.880>.
- SMITH, W.L.; MARNETT, L.J.; DEWITT, D.L. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis. **Pharmacology & therapeutics**, v. 49, n. 3, p. 153-179, 1991. DOI: [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90054-p](https://doi.org/10.1016/0163-7258(91)90054-p).
- TEMEL, S.G.; KAHVECI, Z. Cyclooxygenase-2 expression in astrocytes and microglia in human oligodendroglioma and astrocytoma. **Journal of molecular histology**, v. 40, n. 5-6, p. 369-377, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10735-009-9250-1>.
- THUN, M.J.; HENLEY, S.J.; CALLE, E.E. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. **Oncogene**, v. 21, n. 48, p. 7307-7325, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205807>.
- VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature New Biology**, v. 231, p. 232-235, 1971. DOI: <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>.
- VIJITRUTH, R.; LIU, M.; CHOI, D-Y.; NGUYEN, X.V.; HUNTER, R.L.; BING, G. Cyclooxygenase-2 mediates microglial activation and secondary dopaminergic



cell death in the mouse MPTP model of Parkinson's disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 3, n. 1, p. 1-16, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-3-6>.

WADDELL, W.R.; LOUGHRY, R.W. Sulindac for polyposis of the colon. **Journal of surgical oncology**, v. 24, n. 1, p. 83-87, 1983. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.2930240119>.

WANG, D.; DUBOIS, R.N. Prostaglandins and cancer. **Gut**, v. 55, n. 1, p. 115-122, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2004.047100>.

WARNER, T.D.; MITCHELL, J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. **The FASEB journal**, v. 18, n. 7, p. 790-804, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.03-0645rev>.

WEGGEN, S.; ROGERS, M.; ERIKSEN, J. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development? **Trends in pharmacological sciences**, v. 28, n. 10, p. 536-543, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.09.004>.

WOODLING, N.S.; COLAS, D.; WANG, Q.; MINHAS, P.; PANCHAL, M.; LIANG, X.; MHATRE, S.D.; BROWN, H.; KO, N.; ZAGOL-IKAPITTE, I. Cyclooxygenase inhibition targets neurons to prevent early behavioural decline in Alzheimer's disease model mice. **Brain**, v. 139, n. 7, p. 2063-2081, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aww117>.

XIE, W.; ROBERTSON, D.L.; SIMMONS, D.L. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Drug Development Research**, v. 25, n. 4, p. 249-265, 1992. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.430250402>.

YI, L.; ZHANG, W.; ZHANG, H.; SHEN, J.; ZOU, J.; LUO, P.; ZHANG, J. Systematic review and meta-analysis of the benefit of celecoxib in treating advanced non-small-cell lung cancer. **Drug design, development and therapy**, v. 7, n. 12, p. 2455-2466, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169627>.

YIN, T.; WANG, G.; YE, T.; WANG, Y. Sulindac, a non-steroidal anti-inflammatory drug, mediates breast cancer inhibition as an immune modulator. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 19534, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep19534>.

ZAPPAVIGNA, S.; COSSU, A.M.; GRIMALDI, A.; BOCCHETTI, M.; FERRARO, G.A.; NICOLETTI, G.F.; FILOSA, R.; CARAGLIA, M. Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 7, p. 2605, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>.

ZHANG, Z.; CHEN, F.; SHANG, L. Advances in antitumor effects of NSAIDs. **Cancer management and research**, v. 15, n. 10, p. 4631-4640, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S175212>.

## Implantação da farmacovigilância e análise das reações adversas na oncologia de um hospital filantrópico do Brasil

*Implementation of pharmacovigilance and analysis of adverse reactions in oncology at a philanthropic hospital in Brazil*

**Danielle Aparecida Ferreira de Oliveira Marrafon; Leticia de Oliveira Marusso; Karla Nadir Gonçalves Carvalho; Larissa Helena Torres; Ricardo Radighieri Rascado\***

Departamento de Alimentos e Medicamentos, Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alfenas, MG, Brasil.

\*Autor correspondente: Ricardo Radighieri Rascado (ORCID: 0000-0003-0130-3110)

E-mail: ricardo.rascado@unifal-mg.edu.br

Data de Submissão: 16/10/2024; Data do Aceite: 13/12/2024.

Citar: MARRAFON, D.A.F.O.; MARUSSO, L.O.; CARVALHO, K.N.G.; TORRES, L.H.; RASCADO, R.R. Implantação da farmacovigilância e análise das reações adversas na oncologia de um hospital filantrópico do Brasil. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 7, n. 1, p. 49 - 60, 2025. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.7.1-5>

### RESUMO

**Introdução:** A farmacovigilância na oncologia visa detectar reações adversas a medicamentos (RAM) associadas ao tratamento antineoplásico, sendo uma necessidade para redução da morbidade e mortalidade associadas às RAM em pacientes oncológicos, já que estão mais propensos a eventos adversos a medicamentos (EAM). **Objetivo:** Avaliar e caracterizar a ocorrência de RAM do setor de oncologia de um hospital filantrópico do Brasil após a capacitação dos profissionais de saúde e a implantação de um serviço de farmacovigilância hospitalar. **Metodologia:** Foi realizado treinamento dos profissionais de saúde, enfatizando a necessidade de notificar os diferentes EAM em uma unidade hospitalar. Posteriormente, as RAM relatadas pelos pacientes da oncologia passaram a ser registradas pelos profissionais em um formulário transferido às pesquisadoras, que juntamente com o CEFAL (Centro de Farmacovigilância da UNIFAL-MG), foram responsáveis pela notificação junto ao órgão regulador. Foi realizada uma análise descritiva dos pacientes e das RAM, com classificação das mesmas quanto à gravidade e ao mecanismo de ação. **Resultados:** A capacitação em farmacovigilância aumentou significativamente o número de notificações espontâneas em toda a instituição. Na oncologia, 45 pacientes apresentaram RAM, sendo na sua maioria mulheres, com idade entre 43 a 78 anos e com diferentes diagnósticos de neoplasias. Foram contabilizadas 65 RAM, classificadas como leves e do tipo A, envolvendo Oxaliplatina, Paclitaxel, Carboplatina, Docetaxel, Cisplatina, Pertuzumabe, Daratumumabe e Citarabina, sendo a maioria delas descritas nas respectivas bulas dos antineoplásicos. **Conclusão:** Com a implantação da farmacovigilância, os diferentes EAM passaram a ser notificados, contribuindo para a prevenção e gravidade das mesmas, possibilitando implementar a segurança na utilização dos antineoplásicos.

**Palavras-chave:** Oncologia; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos; Farmacovigilância.

### ABSTRACT

**Introduction:** Pharmacovigilance in oncology (oncovigilance) aims to detect adverse drug reactions (ADR) associated with antineoplastic treatment, being a necessity to reduce morbidity and mortality associated with

ADRs in cancer patients, as they are more prone to adverse drug events (ADEs). Objective: To evaluate and characterize the occurrence of ADRs in the oncology sector of a philanthropic hospital in Brazil after training health professionals and implementing a pharmacovigilance service. Methodology: Training was carried out for health professionals, emphasizing the need to report different ADEs. Subsequently, the ADRs reported by patients were recorded by professionals on a form and transferred to the researchers who, together with CEFAL (UNIFAL-MG Pharmacovigilance Center), were responsible for reporting to the regulatory body. A descriptive analysis of patients and ADRs was carried out, classifying them according to severity and mechanism of action. Results: Training in pharmacovigilance significantly increased the number of notifications. In total, 45 patients presented ADR, corresponding to 30 women (64.58%), aged between 43 and 78 years, with different neoplasm diagnoses. The 15 men (35.42%) were aged between 39 and 78 years. 65 ADRs were recorded, including those not provided for in leaflets that were classified as mild and type A. Conclusion: The implementation of oncovigilance with the notification of different ADEs can contribute to their avoidability and severity, implementing safety in the use of antineoplastics and quality of life of cancer patients.

**Keywords:** Medical oncology; Drug-related side effects and adverse reactions; Adverse drug reaction reporting systems; Pharmacovigilance.

## INTRODUÇÃO

A Farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a área da ciência que realiza atividades de avaliação, detecção, prevenção e compreensão de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) ou de qualquer problema relacionado com os medicamentos (OMS, 2015). As RAMs consistem na resposta nociva e não intencional à introdução de um medicamento e podem acarretar como consequências hospitalizações ou até mesmo mortes (MONTANÉ, SANTESMASES, 2020). Já os eventos adversos a medicamentos (EAM) é qualquer ocorrência médica indesejável que pode aparecer durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação causal com este tratamento (SOUSA et al., 2018).

Neste contexto, a notificação dos diferentes EAM aos órgãos reguladores é importante para avaliação da segurança dos medicamentos e dos pacientes (FOSSOUO et al., 2023). Para isso, é necessário que uma notificação alcance os órgãos regulatórios, espontaneamente pelos profissionais de saúde e/ou usuários de medicamentos, constituindo-se um

caminho pelo método mais simples e de menor custo (MONTANÉ, SANTESMASES, 2020), ou por meio de uma busca ativa em registros hospitalares e/ou relatos de pacientes (LI et al., 2018).

Com a finalidade de notificar as RAMs e demais EAMs, muitos países iniciaram programas de farmacovigilância, que contam com a colaboração de profissionais da saúde, pacientes e familiares (ALOMAR et al., 2019). No Brasil, alguns modelos de notificação foram avançando até ser consolidado pelo Sistema Nacional de Notificações em Vigilância Sanitária em 2018, o sistema informatizado chamado VIGIMED®, desenvolvido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o qual recebe as notificações e gera dados sobre a segurança do uso de medicamento (MOTA, 2019).

Na última década tem-se observado um maior surgimento de medicamentos inovadores na área da oncologia, geralmente na proposta de minimizar os efeitos tóxicos e nocivos ao organismo e a propiciar melhor adequação das dosagens para cada paciente (SILVEIRA, 2022). Porém, inerente ao seu mecanismo

de ação, o tratamento quimioterápico leva à destruição das células cancerígenas sem seletividade para as demais. Isso pode resultar em RAMs descritas e analisadas quanto à frequência, gravidade e duração (PRIETO-CALLEJERO et al., 2020). Como consequência dessas RAMs relacionadas ao tratamento quimioterápico, o adiamento do tratamento pode interferir na efetividade do tratamento e diretamente na qualidade de vida do paciente oncológico (HUNTER et al., 2020). Dessa forma, monitorar ativamente esses pacientes, identificando e realizando condutas pertinentes aos EAM é uma necessidade e interesse da farmacovigilância, principalmente para redução da ocorrência de RAMs e, conseqüentemente melhoria da segurança do paciente (CRESTAN et al., 2020).

Portanto, esse estudo teve como objetivo caracterizar e avaliar a incidência de RAMs do setor de Oncologia de um hospital filantrópico do Brasil após a implantação de um serviço de farmacovigilância hospitalar.

## MÉTODO

Ao longo do período de janeiro de 2022 a março de 2024, foi realizado um estudo observacional e prospectivo, possuindo como foco do estudo todos os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos que receberam quimioterapia na unidade Oncológica do Santa Casa de Alfenas-MG (Minas Gerais) e apresentaram RAM. Esse hospital filantrópico fundado em 1907, credenciou em 2009, os Serviços em Oncologia, ofertando inicialmente os tratamentos em quimioterapia, hormonioterapia e cirurgias. Até o momento da realização dessa pesquisa, essa unidade hospitalar (oncologia) não possuía um sistema de farmacovigilância atuante, carecendo de um processo eficiente de notificação de EAM.

Durante quatro meses iniciais, foram elaborados e distribuídos boletins informativos sobre os antineoplásicos usualmente utilizados neste setor hospitalar, sendo destinados à orientação de

pacientes e profissionais sobre a segurança desses medicamentos, bem como divulgar o serviço de farmacovigilância, incentivando os profissionais de saúde e pacientes a notificarem os diferentes EAMs. Durante esse período, foi oferecido também um curso online aos profissionais do hospital, disponibilizado na plataforma Moodle, desenvolvido pela farmacêutica e pesquisadora da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG) voltado à farmacovigilância hospitalar e ao monitoramento da segurança dos medicamentos.

Em agosto de 2022, um treinamento presencial para esses profissionais de saúde foi ministrado pela mesma pesquisadora, objetivando enfatizar os objetivos e importância da farmacovigilância, os principais conceitos envolvidos e como efetuar a notificação dos diferentes EAMs com a implantação do serviço.

Posteriormente, os EAMs identificados pelos profissionais de saúde do setor da oncologia foram registrados no formulário impresso do VIGIMED®, contendo informações básicas referentes ao paciente e aos medicamentos envolvidos, disponível no arquivo suplementar (Arquivo Suplementar). Esses formulários foram destinados aos pesquisadores que notificaram os EAMs pelo site do CEFAL (Centro de Farmacovigilância da UNIFAL-MG). Sendo detectado a necessidade de complementação de informações, os pesquisadores entravam em contato com os pacientes, por telefone ou presencialmente, visando atender ao correto preenchimento de todos os campos do formulário do VIGIMED. O CEFAL é um projeto vinculado à Pró-Reitoria de Extensão da UNIFAL-MG que recebe e encaminha as notificações aos órgãos regulatórios.

Todos os pacientes oncológicos que apresentaram alguma suspeita de EAM, que preenchiam os critérios de inclusão e concordaram em participar da pesquisa, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os dados relativos à identificação dos usuários foram mantidos em sigilo e sem identificação no banco de dados da pesquisa.



Com base nos dados recebidos pelo formulário de notificação disponível no site do CEFAL e que contempla exatamente as questões do VIGIMED®, foi realizada uma análise descritiva das informações relacionadas aos EAMs e, assim, foi possível a caracterização da população e dos medicamentos envolvidos. Foi empregado o site drug.com para avaliação de interações medicamentosas a partir das terapias farmacológicas do paciente, estabelecido possível relação de causalidade com as RAMs detectadas.

As RAMs foram classificadas, de acordo com o mecanismo de ação, em tipo A e tipo B, conforme Rawlins & Thompson (1977). São consideradas tipo A as RAM decorrentes de um efeito farmacológico esperado, já o tipo B, as inesperadas e em desacordo com o efeito farmacológico do medicamento. Também foram utilizados os critérios de acordo com Hartwing e Cols. (1992) para a classificação, segundo a gravidade das RAMs em leve, moderada e grave. São consideradas leves as RAMs que não requerem tratamento do paciente, moderadas que levam o paciente à hospitalização e graves, aquelas em que o paciente é admitido em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Foi realizada uma análise descritiva das RAMs

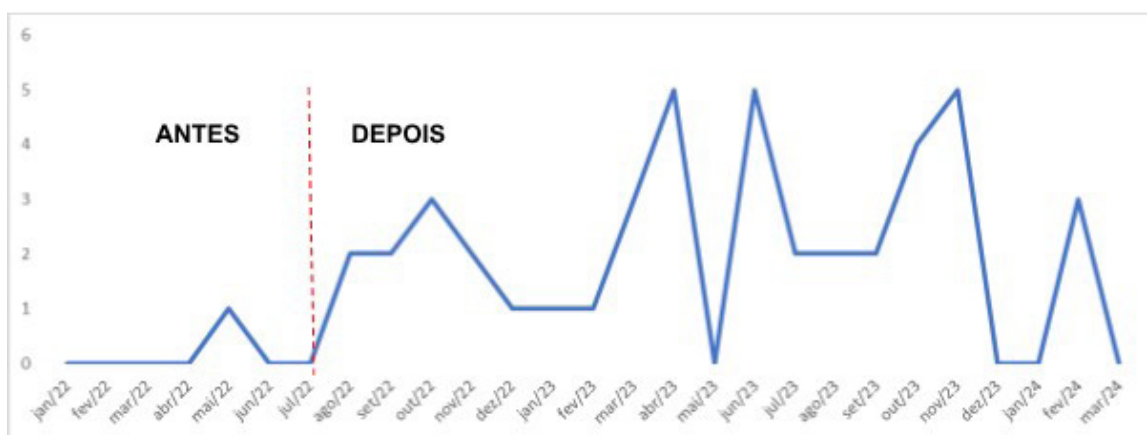
identificadas, a qual foi apresentada em número absoluto e frequência relativa. A análise qualitativa das RAMs foi apresentada pela classificação quanto a sua gravidade e mecanismo de ação envolvido.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (CEP), sob protocolo (CAAE 51321921.1.0000.5142).

## RESULTADOS

### Notificações no setor da oncologia

A capacitação online teve baixa adesão dos profissionais de saúde, já que apenas oito técnicos de enfermagem da Instituição, no montante de mais de 300 profissionais, concluíram o treinamento. A implantação, divulgação do serviço e capacitação presencial dos profissionais em farmacovigilância aumentou o conhecimento e o número de notificações. No período anterior ao curso de capacitação presencial, não foi notificado nenhum EAM, mesmo sendo divulgados os meios e a necessidade da notificação. Após esse período de treinamento, foram recebidas 45 notificações provenientes do setor da oncologia (Figura 1).



**Figura 1** – Número de notificações de EAM no setor da oncologia antes e depois da intervenção educativa presencial.

### Análise descritiva dos pacientes com RAM

No período do estudo, 876 pacientes fizeram tratamento quimioterápico. Dentre esses, 45 pacientes apresentaram RAM, havendo predomínio do gênero feminino, sendo 30 (64,58%) mulheres, todas da cor branca ou parda, com idade entre 43 a 78 anos, com diagnósticos de diferentes neoplasias malignas. Os 15 (35,42%) homens que participaram do estudo eram da cor branca ou negra, com idade entre 39 a 78 anos.

No total, foram contabilizadas 65 RAMs previstas e não previstas em bula (Tabela 1).

**Tabela 1** - Diagnósticos associados às neoplasias dos pacientes que apresentaram RAM no setor da oncologia da Santa Casa de Alfenas-MG no período de agosto de 2022 a março de 2024.

DIAGNÓSTICO	N	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)
Neoplasia Maligna da mama, não específico	10	22,2
Neoplasia Maligna do abdome	5	11,1
Neoplasia Maligna do estômago, com lesão invasiva	4	8,88
Neoplasia Maligna do lobo superior, brônquio ou pulmão	4	8,88
Neoplasia Maligna da porção central da mama	3	6,66
Neoplasia Maligna do cólon com lesão invasiva	3	6,66
Neoplasia Maligna do esôfago	2	4,44
Câncer gástrico com metástase hepático e peritoneal	2	4,44
Neoplasia maligna de próstata	2	4,44
Neoplasia de útero e ovário	2	4,44
Carcinoma de sítio oculto metastático para fígado	2	4,44
Neoplasia Maligna hipofaringe com lesão invasiva	1	2,22
Neoplasia Maligna da bexiga com lesão invasiva	1	2,22
Leucemia mieloide aguda	1	2,22
Neoplasia Maligna do exocérvix	1	2,22
Adenocarcinoma gástrico	1	2,22
Neoplasia maligna de vulva	1	2,22

### Reações adversas notificadas

Os medicamentos mais notificados foram a Oxaliplatina (50 mg), seguido do Docetaxel (80mg) e da Carboplatina (10 mg/mL), todos administrados via endovenosa (EV). As RAM foram todas classificadas como do tipo A e leves (Tabela 2).

**Tabela 2** – Reações adversas associadas aos medicamentos antineoplásicos detectadas no setor da oncologia da Santa Casa de Alfenas-MG no período de agosto de 2022 a março de 2024.

Medicamento	Descrição da RAM	Classificação quanto ao mecanismo de ação	Classificação quanto à gravidade	Número de RAMs detectadas
Oxaliplatina	Hipersensibilidade cutânea, enjoo e vômito, descamação da pele, hematomas, tremores, hipotensão, rubor facial, tosse, desconforto respiratório, prurido e sudorese*	Tipo A	Leve	13
Docetaxel	Hiperemia facial, rubor facial, dor epigástrica, dor precordial, dispneia, tosse produtiva, olhos e nariz irritados	Tipo A	Leve	8
Carboplatina	Hiperemia facial, dispneia, edema facial, dor epigástrica, congestão nasal, hipotensão, queda de saturação	Tipo A	Leve	7
Paclitaxel	Hipersensibilidade cutânea, rubor facial, tosse, desconforto respiratório, tremores e hiperemia	Tipo A	Leve	6
Pertuzumabe	Tremores, vômitos, perda de apetite, náuseas e lesão bucal (afta)	Tipo A	Leve	5
Citarabina	Rubor facial, dispneia e tosse	Tipo A	Leve	3
Daratumumabe	Tosse produtiva e dor precordial	Tipo A	Leve	2
Cisplatina	Hipertemia e Dispneia	Tipo A	Leve	2

Os medicamentos Paclitaxel, Docetaxel, Oxaliplatina, Citarabina, Carboplastina, Pertuzumabe, Daratumumabe e Cisplatina apresentaram RAM não previstas em bula (Tabela 3).

**Tabela 3** - Reações adversas não previstas nas bulas dos medicamentos antineoplásicos detectadas no setor da oncologia da Santa Casa de Alfenas-MG no período de agosto de 2022 a março de 2024.

Medicamento	Descrição da RAM	Classificação quanto ao mecanismo de ação	Classificação quanto à gravidade	Número de RAMs detectadas
Carboplastina	Hiperemia facial, dispneia, edema facial, dor epigástrica, congestão nasal, hipotensão, queda de saturação	Tipo A	Leve	7
Oxaliplatina	Descamação da pele, tremores e rubor facial	Tipo A	Leve	3
Paclitaxel	Tremores e hiperemia	Tipo A	Leve	2
Docetaxel	Irritação de nariz e olhos	Tipo A	Leve	2
Citarabina	Rubor facial e tosse	Tipo A	Leve	2
Pertuzumabe	Tremores	Tipo A	Leve	1
Daratumumabe	Dor precordial	Tipo A	Leve	1
Cisplatina	Hipertermia	Tipo A	Leve	1

As RAMs detectadas não estiveram relacionadas a nenhuma interação medicamentosa ou doença preexistente do paciente, o que possibilitou a determinação da causalidade dessas reações. Além das RAM, foi notificada também uma queixa técnica (EAM) envolvendo o vazamento de Cloreto de sódio 0,9% do frasco injetável (500 mL).



## DISCUSSÃO

A baixa adesão dos profissionais de saúde da Santa Casa de Alfenas-MG ao curso online pode estar associada a diferentes fatores internos. De acordo com Smith & Magnani (2019), alguns profissionais ainda enfrentam muitos desafios com a alfabetização digital em saúde. Além disso, Byungura e cols. (2022) também elencaram que a falta de conectividade e dificuldade de acesso aos dispositivos digitais são desafios para a realização de treinamentos online para profissionais de saúde, acrescentando ser a capacitação presencial ainda o melhor método.

O conhecimento dos profissionais de saúde acerca da farmacovigilância e processos relacionados são essenciais para o aumento nas taxas de notificação de EAM (ABU FARHA et al., 2018, BELHEKAR et al., 2023). No primeiro momento, a disposição de boletins informativos no setor da oncologia permitiu a disseminação do conhecimento sobre essa ciência, essencial para as notificações, uma vez que tal conhecimento facilita as ações e a implantação de um serviço de qualidade e excelência. Posteriormente, a intervenção educativa apresentou-se como uma excelente ferramenta para ampliar o conhecimento em farmacovigilância desses profissionais, assim como nos estudos de Panneerselvam e Cols. (2022). Esses resultados também concordaram com os de Shrestha e Cols (2020), em que um treinamento em uma unidade hospitalar promoveu um impacto positivo no conhecimento em farmacovigilância, influenciando na atitude desses profissionais com o aumento progressivo de notificações. Assim, a capacitação em farmacovigilância promove redução na subnotificação, que de acordo com PAL e Cols. (2013), é a principal limitação para o abastecimento dos dados e consolidação dos sistemas de farmacovigilância. Portanto, como resultado dessa intervenção educativa, houve um aumento significativo no número de notificações de EAMs pelos profissionais de saúde do setor da oncologia desse hospital filantrópico, como

evidenciado também nos estudos de Jusot e Cols. (2020).

Com relação aos pacientes com RAM, a maior parte dos pacientes que apresentaram RAM tinham mais de 60 anos. Segundo a literatura, a faixa etária com maior incidência de RAM fica entre 60 e 69 anos (TAVARES et al., 2020). De acordo com Lavan e Cols. (2019), os pacientes oncológicos apresentam altos riscos de interações medicamentosas e RAM, especialmente aqueles com idade igual ou superior a 65 anos que devem receber uma avaliação geriátrica adequada, a fim de evitá-las e tratá-las. Sobre o gênero, a predominância feminina nos pacientes com RAM na oncologia pode ser justificada pela prevalência feminina na população do estudo, porém suas alterações hormonais ao longo da vida podem afetar diretamente a farmacocinética, favorecendo a manifestação de RAMs neste gênero (MOYER et al., 2019).

A maioria dos pacientes com RAM eram da raça branca e esses resultados concordaram com Cacabelos e Cols. (2019) que define ser inferior a 20% a taxa de caucasianos metabolizadores extensos e cerca de 60% dessa população estão mais susceptíveis às RAMs. É importante salientar que esses resultados encontrados podem refletir o perfil predominante da população atendida no setor da oncologia hospitalar. Sobre os diagnósticos para as neoplasias encontradas, conforme INCA (2022), em documento mais recente que analisa as expectativas para o triênio 2023-2025, o câncer de pele não melanoma foi o mais prevalente no país (31,3%) em discordância com o presente estudo. Porém, a incidência dos tumores malignos de mama feminina, próstata, cólon e reto, pulmão e estômago estiveram em consonância com os resultados deste estudo.

Os quimioterápicos relacionados às maiores notificações de RAM foram das classes dos agentes de platinas e taxanos. A literatura aponta que há mais

chances de ocorrência de RAMs a esses medicamentos quando comparado às outras classes na oncologia, uma vez que, as platinas podem desenvolver reações de hipersensibilidade imunomediadas e os taxanos podem levar à liberação direta de mediadores de mastócitos. Portanto, todos os pacientes com reações adversas ao docetaxel precisam ser tratados previamente com corticosteróides e no caso dos taxanos, com anti-histamínicos (DEMOLY et al., 2014; CASTELLS, 2015; ROSELLÓ et al., 2017).

Conforme foi observado, a administração de Oxaliplatina e Pertuzumabe levou a ocorrência de náuseas e vômitos em alguns casos. De forma semelhante, em estudo realizado com pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia, esses efeitos foram os mais comuns e incapacitantes deste tratamento, podendo estar presentes em 40-50% e 20-30% dos pacientes, respectivamente (JAHN et al., 2022).

Segundo Borges e Cols. (2021), embora as reações adversas ocasionadas pelo uso de antineoplásicos possam afetar qualquer sistema do corpo humano, os principais sinais e sintomas estão relacionados aos plexos nervo-musculo-cutâneo, sendo a hiperemia facial um sintoma contundente. Além disso, há a ocorrência de episódios de dispneia, seguido de rubor, prurido, urticária, alterações de pressão arterial e frequência cardíaca, como também, tontura, náusea, vômitos, broncoespasmo, angioedema e possivelmente choque anafilático. Seus achados são similares aos encontrados neste presente estudo, no qual as reações adversas mais relatadas foram às relacionadas ao sistema respiratório e à pele.

No estudo, a totalidade das RAM foram consideradas leves, não exigindo hospitalização de nenhum dos pacientes. Na literatura, observou-se que a maioria das reações adversas pela infusão de antineoplásicos também foram classificadas como leves, as quais possuem um fácil reconhecimento e um manejo

menos complexo da equipe de saúde do hospital, podendo ser evitadas com o ajuste de sua dose ao paciente, além de serem consideradas de baixa mortalidade (CAZÉ et al., 2019).

Este trabalho permitiu a notificação de RAMs não descritas na literatura e a identificação de um desvio de qualidade em um dos medicamentos, contribuindo, em geral, para a segurança do uso de medicamentos comercializados. A notificação mostra-se como fundamental e de suma importância para o aperfeiçoamento da prática clínica, através de medidas que implementam a segurança e efetividade do tratamento antineoplásico (TAVARES et al., 2020).

## CONCLUSÃO

Estes resultados mostraram que as RAMs de fato podem impactar diretamente na qualidade de vida dos pacientes oncológicos. Assim, o incremento do número de notificações dos diferentes EAMs e a implantação de um sistema eficaz de monitoramento de RAMs nesta unidade hospitalar contribuíram para melhorar a segurança do paciente na utilização dos antineoplásicos. Além disso, é importante salientar que as capacitações contínuas dos profissionais envolvidos nos setores hospitalares são fundamentais para a consolidação do serviço de farmacovigilância.

## AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

Os autores agradecem o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Brasil (CAPES, Código Financeiro 001).

## CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

## REFERÊNCIAS

ABU FARHA, R. et al. Effect of educational intervention on healthcare providers knowledge and perception towards pharmacovigilance: A tertiary teaching

hospital experience. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.26, p.611-616, 2018.

ALOMAR, M. et al. Pharmacovigilance in perspective: drug withdrawals, data mining and policy implications. *F1000Research*, v.8, n.0, p.2109-0, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.21402.1>

BORGES, M. et al. Perfil das reações adversas imediatas à infusão de quimioterapia em pacientes ambulatoriais de um Hospital Universitário do estado do Rio de Janeiro. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v.15, p.e416101523009, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.23009.

BELHEKAR, M.N. et al. Impact of educational interventions on pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting by resident doctors and faculty members: A prospective comparative study. **Perspect Clin Res**, v.14, n.1, p.32-38, 2023. DOI: 10.4103/picr.picr\_198\_21.

BYUNGURA, J.C. et al. Online learning for continuous professional development of healthcare workers: an exploratory study on perceptions of healthcare managers in rwanda. **Bmc Medical Education**, v.22, n.1, p.0-0, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12909-022-03938-y>.

CACABELOS, R. et al. The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v.12, n.5, p.407-442, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2019.1597706>.

CASTELLS, M.; MATULONIS. Infusion reactions to systemic chemotherapy. **Waltham**. 2015. Disponível em: [H=https://medilib.ir/uptodate/show/2835](https://medilib.ir/uptodate/show/2835)

CAZÉ, M. O. et al. Reações adversas a medicamentos em unidade de oncologia pediátrica de hospital universitário. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, São Paulo**, v.6, n.3, p. 34-38, 2015.

CRESTAN, D. et al. Pharmacovigilance of anti-cancer

medicines: opportunities and challenges. **Expert Opin Drug Saf.**, v.19, n.7, p. 849-860, 2020. DOI: 10.1080/14740338.2020.1772751.

DEMOLY, P. et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*, v.69, n.4, p. 420-437, 2014.

FOSSOUO, T.J. et al. Reporting, Monitoring, and Handling of Adverse Drug Reactions in Australia: scoping review. *Jmir Public Health And Surveillance*, v.9, p. 40080, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.2196/40080>.

MOYER, A.M. et al. Individualized medicine: Sex, hormones, genetics, and adverse drug reactions. *Pharmacol Res Perspect*, v.6, n.7, p. 6-e00541, 2019. DOI: 10.1002/prp2.541.

HARTWIG, S.C. et al. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *American Journal of Hospital Pharmacy*, v.49, p.2229-2232, 1992.

HUNTER, J. et al. A randomized trial of nurse-administered behavioral interventions to manage anticipatory nausea and vomiting in chemotherapy. *Cancer Medicine*, v.9, n.5, p.1733-1740, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.2863>.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025> Acesso em: 20 de abr 2024.

JAHN, F. et al. The prevention and treatment of nausea and vomiting during tumor therapy. *Deutsches Ärzteblatt International*, v.119, n.21, p.382-392, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0093>.

JUSOT, V. et al. Enhancing Pharmacovigilance in Sub-Saharan Africa Through Training and Mentoring: A GSK Pilot Initiative in Malawi. *Drug Saf.* v.43, n.6, p.583-593, 2020.

- LAVAN, A.H et al. Adverse Drug Reactions in an Oncological Population: prevalence, predictability, and preventability. **The Oncologist**, v.24, n.9, p.968-977, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0476>.
- LI, X. et al. Active pharmacovigilance in China: recent development and future perspectives. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.74, n.7, p.863-871, 10 abr. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-018-2455-z>.
- MONTANÉ, E., SANTESMASES, J. Reacciones adversas a medicamentos. **Medicina Clínica**, v.154, n.5, p.178-184, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>.
- MOTA, D.M. et al. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. **Cadernos de Saúde Pública**, v.35, n.8, p.1-14, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00148818>.
- OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Formulário modelo da OMS, 2015. Disponível em: < <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>.> Acesso em: 20 de abr 2024.
- PANNEERSELVAM, N. et al. Impact of educational intervention on the knowledge, attitude, and practice of pharmacovigilance among postgraduates of a tertiary care center, Kanchipuram, Tamil Nadu, India. **Perspectives in Clinical Research**, v.13, n.4, p.199-204, 2022. DOI: [http://dx.doi.org/10.4103/picr.PICR\\_239\\_20](http://dx.doi.org/10.4103/picr.PICR_239_20)
- PAL, S.N. et al. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. **Drug Saf.** v.36; p.75-81, 2013.
- PRIETO-CALLEJERO, B. et al. Relationship between chemotherapy-induced adverse reactions and health-related quality of life in patients with breast cancer. **Medicine**, v.99, n.33, p. 21695-0, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000021695>.
- RAWLINS, M. D.; THOMPSON, J.W. Pathogenesis of Adverse Reactions. In: DAVIS, D. M. (ed.). *Textbook of adverse drug reactions*, p.10-31, 1977.
- ROSELLÓ, S. et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v.28, 2017.
- SHRESTHA, S. et al. Impact of an educational intervention on pharmacovigilance knowledge and attitudes among health professionals in a nepal cancer hospital. **BMC medical education**, v.20, n.1, p.1-10, 2020.
- SILVEIRA, G. B. et al. Incidentes de segurança envolvendo medicamentos: caracterização das notificações em um hospital oncológico de Porto Alegre. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.13, n.1, p.730-0, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.30968/rbfhss.2022.131.0730>.
- SMITH, B.; MAGNANI, J.W. New technologies, new disparities: the intersection of electronic health and digital health literacy. **International Journal Of Cardiology**, v.292, n.0, p.280-282, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.066>.
- SOUSA, L.A.O et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.34, n.4, p.e00040017, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00040017>
- TAVARES, M. B. et al. Caracterização das reações adversas a quimioterápicos em um hospital filantrópico. **Brazilian Journal of Health Review**, v.3, n.2, p.2317-2326, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n2-083>.





Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos  
**Formulário para Profissionais da Saúde**

Notificação nº (Para uso da Anvisa)

Modelo 2/2005 - Anvisa

**NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO OU DE DESVIO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTO**

Preencha o maior número de informações possível, principalmente os campos com \*. Notifique, ainda que desconheça parte da informação.

**CONFIDENCIAL**

**I Suspeita de reação adversa**

**A. Dados do paciente**

Nome ou iniciais\*  Idade ou data de nascimento\*   
 Sexo\*  Masculino  Feminino Peso (em kg)  N° do prontuário, se internado   
 Nome da instituição, se internado   
 Em caso de gravidez, indique o tempo de gestação no momento da reação adversa.

**B. Medicamentos\*** Cite o nome dos medicamentos de que o paciente faz uso, prescritos ou não. Inclua: automedicação, fitoterápicos, chás e outros. Cite os suspeitos em 1º lugar. Não mencione os usados para tratamento da reação.

Nome comercial ou genérico <sup>(1)</sup>	Dose diária	Via de administração	Data início de uso	Data fim de uso	Motivo do uso	Lote	Fabricante

(1) Se o medicamento for manipulado, informe a fórmula completa, e, se genérico, é indispensável informar o fabricante.

**C. Descrição da reação adversa.** Se o paciente ainda não se recuperou, assinale o campo "Data do fim" com um traço.

Reação	Data de início da reação	Data do fim da reação	Seqüelas (se houver)

Breve relato das reações, com dados laboratoriais relevantes.

**D. Doenças concomitantes**  Hipertensão  Diabetes  Cardiopatia  Nefropatia  Hepatopatia  Etilismo  Tabagismo

Desconhecidas  Outras. Cite   
 Alergia ou outras reações prévias ao medicamento?  Não  Sim

**E. Informações adicionais**

1. Óbito?  Não  Sim Causa mortis   
 2. Necessitou de internação?  Não  Sim  Não se aplica ou é desconhecido  
 3. Prolongou a internação?  Não  Sim  Não se aplica ou é desconhecido  
 4. Ameaçou a vida?  Não  Sim  Não se aplica ou é desconhecido  
 5. A reação desapareceu ou melhorou após a retirada ou diminuição da dose do medicamento?  
 Não  Sim  Não se aplica ou é desconhecido  
 6. O evento reapareceu após reintrodução do medicamento?  Não  Sim  Não se aplica ou é desconhecido  
 7. Você notificou anteriormente este caso?  Não  Sim  
 À Anvisa. Quando \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 A outro Centro de Vigilância Sanitária. Quando \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 À indústria. Quando \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Dados do notificador**

1. Nome   
 2. Categoria profissional  Médico  Dentista  Farmacêutico  Enfermeiro  Outra. Cite   
 3. N.º de inscrição no Conselho  UF   
 4. Telefone\* DDD ( )  5. E-mail

**II Suspeita de desvio da qualidade**

Nome do medicamento (comercial ou genérico)\*   
 Nome do fabricante\*   
 Endereço completo (vide embalagem)   
 N.º do lote\*  Data limite de validade do produto  Forma farmacêutica   
 Descrição detalhada do desvio\*

**CNMM / Gerência de Farmacovigilância / Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa** Endereço: SIA Trecho 5, Área Especial 57 - Lote 200 - 1º Andar - Bloco D CEP: 71205-050. Brasília, DF. Brasil. Fax: (61) 3462-5458

► Incluir páginas adicionais, se necessário.

Brazilian Journal of ———  
**HEALTH AND  
PHARMACY**

*Volume 7, número 1, 2025*

---

Rua Rodrigues Caldas, 493 - Santo Agostinho  
CEP 30190-120 | Belo Horizonte/MG  
[www.crfmg.org.br](http://www.crfmg.org.br)

 **CRFMG**  
Conselho Regional de Farmácia  
do Estado de Minas Gerais