



Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
Rede Nordeste de Biotecnologia Universidade Federal do Piauí

Regina Célia da Silva

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE UMA EMULSÃO CONTENDO FARNESOL:
OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE
GASTROPROTETORA**

2025

Regina Célia da Silva

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE UMA EMULSÃO CONTENDO FARNESOL:
OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE
GASTROPROTETORA**

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO, ponto focal: Universidade Federal do Piauí, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Meneses Oliveira

**Desenvolvimento tecnológico de uma emulsão contendo farnesol:
obtenção, caracterização e avaliação de atividade gastroprotetora**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO, ponto focal: Universidade Federal do Piauí, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco
Divisão de Representação da Informação

S586d Silva, Regina Célia da.
Desenvolvimento tecnológico de uma emulsão contendo farnesol :
obtenção, caracterização e avaliação de atividade gastroprotetora /
Regina Célia da Silva. – 2025.
126 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de
Pós-graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia -
RENOBIO, Teresina, 2025.

“Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Meneses Oliveira”

1. Óleos essenciais. 2. Farnesol. 3. Úlcera-gástrica. I. Oliveira, Rita
de Cássia Meneses. II. Título.

CDD 661.806

Bibliotecária: Milane Batista da Silva – CRB3/1005

FOLHA DE APROVAÇÃO – DEFESA DE TESE

ALUNA: REGINA CÉLIA DA SILVA

TÍTULO DO PROJETO: DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE UMA EMULSÃO CONTENDO FARNESOL: OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE GASTROPROTETORA.


PROFESSOR ORIENTADOR: Prof^ª. Dr^ª. Rita de Cássia Meneses Oliveira

BANCA EXAMINADORA:

CONCEITO

ASSINATURA

Prof^ª. Dr^ª. Rita de Cássia Meneses Oliveira- UFPI
(Presidente)

Satisfatório 

Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima-UESPI
(Examinador)

Satisfatório 

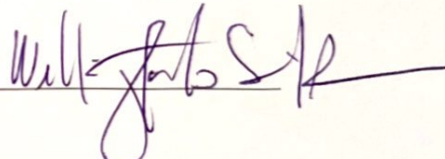
Prof. Dr. Anderson Nogueira Mendes- UFPI
(Examinador)

Satisfatório 

Prof. Dr. Douglas Soares da Costa- UFPI
(Examinador)

Satisfatório 

Prof. Dr. Wellington dos Santos Alves- UESPI
(Examinador)

Satisfatório 

DATA DA AVALIAÇÃO: 30 de Janeiro de 2025

HORÁRIO: 15:00 h

LOCAL: Departamento de Biofísica e Fisiologia/UFPI

À Deus, razão do meu existir, meu Pai, amigo e protetor e que nunca me deixa desistir. “Até aqui o Senhor nos ajudou”. 1 Samuel 7:12

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, (*in memoriam*) **Maria Natividade de Oliveira e Silva e Diógenes Alves da Silva**, por terem me dado muito amor, carinho, atenção e terem investido todas os seus recursos financeiros em me proporcionar uma educação diferenciada. Saudades eternas e amor até ao céu.

A minha filha **Letícia Maria Silva Andrade Magalhães**, o amor de minha vida, a que luto todos os dias para ter vida com saúde para realizar nossos sonhos. A que me ajuda em tudo, ora por mim e me faz a mãe mais feliz do mundo.

À minha maravilhosa orientadora, **Prof.^a. Dr.^a. Rita de Cássia Meneses Oliveira**, um anjo que me adotou nessa jornada, uma inspiração de mulher, cientista e ser humano. Levarei sempre como exemplo de profissionalismo, humildade e dedicação. Obrigada pela confiança, motivação, paciência, correções, orientações para que sempre eu fizesse o melhor a cada dia.

Ao **Prof. Dr. Francisco Lima**, por ter me ajudado incansavelmente na química computacional, além de ter disponibilizado todos os instrumentos necessários para escrita, correção e todas as análises *in silico* realizadas nesta tese. Meu eterno agradecimento e admiração.

Ao **Prof. Dr. Anderson Mendes** por ter disponibilizado seu tempo em elaborar o protocolo e me conduzir na produção da emulsão no Laboratório de Inovação em

Ciências e Tecnologia (LACITEC) da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Minha eterna gratidão.

Ao **Prof. Edson Cavalcanti da Silva Filho** pela grande contribuição em ter cedido o Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) da UFPI, para a realização da caracterização físico-química da Microemulsão.

Aos queridos **Francilene, Aldenora, Esmeralda e Thiago**, que fazem parte dos Laboratórios do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais (NPPM) e Biofísica da UFPI, por toda ajuda, atenção e disponibilidade na concretização dos experimentos *in vivo* e *in vitro*. A colaboração de vocês foi extremamente importante para este trabalho. Vocês foram sensacionais e não fazem ideia da ajuda que me deram nos testes *in vivo*.

À **Empresa Merck** de São Paulo, representada pela funcionária **Cinthia Martins**, que fez a doação do frasco de Farnesol para que eu realizasse as pesquisas *in vitro* e *in vivo*.

Ao **NPPM** e **LAFAC** pela disponibilidade dos laboratórios para a realização de todos os protocolos.

A todos os meus alunos, que são meus motivos de inspiração e incentivo, minha fonte de aprendizagem diária e responsáveis pela minha experiência de alto valor dopaminérgico: o amor pela docência.

Ao ponto focal do **RENORBIO** por todas as solicitações atendidas e aos professores do programa e funcionários todos tiveram um papel importante na minha formação.

Agradeço à UFPI, por ter me proporcionado um grande amadurecimento pessoal e profissional.

SILVA, R. C. Desenvolvimento tecnológico de uma emulsão contendo farnesol: obtenção, caracterização e avaliação de atividade gastroprotetora. 2025. 123p. Tese (Pós-graduação em Biotecnologia, Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina-Piauí. Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Meneses Oliveira.

RESUMO

O farnesol é um componente orgânico encontrado em diversos óleos essenciais naturais, com propriedades antioxidantes, antimicrobianas e antidiarreicas. Ele surge como uma alternativa no tratamento de doenças inflamatórias como a úlcera gástrica, que é caracterizada por um desequilíbrio entre os componentes protetores e os fatores agressivos que afetam todo o tecido gastrointestinal. Os medicamentos convencionais, embora eficazes, causam efeitos adversos como o rebote e aumento do risco de câncer gástrico, o que reforça a necessidade de desenvolver tratamentos alternativos e naturais mais seguros. O presente estudo teve como objetivo geral e desenvolvimento tecnológico de uma emulsão contendo farnesol: obtenção, caracterização e avaliação de atividade gastroprotetora. Inicialmente, foi realizada uma prospecção científica e tecnológica com foco nas propriedades anti-inflamatórias do farnesol, abrangendo a busca por publicações científicas nos bancos Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde, Science Direct e Web of Science e das patentes nas bases do Instituto Nacional Da Propriedade Industrial e da Organização Mundial da Propriedade Intelectual. Os resultados indicaram um aumento de interesse no uso do farnesol direcionado ao potencial anti-inflamatório. No estudo *in silico* realizou-se a ancoragem e docagem molecular com alvos específicos relacionados a úlcera gástrica. As análises indicaram interações com as enzimas COX-1 e COX-2, sugerindo uma possível inibição dessas enzimas pelo farnesol. Além disso, foram observadas também interações com receptor muscarínico M3, TNF- α e TGF- β . Por fim, foi desenvolvida uma emulsão contendo farnesol, que apresentou características físico-químicas satisfatórias com aspecto macroscópico claro e

leitoso, pH 6,13 e condutividade de 13,29 microS/cm o que torna efeito desejável para um aumento da estabilidade da emulsão reduzindo o risco de separação de fases. O valor médio do potencial zeta foi de $-38,9$ mV e o tamanho médio da partícula da emulsão foi de 1133 nm, reduzindo a probabilidade de agregação e aumentando a estabilidade da emulsão. O estudo in vivo foi conduzido com experimentos em camundongos com indução de úlcera gástrica pelo modelo experimental que utiliza etanol com agente agressivo. Os resultados apontaram redução da lesão em 43,8%, 42% e 74,38% nas doses testadas de 25, 50 e 100 mg/Kg, respectivamente. Assim sendo, sugere-se que o farnesol possa apresentar relevante potencial anti-inflamatório e constatou-se, por meio de modelo padronizado, que a emulsão constitui como uma opção terapêutica na proteção da mucosa gástrica.

Palavras-chave: Úlcera-gástrica. Farnesol. Docagem. Emulsão. Patente.

SILVA, R. C. **Technological development of a emulsion containing farnesol: production, characterization, and evaluation of gastroprotective activity.** 2025. 123 pages. Thesis (Graduate Program in Biotechnology, Northeast Biotechnology Network - RENORBIO), Federal University of Piauí (UFPI), Teresina-Piauí. Advisor: Profa. Dra. Rita de Cássia Meneses Oliveira.

ABSTRACT

Farnesol is an organic component found in several natural essential oils, with antioxidant, antimicrobial and antidiarrheal properties. It appears as an alternative in the treatment of inflammatory diseases such as gastric ulcer, which is characterized by an imbalance between the protective components and the aggressive factors that affect the entire gastrointestinal tissue. Conventional medications, although effective, cause adverse effects such as rebound and increased risk of gastric cancer, which reinforces the need to develop safer alternative and natural treatments. The present study had as its general objective and technological development of an emulsion containing farnesol: obtaining, characterizing and evaluating its gastroprotective activity. Initially, a scientific and technological prospecting was carried out focusing on the anti-inflammatory properties of farnesol, including the search for scientific

publications in the Pubmed, Virtual Health Library, Science Direct and Web of Science databases and patents in the databases of the National Institute of Industrial Property and the World Intellectual Property Organization. The results indicated an increase in interest in the use of farnesol aimed at its anti-inflammatory potential. In the in silico study, molecular docking and anchoring were performed with specific targets related to gastric ulcer. The analyses indicated interactions with the enzymes COX-1 and COX-2, suggesting a possible inhibition of these enzymes by farnesol. In addition, interactions with the M3 muscarinic receptor, TNF- α and TGF- β were also observed. Finally, an emulsion containing farnesol was developed, which presented satisfactory physical-chemical characteristics with a clear and milky macroscopic appearance, pH 6.13 and conductivity of 13.29 microS/cm, which makes it a desirable effect for increasing the stability of the emulsion and reducing the risk of phase separation. The average value of the zeta potential was -38.9 mV and the average particle size of the emulsion was 1133 nm, reducing the probability of aggregation and increasing the stability of the emulsion. The in vivo study was conducted with experiments in mice with gastric ulcer induction by the experimental model that uses ethanol as an aggressive agent. The results showed a reduction in the lesion by 43.8%, 42% and 74.38% at the tested doses of 25, 50 and 100 mg/kg, respectively. Therefore, it is suggested that farnesol may have relevant anti-inflammatory potential and it was found, through a standardized model, that the emulsion constitutes a therapeutic option in the protection of the gastric mucosa.

Keywords: Gastric ulcer. Farnesol. Docking. Emulsion. Patent.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Injúrias e proteção gástrica	27
Figura 2. Recorte histológico da úlcera gástrica	28
Figura 3. Representação da estrutura 2D e 3D da molécula de farnesol, respectivamente	30

CAPÍTULO 2

Figura 1. Estrutura 3D do (A) Farnesol e (B) Farnesol-Lecitina.....	74
Figura 2. Representação das interações entre o farnesol e o TNF- α (2az5), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.....	76
Figura 3. Representação das interações entre o Farnesol e o TGF- β (5e8s), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.....	77
Figura 4. Representação das interações entre farnesol e COX-1 (5ikr), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D	78
Figura 5. Representação das interações entre Farnesol e o Gástrico próton bombear (5ylu), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.....	79
Figura 6. Representação das interações entre Farnesol e COX-2 (5zhp), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.....	80
Figura 7. Representação das interações entre o Farnesol e o receptor muscarínico M3 (6y3c), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.....	81
Figura 8. Representação das interações entre o Farnesol e a Urease (6zja), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.....	82
Figura 9. Potencial Zeta com farnesol.....	87
Figura 10. Potencial Zeta sem farnesol.....	88
Figura 11. Tamanho das Partícula da emulsão com Farnesol (média).....	90
Figura 12. Tamanho das Partícula da emulsão sem Farnesol (média).....	91
Figura 13. Aspectos macroscópicos da mucosa gástrica de camundongos pré- tratados via oral em modelo de úlceras gástricas induzidas por etanol.....	

CAPÍTULO 2

Gráfico 1. Efeitos da administração oral da Carbenoxolona em vísceras gástricas induzidas pelo etanol em camundongos	104
---	------------

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1. Caracterização das evidências publicadas e analisadas.....	44
Tabela 2. Caracterização do processo de busca	55
Tabela 3. Caracterização das patentes analisadas	54

CAPÍTULO 2

Tabela 1. Perfil Farmacocinético do Farnesol	71
Tabela 2. Atividades farmacológicas e reações adversas previstas para farnesol.....	72
Tabela 3. Energia de interação, em Kcal/mol, do Farnesol e complexo Farnesol- lecitina, em três diferentes programas	73
Tabela 4. Interações moleculares do farnesol com alvo de interesse	75
Tabela 5. Preparo da Emulsão.....	85
Tabela 6. Caracterização Emulsão.....	86

PERSPECTIVAS

Tabela 1. Energia de interação, em Kcal/mol, do Farnesol e complexo Farnesol- lecitina, em três diferentes programas	
--	--

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
AChE-I	Inibidores da Acetilcolinesterase
ADME/Tox	Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade
ADT	Ferramenta Autodock
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
COX	Ciclooxigenase
IBP	Inibidores da bomba de prótons
LGA	Algoritmo Genético Lamarckiano
PDB	Protein Data Bank
pH	Potencial hidrogeniônico
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TNF β	Fator de Necrose Tumoral Beta
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EUA	Estados Unidos da América
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento

WHO

World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

SÚMARIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	26
1.1 Úlcera gástrica.....	26
1.2 Farnesol.....	29
1.3 Incorporação de Novos Medicamentos e Avanços em Estudos In Silico no Tratamento de Úlceras Gástricas.....	31
3 CAPÍTULO 1: APLICAÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DO FARNESOL; UM MAPEAMENTO A PARTIR DE ARTIGOS CIENTÍFICOS E PATENTES.....	33
1. Introdução.....	35
2. Metodologia.....	36
3. Resultados e discussão.....	38
3.1 Prospecção científica.....	39
3.2 Prospecção tecnológica de patentes.....	48
4. Considerações finais.....	51
5. Perspectivas.....	52
Referências.....	54
4 CAPÍTULO 2: ESTUDO IN SILICO DO FARNESOL E SEU USO EM EMULSÃO COMO POSSÍVEL TRATAMENTO PARA ÚLCERA GÁSTRICA.....	57
1. Introdução.....	60
2. Metodologia.....	62

2.1 Estudo de perfil ADMET.....	62
2.2 Ancoragem Molecular.....	63
2.3 Formulação da Emulsão.....	64
2.4 Preparo da Emulsão.....	65
3. Resultados e discussão.....	66
3.1 Potencial zeta.....	82
4 CAPÍTULO 3: AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE GASTROPROTETORA EM MODELOS IN VIVO.....	90
1. Introdução.....	91
2. Metodologia.....	93
3. Resultados.....	94
Referências.....	99
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	104
6 PERSPECTIVAS.....	106
REFERÊNCIAS.....	108
ANEXO A - Protocolo da emulsão - Dr. Anderson Nogueira Mendes do Laboratório de Inovação em Ciências e Tecnologia (Lacitec) - Departamento de Biofísica – UFPI.....	113
ANEXO B - Parecer do CEUA (Comitè de Ética no Uso de Animais) nº 732/2022 – UFPI.....	115
ANEXO C - Comprovante de publicação de artigo científico intitulado “Aplicação Anti-Inflamatória do Farnesol: um mapeamento a partir de artigos científicos e patentes” no periódico Cadernos de Prospecção.....	116
ANEXO D – Comprovante de submissão de artigo científico intitulado “Estudo in silico do Farnesol e seu uso em emulsão como possível tratamento para úlcera gástrica.	

Submetido na Revista Pharmaceuticals.....	117
ANEXO E - Protocolo da Patente submetido ao Nintec – Ufpi.....	118
ANEXO F – Produções científicas oriundas a vigência do doutorado.....	119

1. INTRODUÇÃO

É notório que as plantas medicinais e os produtos do seu metabolismo secundário têm sido, e continuam sendo, de grande relevância na área farmacêutica, especialmente no tratamento de doenças inflamatórias. Como exemplos, podem ser citados os terpenos, o grupo mais abundante e estruturalmente diversificado de metabólitos secundários, representados principalmente pelos sesquiterpenos, que possuem um amplo espectro de propriedades farmacológicas, destacando-se a atividade gastroprotetora, cicatrizante, antinociceptiva, antiinflamatória e antioxidante (Silva *et al.*, 2016).

Uma das doenças inflamatórias em destaque é a úlcera gástrica, que é multifacetada e entendida como uma abertura na mucosa do trato digestivo, de etiologia pluricausal. A úlcera gástrica surge do descontrole do trato gastrointestinal e é influenciada por um desequilíbrio entre a proteção da mucosa e fatores agressivos, como a secreção de ácido, pepsina e radicais livres, que favorecem a expansão do processo inflamatório (Viana *et al.*, 2016).

No tratamento da úlcera gástrica, existem várias opções terapêuticas disponíveis. Entre elas, destacam-se os inibidores da bomba de prótons (IBP), como o lansoprazol e o omeprazol, e os antagonistas dos receptores H2 tiveram grande uso entre 1970 e 1990, mas foram substituídos pelos inibidores da bombade prótons (IBP) em virtude de menor efeito adverso.

Dentre os inibidores dos receptores H2 que foram usados estão a cimetidina (Tagamet), nizatidina (Axid), famotidina (Famox) e ranitidina (Antak).. Além disso, antibióticos são prescritos quando há infecção por *Helicobacter pylori* (Scally *et al*, 2018). O uso contínuo dessas drogas produz efeitos adversos, recidiva e aumenta o risco de câncer gástrico, além de condições como osteoporose, fraturas, pneumonia, dores de cabeça, diarreia, insônia e inflamação renal (Weltermann *et al.*, 2021).

Outro ponto importante é que esses medicamentos podem apresentar efeito rebote, no qual os sinais e sintomas inicialmente desaparecem, mas reaparecem após algum tempo. Por essa razão, é necessário incentivar o desenvolvimento de novos medicamentos com efeitos adversos reduzidos e menor risco de recorrência. Nesse contexto, há uma busca por medicamentos derivados de fontes naturais.

O uso de plantas e produtos naturais no tratamento das inflamações como as úlceras gástricas, tem sido amplamente pesquisado e avaliado como alternativa em todo o mundo. Entre essas alternativas, destaca-se o farnesol, um álcool

sesquiterpeno com propriedades antioxidantes, amplamente distribuído em frutas, vegetais, óleos essenciais e ervas, e que pode ser encontrado, por exemplo, em pêssegos, óleo de sementes de citronela e ambreta (Wu *et al.*, 2021).

A diversidade química constitui um dos principais fatores para o êxito na descoberta de novos fármacos, compostos sintéticos, produtos naturais ou de química combinatória. Dentre essas alternativas, o farnesol sobressaiu-se devido à sua expressiva atividade anti-inflamatória (Oliveira *et al.*, 2013; Silva *et al.*, 2017).

O farnesol, molécula com 15 carbonos isoprenóides (C₁₅H₂₆O) e sintetizado por animais e plantas (Costa *et al.*, 2021), possui diversas propriedades biológicas, destacando-se como antioxidante, antimicrobiano e cardioprotetor (Bártíková *et al.*, 2014), neuroprotetora (Khan; Sultana, 2011) e antidiarreica (Costa *et al.*, 2021). Estudos científicos indicam seu uso no tratamento de condições como asma, diabetes, aterosclerose, obesidade e hiperlipidemia (Jung *et al.*, 2018). Além disso, tem demonstrado efeitos benéficos sobre respostas inflamatórias, ajudando na redução de edema, gliose, tumores cutâneos e oncogênese no cólon, além de favorecer a resposta imunológica. Seu potencial anti-inflamatório, antiobesidade, hepatoprotetor e cardiovascular também é amplamente reconhecido (Jung *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2021).

Pesquisas mais recentes sugerem que o farnesol pode ser usado tanto isoladamente quanto em lipossomas, mostrando efeitos inibitórios na expressão de genes inflamatórios, como IL6 e CXCL12, em mioblastos esqueléticos humanos. Além disso, o farnesol tem demonstrado propriedades antineoplásicas contra vários tipos

de câncer, incluindo próstata, mama, pulmão, pâncreas e mieloma múltiplo, inibindo a proliferação celular *in vitro* e suprimindo o crescimento tumoral *in vivo*. Ele também atua como modulador da proteína Ras e potencializador da cadeia leve kappa, regulando negativamente mediadores inflamatórios, como ciclo-oxigenase-2 e interleucina-6 (Silva *et al.*, 2017).

Apesar de inúmeras propriedades e do crescente interesse pelo estudo dos terpenos, o farnesol apresenta um vasto potencial de aplicação clínica. Esses compostos exibem diversas propriedades biológicas que podem ser vantajosas no tratamento de uma ampla variedade de doenças que afetam os sistemas orgânicos. Entre as propriedades terapêuticas observadas, destacam-se os efeitos antifúngicos, antibacterianos, antivirais, antitumorais, antiparasitários, hipoglicemiantes, anti-inflamatórios e analgésicos (De Araújo *et al.*, 2019).

Diante do exposto, este estudo visa à bioprospecção e aplicação do farnesol em formulações farmacêuticas, buscando desenvolver um produto tecnologicamente inovador com atividade gastroprotetora, contribuindo para programas de desenvolvimento sustentável, particularmente no âmbito regional.

A literatura científica aponta que novos sistemas de liberação de fármacos, como as emulsões, têm sido amplamente explorados na área farmacêutica por proporcionarem alternativas terapêuticas mais modernas, eficientes e com efeitos colaterais reduzidos. Uma emulsão é uma dispersão coloidal formada por dois líquidos imiscíveis, apresentando estabilidade isotrópica e cinética em virtude da presença de um surfactante (Everton *et al.*, 2024). Segundo ainda o autor as

emulsões consistem em minúsculas gotículas de óleo suspensas em meio aquoso, estabilizadas pela ação de surfactantes. Destacam-se nessas formulações nanoparticuladas com óleos essenciais, extraídos de espécies aromáticas, com potencial aplicação clínica.

Nesse contexto, este estudo buscou avaliar o potencial terapêutico do farnesol no tratamento de úlcera gástrica *in silico*, utilizando *docking* molecular, e formular uma emulsão contendo farnesol. Estudos *in silico* são geralmente utilizados na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, pois ajudam a reduzir os custos e o tempo de pesquisa, além de prever efeitos tóxicos adversos. A aplicabilidade desta tese evidencia-se na produção de uma formulação farmacêutica mais eficaz e segura para combater um dos grandes problemas de saúde pública. O produto desenvolvido poderá servir como modelo para futuras formulações aplicáveis a outras doenças, sempre considerando o baixo custo de produção.

Considerando esse contexto, a pesquisa promoveu perspectivas de futuros estudos em âmbito estadual e federal, mobilizando a comunidade acadêmica da área da saúde para o desenvolvimento de estudos prioritários em centros brasileiros ou internacionais, capacitando novos recursos humanos nessa área. Dessa forma a

tese intitulada “Desenvolvimento tecnológico de uma emulsão contendo farnesol: obtenção, caracterização e avaliação de atividade gastroprotetora” foi dividida em capítulos ordenados em concordância com o planejamento e desenvolvimento, visando divulgação no meio científico de impacto, fornecendo uma maior abrangência dos resultados encontrados e tornando-os disponíveis a outros grupos de pesquisa.

Nessa perspectiva, o objetivo geral do estudo é avaliar o farnesol quanto à sua atividade gastroprotetora por meio de estudos *in silico* como também modelos experimentais *in vivo*, e desenvolver tecnologicamente uma emulsão contendo farnesol como recurso terapêutico para combater lesões gástricas. Os objetivos específicos tratam-se da realização de estudos *in silico* e docagem molecular do farnesol; obtenção e caracterização físico-química de uma emulsão contendo farnesol; condução de um estudo de estabilidade preliminar da formulação, a avaliação da atividade gastroprotetora em modelos experimentais *in vivo* realizada por meio da administração oral da formulação, considerando as lesões gástricas para analisar o potencial efeito gastroprotetor do farnesol em modelos de indução de úlceras gástricas.

Assim, o primeiro capítulo apresenta um estudo das publicações científicas e patentes, rastreados nas bases supracitadas, que versam sobre o uso anti-inflamatório do farnesol. O segundo capítulo apresenta os resultados do estudo ADME e docagem molecular; construção da emulsão contendo farnesol como possível tratamento para úlcera gástrica e

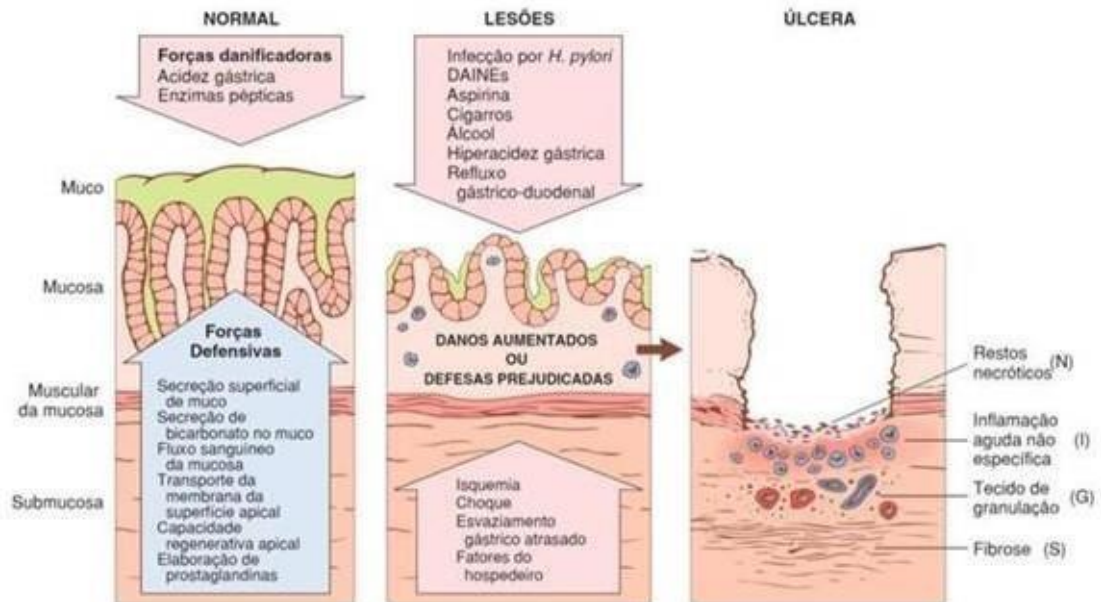
avaliação da atividade gastroprotetora em modelo experimental in vivo realizada por meio da administração oral da formulação. Foi realizado pedido de depósito de patente junto ao INPI.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Úlcera gástrica

Diversos fatores etiológicos estão implicados no desenvolvimento dessas lesões, incluindo estresse, tabagismo, consumo de álcool, infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (Pinheiro et al., 2015) como mostra a Figura 1.

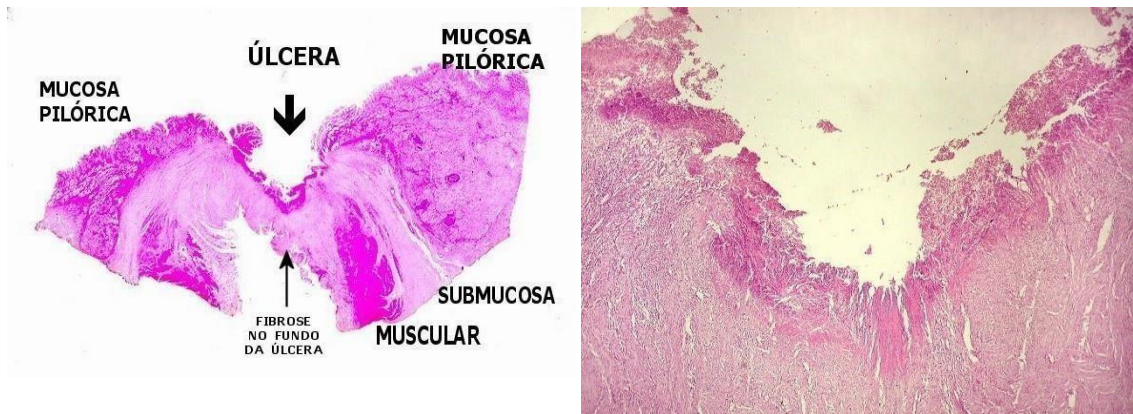
Figura 1 – Injúrias e proteção gástrica



Legenda: progressão a partir de formas mais brandas de injúria até a ulceração que pode ocorrer com as gastrites aguda e crônica. As úlceras incluem as camadas de necrose, (I) e tecido de granulação (G), mas a cicatriz fibrótica (S), que leva tempo para se desenvolver, está presente somente nas lesões crônicas. **Fonte:** Adaptado de Fisiopatologia da Doença - Uma Introdução à Medicina Clínica – Ganong - 5ª edição.

O diagnóstico da úlcera gástrica é realizado também por meio de endoscopia digestiva alta, que possibilita a visualização direta da úlcera e a coleta de biópsias para análise histopatológica. O tratamento costuma envolver a erradicação do *H. pylori* com uma combinação de antibióticos e inibidores da bomba de prótons (IBPs), os quais reduzem a acidez gástrica e promovem a cicatrização da lesão. (Costa et al., 2024).

A Figura 2 apresenta o recorte da úlcera gástrica a nível histológico.
Figura 2 – Recorte histológico da úlcera gástrica – Anapat – UNICAMP



(A)

(B)

Legenda – (A) úlcera a nível histológico. (B) úlcera gástrica - exsudato fibrinoso ou fibrino-purulento, tecido de granulação e tecido fibroso

O uso terapêutico dessa molécula farnesol mesmo sendo lipossolúvel e de baixa hidrossolubilidade favorece que pesquisas sejam realizadas (Silva *et al.*, 2017). Os medicamentos utilizados no tratamento de úlceras gástricas estão associados a efeitos adversos significativos, além de apresentarem uma alta probabilidade de recorrência da doença. Portanto, é de grande interesse para a população a disponibilização de métodos alternativos de tratamento. Nesse interim, torna-se premente a necessidade de desenvolver novas alternativas terapêuticas no âmbito nacional e internacional. (Black *et al.*, 1972; Olbe; Carlsson; Lindberg, 2003; Yuan; Padol; Hunt, 2006; Hawkey, 2000; Scally *et al.*, 2018; Weltermann *et al.*, 2021).

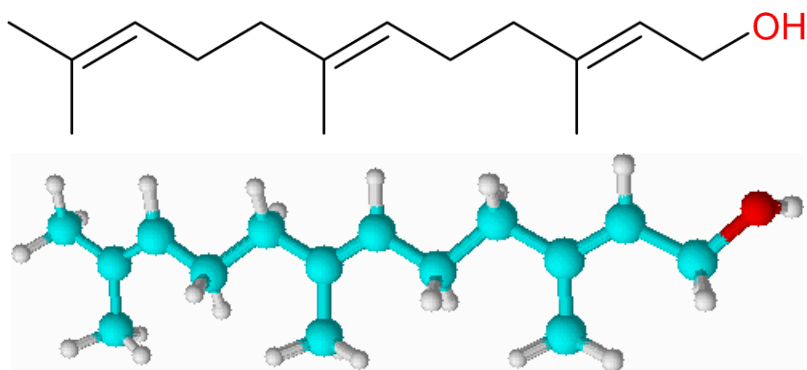
Pesquisa realizada com analgésicos anti-inflamatórios que apresentam elevada atividade antioxidante podem representar uma estratégia terapêutica eficaz para combater a dor e os distúrbios inflamatórios, sem provocar efeitos colaterais gastrointestinais. Estudos indicaram que, entre as diversas moléculas sintetizadas, a maioria dos compostos demonstrou uma boa capacidade inibitória da ciclooxigenase, além de apresentar uma eficiente atividade antioxidante. O desenvolvimento de moléculas multifuncionais com atividades inibitórias e antioxidantes de COX-1/COX-2 pode ser uma grande promessa para o desenvolvimento de AINEs mais seguros para o trato gastrointestinal (Gaba *et al.*,

2020).

1.2 Farnesol

Farmacologicamente, o farnesol (Figura 3) apresenta fórmula molecular: $C_{15}H_{26}O$; IUPAC: 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrien-1-ol), presente em óleos essenciais é um óleo líquido incolor, caracterizado por um aroma doce, suave e delicado (Lapczynski *et al.*, 2008); é um terpeno natural constituído por 15 átomos de carbono, sintetizado em células vegetais por meio da desfosforilação do farnesil pirofosfato. O nome “Farnesol” foi atribuído devido à sua identificação inicial na espécie *Vachelia farnesiana* (L.) (De Araújo *et al.*, 2019).

Figura 3. Representação da estrutura 2D e 3D da molécula de farnesol, respectivamente.



Fonte: Elaborada pelo autor - software online ACD/ChemSketch FREEWARE.

O farnesol trata-se de um composto reconhecido como seguro, aprovado pela *Food and Drug*

Administration (FDA) para uso como agente aromatizante, sendo amplamente utilizado também nas indústrias perfumaria, alimentícia, cosmética (Tan *et al.*,2024).

Essa substância possui ampla aplicação nas indústrias cosmética e de perfumaria, sendo utilizada para aprimorar os aromas de perfumes florais doces e como agente antibacteriano em cosméticos. Na indústria alimentícia, o farnesol tem sido empregado como agente aromatizante, sendo identificado em mais de 30 óleos essenciais e outros produtos vegetais utilizados na produção de alimentos. Exemplos desses produtos incluem damasco, óleos de casca de frutas cítricas, suco de toranja, geleia de morango, gengibre, broto de cravo, óleo de lúpulo, cardamomo, tomilho, cerveja, uísque, manjeriço, mamão, semente de anis e camomila alemã (De Araújo *et al.*, 2019).

O farnesol apresenta diversas condições inflamatórias, como aterosclerose e asma alérgica. Dentre as suas funções, tem-se o seu papel reconhecido como antioxidante e classificado como um álcool sesquiterpeno acíclico hidrofóbico com potenciais efeitos anti-inflamatórios, anti-obesidade, hepatoprotetor e cardioprotetor (Wu *et al.*, 2021). O farnesol pode ainda ser utilizado como tratamento de doenças que afetam os sistemas orgânicos como efeitos antifúngicas, antibacterianas, antivirais, antitumorais, antiparasitárias, propriedade hipoglicemiantes, anti-inflamatórias e analgésicas (De Araújo *et al.*, 2019) No entanto, o farnesol é praticamente hidrossolúvel, o que constitui um dos principais limites de seu uso, dado sua baixa hidrossolubilidade. Este fator direciona as pesquisas para o melhoramento de sua solubilidade, taxas de dissolução e

biodisponibilidade (Silva et al., 2017).

1.3 Incorporação de Novos Medicamentos e Avanços em Estudos In Silico no Tratamento de Úlceras Gástricas

A ancoragem molecular é um método computacional amplamente reconhecido na descoberta de novos medicamentos. Esse método permite prever interações entre moléculas-alvo e compostos de interesse terapêutico, além de delinear relações estrutura-atividade, possibilitando a identificação de substâncias promissoras (Lima et al., 2024). Estudos in silico oferecem inúmeras vantagens em comparação com pesquisas in vitro e in vivo, que demandam maior investimento de recursos materiais e humanos. Adicionalmente, esses estudos permitem a rápida triagem de moléculas promissoras, descartando aquelas com perfis inadequados, o que contribui para a eficiência do processo de descoberta de medicamentos (Ramos et al., 2022).

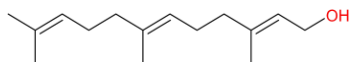
Pesquisas in silico voltadas para terpenos relacionados ao tratamento de úlceras gástricas têm apresentado resultados promissores. Um estudo nesse contexto é o de Kumar et al. (2020), que investigou a fração clorofórmica do extrato hidroalcoólico de maracujá em ensaios de inibição da bomba de prótons utilizando células parietais de cabra. Estudos de docking computacional realizados com o programa Glide validaram a ação inibitória dos constituintes selecionados, evidenciando a presença de flavonoides na fruta. Esses achados, tanto in vitro quanto in silico, indicam o potencial do maracujá como complemento alimentar para

a prevenção e manejo de úlceras gástricas.

De forma semelhante, um estudo envolvendo derivados de pirazol 1,3,4-trissubstituído com duas porções farmacofóricas ciclooxigenase-2 (COX-2) (SO₂Me ou/e SO₂NH₂) demonstrou avanços no tratamento de processos inflamatórios e na redução de efeitos ulcerogênicos. Compostos como 14a-c, 12a-c, 13a-c e 14a-c foram projetados, sintetizados e avaliados quanto à sua capacidade de inibir COX, atividade anti-inflamatória e potencial ulcerogênico. Os estudos de docking molecular indicaram que o composto 14c, com maior seletividade e atividade para COX-2, apresentou um padrão de ligação molecular semelhante ao do celecoxib, formando mais interações de hidrogênio, o que destaca seu potencial terapêutico (Abdellatif et al., 2018).

Essas evidências reforçam a importância de estudos in silico como ferramentas eficazes e economicamente viáveis no desenvolvimento de novos medicamentos e terapias para o manejo de úlceras gástricas e outras condições associadas.

3 CAPÍTULO I



Aplicação Anti-Inflamatória do Farnesol; um mapeamento a partir de artigos científicos e patentes

¹ Regina Célia da Silva, Rita de Cássia Meneses Oliveira, Aldenora Maria Ximenes Rodrigues e Anderson Nogueira Mendes

² Artigo publicado na Revista Cadernos de Prospecção² – Qualis/Capes B2 para Biotecnologia

¹ SILVA, R. C. da; OLIVEIRA, R. de C. M.; RODRIGUES, A. M. X.; MENDES, A. N. Aplicação Anti-Inflamatória do Farnesol: um mapeamento a partir de artigos científicos e patentes. **Cadernos de Prospecção**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 995–1006, 2024. DOI: 10.9771/cp.v17i3.57215. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/57215>.

² Comprovação do artigo publicado encontra-se no Anexo B.

Aplicação anti-inflamatória do farnesol: um mapeamento a partir de artigos científicos e patentes

RESUMO

O farnesol é um composto orgânico natural presente em óleos essenciais de várias plantas. Este estudo objetivou uma análise abrangente de documentos de patentes e artigos científicos relacionados ao potencial anti-inflamatório do farnesol. A pesquisa adotou uma abordagem descritiva e prospectiva englobando a busca por artigos científicos em bases como Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Science Direct e Web of Science. Foram investigados pedidos de patente nas bases do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO – PATENSCOPE). Os resultados apontaram para um crescente interesse na utilização do farnesol como agente anti-inflamatório. Todos os estudos analisados incorporaram Biotecnologia para aprimorar a eficácia e a entrega do farnesol, destacando a relevância da Nanotecnologia nesse contexto. Portanto, o farnesol possui um notável potencial anti-inflamatório podendo ser explorado no desenvolvimento de medicamentos para doenças inflamatórias e representando uma alternativa inovadora no tratamento de doenças inflamatórias.

Palavras-chave: Farnesol. Patente. Prospecção.

ABSTRACT

Farnesol is a natural organic compound present in essential oils from various plants. This study aimed at a comprehensive analysis of patent documents and scientific

articles related to the anti-inflammatory potential of farnesol. The research adopted a descriptive and prospective approach encompassing the search for scientific articles in databases such as Pubmed, Virtual Health Library (VHL), Science Direct and Web of Science. Patent applications were investigated on the bases of the National Institute of Industrial Property (INPI) and the World Intellectual Property Organization (WIPO – PATENSCOPE). The results pointed to a growing interest in the use of farnesol as an anti-inflammatory agent. All studies analyzed incorporated Biotechnology to improve the efficacy and delivery of farnesol, highlighting the relevance of Nanotechnology in this context. Therefore, farnesol has a notable anti-inflammatory potential and can be explored in the development of medicines for inflammatory diseases and represents an innovative alternative in the treatment of inflammatory diseases.

Keywords: Farnesol. Patent. Prospection.

INTRODUÇÃO

É notório que as plantas medicinais e os produtos do seu metabolismo secundário foram e continuam sendo de grande relevância na área farmacêutica, para tratamento de doenças anti-inflamatórias podendo-se citar os terpenos, grupo mais abundante e estruturalmente diversificado de metabólitos secundários, representados principalmente pelos monoterpenos e sesquiterpenos, possuindo um amplo espectro de propriedades farmacológicas, das quais destaca-se atividade gastroprotetora, cicatrizante, antinociceptiva, anti-inflamatória e antioxidante (Silva *et al.*, 2016).

O uso de plantas e produtos naturais para combater a inflamação, como as úlceras gástricas, têm sido pesquisado e avaliado como alternativa em todo mundo. Dentre eles há o farnesol, classificado como um álcool sesquiterpeno amplamente

distribuído nas frutas, vegetais, óleos essenciais e ervas (Wu *et al.*, 2021).

Além de ser considerado antioxidante, o farnesol é anti-inflamatório, anti-obesidade, hepatoprotetor e efeito cardiovascular (Wu *et al.*, 2021). Pesquisa indica que o Farnesol pode ser utilizado na forma isolada ou em lipossomas examinando os seus efeitos inibitórios na expressão induzida por FFAs dos genes inflamatórios IL6, CXCL8, LIF e CXCL12 em mioblastos esqueléticos humanos primários (Mückter *et al.*, 2022).

O farnesol pode ser utilizado como modulador da proteína Ras e potencializador da cadeia leve kappa do fator nuclear da ativação das células B ativadas para regular negativamente a expressão de vários mediadores inflamatórios, como ciclo-oxigenase-2, óxido nítrico sintase induzível, fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6. No entanto, mesmo com esse amplo espectro de usos do Farnesol, o mesmo tem um único limite de uso desta droga que é a sua baixa lipossolubilidade, o que direciona pesquisas em buscar o melhoramento de sua solubilidade, taxas de dissolução e biodisponibilidade (Silva *et al.*, 2017).

Nesse contexto, este estudo pretende realizar uma prospecção tecnológica e científica baseada no levantamento, mapeamento e análise de patentes e publicações científicas sobre as aplicações do farnesol relacionados com o potencial anti-inflamatório, a fim de servir como base para estudos aprofundados na formulação de compostos direcionados ao alívio de doenças inflamatórias.

2. METODOLOGIA

A pesquisa em questão é de natureza descritiva, prospectiva realizada a partir da busca de patentes e publicações científicas referentes ao farnesol e o seu potencial anti-inflamatório. A pesquisa de artigos científicos foi feita nas bases Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Science Direct e Web of Science.

A busca de pedidos de depósito de patente foi realizada a partir das bases institucionais/interinstitucionais do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (World Intellectual Property Organization – WIPO – Patenscope).

O processo de busca ocorreu entre julho e setembro de 2022, sendo que a estratégia de busca utilizou combinações de diferentes palavras-chave, com o objetivo de recuperar o maior número de patentes e publicações científicas. As palavras-chave selecionadas foram ‘farnesol’, ‘Anti-Inflammatory Agents’, ‘Anti-Inflammatory property’, ‘Anti-Inflammatories’, combinadas por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Os termos utilizados na pesquisa foram inseridos na língua portuguesa apenas na base de dados do INPI. Foram utilizadas buscas avançadas considerando os campos título, resumo e palavras-chave (em inglês: title, abstract, keywords), no caso dos artigos científicos, e título, resumo e descrição (em inglês: title, keywords, claims), para os pedidos de depósito de patente. Como critérios de inclusão foram estudos pré-clínicos e clínicos e patentes que investigassem o efeito anti-inflamatório de produtos contendo farnesol em sua formulação, que tenham sido escritos em inglês,

português ou espanhol.

A busca e seleção de artigos e patentes foi realizada por dois pesquisadores independentes (R.C.S. e A.M.X.R.). A triagem inicial foi realizada por meio da leitura do título e resumo com a aplicação de uma ficha de avaliação de elegibilidade. Posteriormente, a elegibilidade foi então realizada por leitura do texto completo, onde foram confirmados os critérios de inclusão.

Quaisquer divergências potenciais foram resolvidas por meio de um consenso entre os dois pesquisadores. Os artigos e patentes resultantes foram cuidadosamente revisados para identificar quais atendiam aos critérios de inclusão descritos acima antes da extração dos dados.

Os dados foram extraídos também por dois pesquisadores (R.C.S. e A.M.X.R.), sendo que os itens extraídos para análise descritiva da prospecção científica incluíram informações relativas aos autores, ano de publicação, nº de citações, doença relacionada, modelo animal, alvos moleculares, dose e tempo de administração e uso de biotecnologia. Para a análise descritiva da prospecção de patentes foram extraídas informações relativas ao número da patente, classificação internacional da patente, inventor, formulação, via de administração, formulação farmacêutica e uso terapêutico do produto, conforme descrito nas patentes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Prospecção científica

O levantamento forneceu 418 resultados, sendo 221 na base PubMed, 86 publicações na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além de 357 publicações na *Science Direct* e 54 na *Web of Science*. Após análise criteriosa pelos autores, foram incluídos 12 artigos científicos (8 artigos da base BVS e 4 artigos da base Pubmed), caracterizados na Tabela 1 e discutidos posteriormente.

Em relação ao ano de publicação, 2021 foi o ano com maior predominância de publicações (3), demonstrando o interesse recente e de caráter inovador do farnesol aplicado à inflamação. Em relação ao número de citações, o artigo mais citado foi o de Khan e Sultana (151 citações), caracterizando o artigo como altamente relevante e influente nesta área, indicando uma contribuição significativa para a literatura científica. Isso valida sua metodologia e o estabelece como uma base para pesquisas futuras, demonstrando o reconhecimento e a aprovação da comunidade científica em relação ao seu conteúdo e impacto duradouro.

Em relação a doença ou estado patológico, o câncer foi mais frequente, sendo avaliado em 4 publicações. Isso dá-se em função do potencial do farnesol e da grande frequência de publicações que envolvem a área de oncologia, pois o câncer é uma das doenças crônicas mais com maiores índices de morbimortalidade e, por isso, mais interesse de pesquisas.

Em 92,3% dos estudos (12/13) foram realizados a partir de modelos animais, caracterizando-se como estudos pré-clínicos, no qual os resultados possibilitam a realização de estudo clínicos robustos para melhor conhecimento do comportamento

e uso do farnesol nos seres humanos. Entre os alvos estudados, os mais frequentes foram IL-6, IL-10 e TNF- γ , alvos críticos nas respostas inflamatórias.

Tabela 1. Caracterização das evidências publicadas e analisadas

Autor(es)/ Ano de publicação	Nº de citações (JCR)	Doença alvo	Uso de modelo animal	Alvos estudados	Dose/tempo de administração	Uso de biotecnologia
Mückter et al., 2022	1	Obesidad e	Não	IL6; CXCL8; LIF; CXCL12	4 mM	Sim
Balaraman et al.,2021	9	Carcin oma hepato celular	Sim	COX-2; TNF- γ	25 mg/kg 1 semana 16 semanas	Sim
Wu et al., 2021	2	Lesões cutâneas	Sim	IL-1 γ ; IL- 6; TNF- γ	2 mM e 4 mM 24 horas	Sim
Abukhalil et al., 2020	18	Hipercoles te- rolemia	Sim	TNF- γ ; IL- 1 γ ; IL-6	5 mg/kg 10 mg/kg 10 semanas	Sim
Wu et al., 2019	19	Reparo tecidual, queimad uras de terceiro grau	Sim	IL-1beta; IL-6 TNF- alfa; IL-10	0,1 mM; 0,2 mM; 0,4 mM; 48 horas	Sim
Jung et al., 2018	62	Anti- câncer, asma alérgica, glicose edema	Sim	IL-6; TNF- γ ;COX-2	60 mg/kg 20 dias	Sim
Santhanasab apat hyet al., 2015	61	Intoxicaçã o por acrilamida	Sim	TNF- γ ; IL- 1 γ	25, 50, 100,150 e 200 mg/kg 4	Sim

		(ACR)				
Ku; Lin, 2019	44	Asma alérgica	Sim	IL-6; TNF- γ ; IL-10; IL-4;IL-2	5, 25 e 100 mg/Kg 5 semanas	Sim
Khan; Sultana, 2011	151	Câncer de colo	Sim	Th2; IL-5; IL-12; IFN-c	50 e 100 mg/kg 7 dias	Sim
Qamar; Sulta nay,2008	80	DPOC	Sim	CSE DE GR Gpx; Catalase	50 e 100 mg/kg 7dias	Sim
Chaudhary et al., 2009	41	Tumorigênese cutânea	Sim	COX-2	25, 50 e 100 mg/kg 30 min	Sim

Legenda: Interleucina: 2-4-5-6-10-12; CXCL8: Interleucina 8 e Quimiocina CXC; COX-2: Ciclogenagem 2; CXCL12:Ligante de Quimiocina; GR: Glutadiona Redutase; Gpx: Glutadiona Peroxidase; MDP: Partícula de Média Intensidade; MKP: Quinase Mevalonato; TNF-Y: (Fator de Necrose Tumoral); Th2: Citocina 2; ALD: Adrenoleucodistrofia; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Fonte:** Elaborada pelos autor.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel central na indução e amplificação da resposta inflamatória, promovendo a ativação de células imunes e a produção de outras citocinas pró-inflamatórias (Thuraiayah *et al.*, 2022). Por outro lado, a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que exerce funções cruciais na regulação e limitação da inflamação, inibindo a ativação de células imunes e reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (Ayari *et al.*, 2023). O TNF- γ , uma citocina

pró-inflamatória, desempenha um papel fundamental na amplificação da inflamação, estimulando a produção de outras citocinas e mediadores pró-inflamatórios (Sharma; Dabur, 2020). O equilíbrio entre essas citocinas desempenha um papel crucial na modulação da resposta inflamatória e pode ser alvo de intervenções terapêuticas destinadas a controlar processos inflamatórios em várias doenças, incluindo doenças inflamatórias crônicas e condições relacionadas à inflamação.

Tanto as dosagens quanto o tempo de administração do farnesol utilizados nos estudos são diversificados, já que cada estudo apresenta uma doença ou estado patológico diverso. Entretanto, caracterizar essa variável é importante, pois possibilita auxílio a pesquisadores que desejem desenvolver novos estudos com o farnesol.

Todas as pesquisas analisadas fizeram uso de algum tipo de biotecnologia em conjunto com a molécula de farnesol, o que implica na relevância crescente da abordagem nanotecnológica para a otimização da entrega e eficácia. Essa integração também sugere o reconhecimento de desafios associados à solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade do farnesol, que podem ser superados por meio de estratégias nanotecnológicas. Além disso, a utilização de nanotecnologia permite a liberação controlada e direcionada do farnesol, aumentando seu potencial terapêutico e minimizando possíveis efeitos colaterais (Salari *et al.*, 2022). A seguir são apresentados os principais resultados apresentados em cada estudo analisado, de forma a dar maiores esclarecimentos sobre as implicações entre o farnesol e a inflamação.

Os experimentos do estudo de Mückter *et al.* (2022) foram conduzidos utilizando lipossomas carregadas com farnesol e avaliando a expressão de genes inflamatórios em células musculares esqueléticas humanas. Os resultados mostraram uma redução significativa na expressão de genes inflamatórios, sugerindo que os

efeitos inibitórios ocorrem por meio da estabilização do composto, melhora da absorção celular e direcionamento para locais específicos. As potenciais implicações clínicas dessas descobertas incluem o uso de nanolipossomas como uma terapia promissora para distúrbios musculares associados à inflamação.

O estudo de Balaraman *et al.* (2021) investigou o potencial do farnesol no tratamento contra o carcinoma hepatocelular, em modelo animal (ratos machos Wistar). O principal resultado do estudo foi a evidência de que o farnesol protege o fígado, regulando o status antioxidante celular e diminuindo a resposta inflamatória mediada pela proliferação celular. Essa proteção envolve a diminuição da região organizadora nuclear argirofílica e do PCNA, além da diminuição da expressão de mediadores inflamatórios, contribuindo assim para o desenvolvimento de novos tratamentos contra o câncer de fígado em humanos, especialmente no que diz respeito ao uso de fitoquímicos derivados de plantas com potencial antioxidante.

Outro estudo similar foi o de Abukhalil *et al.* (2020) que investigou o efeito protetor do farnesol contra lesão hepática em ratos alimentados com dieta rica em colesterol. Os resultados mostraram que o farnesol atenuou o estresse oxidativo e a lesão hepática, além de modular a síntese de ácidos graxos e a carboxilase de acetil-CoA. A análise histológica também mostrou que o farnesol reduziu a inflamação hepática. Sendo assim, os autores inferiram que o farnesol pode ser uma opção terapêutica promissora para prevenir ou tratar doenças hepáticas associadas à dislipidemia.

Wu *et al.* (2019) discutem o uso do farnesol encapsulado em lipossomas em

queimaduras de terceiro grau em modelo animal com ratos. Foi observado que o gel de farnesol encapsulado em lipossomas promoveu a reparação tecidual acelerada em queimaduras de terceiro grau em ratos. Além disso, o estudo também mostrou que a encapsulação do farnesol em lipossomas reduziu a citotoxicidade do farnesol em fibroblastos e aumentou a produção de colágeno por essas células. Esses resultados sugerem que o gel de farnesol encapsulado em lipossomas tem potencial para promover a cicatrização de feridas após queimaduras de terceiro grau.

Wu *et al.* (2021) conduziram um estudo utilizando modelo animal com camundongos que foram expostos à poluição a partir de partículas finas foscas com diâmetro $>2,5$ e tratados com lipossomas carregados com farnesol. Os resultados mostraram que o uso de lipossomas carregados com farnesol pode proteger efetivamente a epiderme e a derme dos efeitos nocivos da poluição com redução da inflamação e do estresse oxidativo.

Jung *et al.* (2018) apontam que o farnesol exibe efeitos anti-inflamatórios e anti-câncer, além de aliviar asma alérgica, gliose e edema. Em diversas linhagens decélulas tumorais, o farnesol modulou várias proteínas tumorigênicas e/ou cascatas de transdução de sinal. Também pode induzir apoptose e diminuir a proliferação celular, angiogênese e sobrevivência celular. Para exercer seus efeitos anti-inflamatórios/anti-oncogênicos, o farnesol modula a proteína Ras e a ativação do fator nuclear kappa-light-chain-enhancer of activated B cells para diminuir a expressão de vários mediadores inflamatórios.

O estudo de Santhanasabapathy *et al.* (2015) investigou os efeitos

neurotóxicos do acrilamida em camundongos e a capacidade do farnesol em mitigar os eventos inflamatórios associados à toxicidade. Observou-se que o farnesol melhorou o desempenho motor dos animais, reduziu o estresse oxidativo e atenuou a gliose reativa induzida pela acrilamida. Além disso, o farnesol diminuiu os níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e iNOS). Assim, os resultados sugerem que o farnesol apresenta eficácia neuroprotetora durante a neuropatologia induzida pela acrilamida, suprimindo a gliose reativa e os eventos inflamatórios associados.

Ku e Lin (2019) investigaram o efeito do farnesol no tratamento da asma alérgica em camundongos. Os resultados demonstraram que o farnesol diminuiu a relação entre os níveis de interleucina (IL)-6/IL-10 no líquido de lavagem broncoalveolar. Além disso, melhorou a capacidade de secreção de citocinas dos macrófagos peritoneais, diminuiu levemente a relação de secreção de citocinas fator de necrose tumoral (TNF)- α /IL-10 e aumentou significativamente os níveis de IL-10 secretados pelos esplenócitos, sugerindo que o farnesol pode ter um efeito anti-inflamatório potencial para camundongos com asma alérgica.

Outro estudo similar foi o de Qamar e Sultana (2008), que relatou a eficácia protetora do farnesol contra a inflamação pulmonar, o estresse oxidativo e as lesões consequentes causadas por toxinas do fumo do cigarro. O tratamento profilático com farnesol mostrou significativa proteção pulmonar, reduzindo os níveis de LDH, contagem total de células, proteína total e MDA no fluido broncoalveolar. O farnesol também modulou positivamente as atividades de GR, GPx e catalase. Houve um aumento acentuado no conteúdo de GSH e diminuição no conteúdo de H₂O₂ do

tecido pulmonar pela administração de farnesol. Os resultados histopatológicos correlacionaram-se com os parâmetros celulares e bioquímicos dos pulmões, o que potencializou o papel protetor do farnesol contra a inflamação pulmonar induzida por fumo do cigarro.

Khan e Sultana (2011) avaliaram a eficácia protetora do farnesol contra o dano oxidativo, a resposta inflamatória e o dano tecidual apoptótico induzido por 1,2-dimetilhidrazina (DMH) no cólon de ratos Wistar. Os resultados demonstraram que o tratamento profilático com farnesol melhorou significativamente o dano oxidativo induzido pelo DMH, diminuindo o LPO tecidual acompanhado pelo aumento das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), glutathione-S-transferase (GST) e quinona reductase (QR), além de reduzir o status antioxidante da glutathione (GSH). Houve também uma diminuição significativa da atividade da caspase-3. Os achados histológicos também revelaram que o pré-tratamento com farnesol reduziu significativamente a gravidade do edema submucoso, destruição regional da camada mucosa e intensa infiltração de células inflamatórias nas camadas mucosa e submucosa do cólon. Os dados do presente estudo sugerem que o farnesol suprime eficazmente o dano da mucosa do cólon induzido pelo DMH, melhorando a atividade oxidativa, as respostas inflamatórias e apoptóticas.

Chaudhary *et al.* (2009) apresentaram o potencial quimiopreventivo do farnesol na tumorigênese de pele induzida por DMBA/TPA em camundongos. O farnesol foi capaz de reduzir significativamente o edema, a hiperplasia, a expressão de COX-2 e

a resposta ao estresse oxidativo. Também inibiu a atividade de ODC e a incorporação de timidina em dose-dependente. A dose mais alta de farnesol (100mg/Kg) regrediu significativamente a incidência e a carga tumoral. Doses mais baixas de farnesol inibiram o caminho de sinalização Ras/Raf/ERK1/2 em tumores de pele de camundongo, enquanto a dose mais alta induziu o caminho. O farnesol em todas as doses alterou a relação Bax/Bcl-2, o que leva à indução de apoptose. Os resultados indicam que o estresse oxidativo, a inflamação, o caminho Ras/Raf/ERK1/2 e a apoptose coletivamente desempenham um papel crucial na atividade quimiopreventiva do farnesol na inibição da tumorigênese de pele murina.

Por fim, o estudo de Marcuzzi *et al.* (2008) avaliou o efeito de isoprenoides exógenos, incluindo o farnesol, em um modelo de camundongo direcionado a uma doença rara, a deficiência de quinase mevalonato (MKD). Os resultados mostraram que os isoprenoides exógenos, geraniol, farnesol e o geranilgeraniol, foram eficazes na prevenção da inflamação induzida pelo aminobisfosfonato alendronato e pelo muramildipeptídeo em um modelo de camundongo com MKD. A administração desses compostos reduziu significativamente os níveis de proteína de fase aguda e o número de células do exsudato peritoneal, indicando uma redução da inflamação. Esses resultados sugerem um possível papel dos isoprenoides no tratamento da MKD em humanos.

3.2 Prospecção tecnológica de patentes

O acordo Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS), que foi integrado ao ordenamento jurídico nacional em 1º de janeiro de 1995, marcou um momento crucial para o Brasil. Na época, a legislação de propriedade industrial brasileira não reconhecia como patenteáveis nem os produtos agroquímicos nem os farmacêuticos (Almeida; Vasconcellos, 2016).

A ratificação do TRIPS em 1995 obrigou o país a incorporar suas disposições sem o benefício do período de transição oferecido a outras nações em desenvolvimento. Enquanto algumas dessas nações puderam adiar a implementação dos padrões mínimos de proteção à propriedade intelectual até 1º de janeiro de 2005, o Brasil não teve essa oportunidade (De Almeida; Vasconcellos, 2014).

Essa mudança teve implicações significativas para a busca de patentes, como evidenciado na compilação de dados sobre produtos farmacêuticos de interesse, como aqueles contendo farnesol em sua composição e direcionados à propriedade antiinflamatória, conforme o processo de busca está apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização do processo de busca.

Palavras-chave	INPI	WIPO	Observações
Farnesol	14	359	Na base INPI, apenas uma patente com código A61K direcionando o farnesol ao tratamento da hipertensão(condição de não interesse nesse artigo)
Farnesol AND inflammation	6	0	2 patentes com códigos A61K selecionadas.
Farnesol AND anti-inflammatory age	0	1	1 patente com código A61K selecionada.
Farnesol AND anti-Inflammatory property	0	0	Não houve resultados para esta busca
Farnesol AND anti-Inflammatories	0	0	Não houve resultados para esta busca

Fonte: Elaborada pelo autor.

A pesquisa primária identificou 380 patentes, sendo sete delas relacionadas com a temática em estudo. Dessas sete, cinco patentes foram excluídas após a triagem, pois não atendiam aos critérios de inclusão, resultando em um total de três patentes selecionadas para a análise final. A Tabela 3 resume os produtos patenteados incluídos neste estudo. As patentes selecionadas foram oriundas da base WIPO, pois a busca na base do INPI não retornou resultados. Quanto ao país de origem, duas patentes são do Japão e uma da China. Quanto ao ano, há uma heterogeneidade, sendo uma patente antiga de 1994, outra de 2015 e a mais recente de 2018.

Tabela 3. Caracterização das patentes analisadas.

Patente	Ano País	Formulação	Via de administração/ Forma farmacêutica	Uso terapêutico
CN104940382	2015 China	Extratos etanólicos de variadas espécies, Carboximetil Quitosana, Polissacarídeos de algas marinhas, Óleo de patchouli, Farnesol, Cânfora	Uso local como um produto farmacêutico, na forma de pasta	Recuperação rápida da gengiva, analgesia, estancamento de sangramento e eliminação de inflamação
JP2018065783	2018 Japão	Lactose Palmitoil glicina; Oligossacarídeo Triacetato de Pantenila, Farnesol, Acetato de farnesila, Cisteína protease	Uso tópico, na forma de líquido, gel, pomadas, cremes, loções, sprays, grânulos e afins	Tratamento e prevenção da rosácea
JP1994135821	1994 Japão	Bisaboleno Farnesol, Metilionona, Metil santalato	Uso local como um produto farmacêutico ou produto cosmético, na forma de loção	Ação promotora da circulação e/ou ação potencializadora das células da matriz capilar

Fonte: Elaborada pelo autor

Esta revisão demonstrou que produtos patenteados com farnesol em sua composição têm diferentes finalidades terapêuticas para prevenir e tratar condições que podem afetar a saúde humana. A identificação de apenas três patentes que atenderam aos critérios de inclusão destaca a especificidade e a inovação no campo de pesquisa do farnesol. Cada patente, proveniente de localizações geográficas diferentes, ilustra abordagens únicas para incorporar o farnesol em formulações destinadas ao tratamento de condições inflamatórias, em especial com foco no uso tópico e dermatológico. A presença significativa de patentes japonesas e chinesas sugere um interesse particular na Ásia pelo desenvolvimento de produtos baseados em farnesol, refletindo talvez uma tradição regional de exploração de compostos naturais para fins terapêuticos.

Apesar do grande número de estudos pré-clínicos, in vitro e in vivo, relatando diversos efeitos antiinflamatórios do farnesol e demonstrando seu amplo espectro de ação, poucos estudos clínicos e patentes avaliam a eficiência e a segurança dessa substância. Uma possível razão para essa escassez de estudos e patentes deve-se ao fato de que há apenas uma pesquisa de revisão e de prospecção de patentes compilando estudos sobre os efeitos farmacológicos do farnesol.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desta revisão, as evidências e patentes disponíveis permitiram inferir que o farnesol apresenta potencial antiinflamatório relacionado com diversas doenças,

como doenças que acometem a derme, sistema nervoso central e cardiovascular, podendo ser empregado tanto isoladamente quanto em lipossomas, explorando seus efeitos inibitórios na expressão de genes inflamatórios como IL6, CXCL8, LIF e CXCL12 em mioblastos esqueléticos humanos sendo utilizado como princípio ativo ou em combinação com outros produtos farmacêuticos, dando origem a novas formulações.

As formulações e as aplicações terapêuticas identificadas nas patentes analisadas sinalizaram o reconhecimento do farnesol como um composto com potencial antiinflamatório significativo. Isso reforça a necessidade de um aprofundamento nas investigações sobre suas propriedades e mecanismos de ação, incentivando o desenvolvimento de novas pesquisas e a elaboração de produtos inovadores que possam beneficiar pacientes com diferentes condições inflamatórias. Em conclusão, a prospecção de patentes revelou um campo fértil para a inovação no uso anti-inflamatório do farnesol. As evidências atuais, embora promissoras, apontaram para a necessidade de mais estudos clínicos e experimentais que possam consolidar o farnesol como um ingrediente-chave no tratamento de doenças inflamatórias, abrindo caminho para terapias mais eficazes e seguras no futuro.

5. PERSPECTIVAS

As descobertas relacionadas ao farnesol e seu potencial antiinflamatório fornecem insights para futuras pesquisas e aplicações terapêuticas, especialmente no desenvolvimento e na produção de novos medicamentos, seja por meio do farnesol

isolado ou aliado à nanotecnologia, dando origem a formulações mais eficazes e direcionadas ao tratamento de doenças inflamatórias e oferecendo novas alternativas terapêuticas aos pacientes.

É importante mencionar também a necessidade de conduzir ensaios clínicos rigorosos para avaliar a eficiência e a segurança do farnesol ou de compostos relacionados em pacientes com doenças inflamatórias. Esses estudos clínicos fornecerão evidências sólidas para a viabilidade terapêutica. Além de ser crucial, para garantir a segurança dos pacientes, recomenda-se realizar estudos abrangentes de toxicidade e efeitos adversos relacionados ao uso do farnesol.

A pesquisa por soluções terapêuticas mais eficazes e seguras para doenças inflamatórias continua a ser um campo promissor, e o farnesol, com suas propriedades notáveis, desempenha um papel crucial nesse contexto. À medida que a pesquisa avança, alavanca também aspectos significativos que beneficiarão a saúde pública e a qualidade de vida dos pacientes afetados por doenças inflamatórias.

REFERÊNCIAS

ABUKHALIL, Mohammad H. *et al.* Farnesol attenuates oxidative stress and liver injury and modulates fatty acid synthase and acetyl-CoA carboxylase in high cholesterol-fed rats. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 27, p.30118-30132, 2020.

AYARI, Sawsen *et al.* A systematic review of exercise modalities that reduce pro-inflammatory cytokines in humans and animals' models with mild cognitive impairment or dementia. **Experimental Gerontology**, v. 175, p. 112141, 2023.

BALARAMAN, Gopalakrishnan *et al.* Farnesol alleviates diethyl nitrosamine induced inflammation and protects experimental rat hepatocellular carcinoma. **Environmental toxicology**, v. 36, n. 12, p. 2467-2474, 2021.

CHAUDHARY, Sandeep Chand *et al.* Chemopreventive effect of farnesol on DMBA/TPA-induced skin tumorigenesis: involvement of inflammation, Ras-ERK pathway and apoptosis. **Life sciences**, v. 85, n. 5-6, p. 196-205, 2009.

JUNG, Young Yun *et al.* Potential anti-inflammatory and anti-cancer properties of farnesol. **Molecules**, v. 23, n. 11, p. 2827, 2018.

KHAN, Rehan; SULTANA, Sarwat. Farnesol attenuates 1, 2-dimethylhydrazine induced oxidative stress, inflammation and apoptotic responses in the colon of Wistar rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 192, n. 3, p. 193-200, 2011.

KU, Chi-Mei *et al.* Farnesol, a sesquiterpene alcohol in herbal plants, exerts anti-inflammatory and antiallergic effects on ovalbumin-sensitized and-challenged asthmatic mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015.

MARCUZZI, Annalisa *et al.* Natural isoprenoids are able to reduce inflammation in a mouse model of mevalonate kinase deficiency. **Pediatric Research**, v. 64, n. 2, p. 177-182, 2008.

MÜCKTER, E. et al. Farnesol-Loaded Nanoliposomes Inhibit Inflammatory Gene Expression in Primary Human Skeletal Myoblasts. **Biology (Basel)**, [s.l.], v. 11, n. 5, p. 701, 2022.

QAMAR, W.; SULTANA, S. Farnesol ameliorates massive inflammation, oxidative stress and lung injury induced by intratracheal instillation of cigarette smoke extract in rats: an initial step in lung chemoprevention. **Chemico-biological interactions**, v.176, n. 2-3, p. 79-87, 2008.

SALARI, N. *et al.* Polymer-based drug delivery systems for anticancer drugs: A systematic review. **Cancer Treatment and Research Communications**, p. 100605, 2022.

SANTHANASABAPATHY, R. *et al.* Farnesol quells oxidative stress, reactive gliosis and inflammation during acrylamide-induced neurotoxicity: Behavioral and biochemical evidence. **Neuroscience**, v. 308, p. 212-227, 2015.

SHARMA, B.; DABUR, R. Role of pro-inflammatory cytokines in regulation of skeletal muscle metabolism: a systematic review. **Current medicinal chemistry**, v. 27, n. 13, p. 2161-2188, 2020.

SILVA, F. V. *et al.* Beta-cyclodextrin enhanced gastroprotective effect of (-)-linalool, a monoterpene present in rosewood essential oil, in gastric lesion models. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, v. 389, p. 1245-1251, 2016.

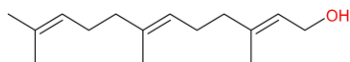
SILVA, J. C. *et al.* Docking, characterization and investigation of β -cyclodextrin complexed with farnesol, an acyclic sesquiterpene alcohol, produces orofacial antinociceptive profile in experimental protocols. *Process Biochemistry*, v. 62, p. 193–204, 2017.

THURAIYAH, J. *et al.* The role of cytokines in migraine: A systematic review. *Cephalalgia*, v. 42, n. 14, p. 1565-1588, 2022.

WU, Y. C. *et al.* Liposome-encapsulated farnesol accelerated tissue repair in third-degree burns on a rat model. **Burns**, [s.l.], v. 45, n. 5, p. 1.139-1.151, 2019.

WU, Y. C. et al. Farnesol-Loaded Liposomes Protect the Epidermis and Dermis from PM2.5- Induced Cutaneous Injury. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 22, n. 11, p. 6.076, 2021.

4 CAPÍTULO II



Estudo in silico do Farnesol e seu uso em emulsão como possível tratamento para úlcera gástrica.

¹ Regina Célia da Silva, Francisco das Chagas Alves Lima, Aldenora Maria Ximenes Rodrigues, Anderson Nogueira Mendes, Francisco Thiago Bandeira e Rita de Cássia Meneses Oliveira

² Artigo submetido na Revista Pharmaceuticals – Qualis/Capes A1 para Biotecnologia

³ O comprovante de submissão do artigo científico intitulado “Estudo in silico do Farnesol e seu uso em emulsão como possível tratamento para úlcera gástrica” submetido na Revista Pharmaceuticals encontra-se no Anexo C.

Estudo in silico do Farnesol e seu uso em emulsão como possível tratamento para úlcera gástrica.

RESUMO

O farnesol é um componente orgânico encontrado em diversos óleos essenciais naturais, com propriedades antioxidantes, antimicrobianas e antidiarreicas. Ele surge como uma alternativa no tratamento de doenças inflamatórias como a úlcera gástrica, que é caracterizada por um desequilíbrio entre os componentes protetores e os fatores agressivos que afetam todo o tecido gastrointestinal. Os medicamentos convencionais, embora eficazes, causam efeitos adversos como o rebote e aumento do risco de câncer gástrico, o que reforça a necessidade de desenvolver tratamentos alternativos e naturais mais seguros. O presente estudo teve como objetivo realizar estudos in silico do farnesol e desenvolver uma emulsão contendo farnesol direcionada a atividade gastroprotetora em modelo padronizado de indução de úlcera gástrica. Inicialmente, foi realizada uma prospecção científica e tecnológica com foco nas propriedades anti-inflamatórias do farnesol, abrangendo a busca por publicações científicas nos bancos Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde, Science Direct e Web of Science e das patentes nas bases do Instituto Nacional da Propriedade Industrial e da Organização Mundial da Propriedade Intelectual. Os resultados indicaram um aumento de interesse no uso do farnesol direcionado ao potencial anti-inflamatório. No estudo in silico investigou-se a ação terapêutica do farnesol no tratamento de úlcera gástrica por meio de ancoragem molecular com alvos específicos. As análises indicaram interações com as enzimas COX-1 e COX-2, sugerindo uma possível inibição dessas enzimas pelo farnesol. Além disso, foram observadas também interações com receptor muscarínico M3, TNF- α e TGF- β . Por fim, foi desenvolvida uma emulsão contendo farnesol, que apresentou características físico-químicas satisfatórias com aspecto macroscópico claro e leitoso, pH 6,13 e condutividade de 13,29 microS/cm o que torna efeito desejável para um aumento da estabilidade da emulsão reduzindo o risco separação de fases. O valor médio do potencial zeta foi de -38,9 mV e o tamanho médio da partícula da emulsão foi de 1133 nm, reduzindo a probabilidade

de agregação e aumenta a estabilidade da emulsão. O estudo in vivo foi conduzido com experimentos em camundongos com indução de úlcera gástrica pelo modelo experimental que utiliza etanol com agente agressivo. Os resultados apontaram redução da lesão em 43,8%, 42% e 74,38% nas doses testadas de 25, 50 e 100 mg/Kg, respectivamente. A pesquisa utilizou uma metodologia descritiva. Assim sendo, sugere-se que o farnesol possa apresentar relevante potencial anti-inflamatório e constatou-se, por meio de modelo padronizado, que a emulsão constitui como uma opção terapêutica na proteção da mucosa gástrica.

Palavras-chave: Farnesol. Docking molecular. Emulsão. Úlcera gástrica.

ABSTRACT

Farnesol is an organic component found in several natural essential oils, with antioxidant, antimicrobial and antidiarrheal properties. It appears as an alternative in the treatment of inflammatory diseases such as gastric ulcer, which is characterized by an imbalance between the protective components and the aggressive factors that affect the entire gastrointestinal tissue. Conventional medications, although effective, cause adverse effects such as rebound and increased risk of gastric cancer, which reinforces the need to develop safer alternative and natural treatments. The present study aimed to conduct in silico studies of farnesol and to develop an emulsion containing farnesol aimed at gastroprotective activity in a standardized model of gastric ulcer induction. Initially, a scientific and technological prospecting was carried out focusing on the anti-inflammatory properties of farnesol, including the search for scientific publications in the Pubmed, Virtual Health Library, Science Direct and Web of Science databases and patents in the databases of the National Institute of Industrial Property and the World Intellectual Property Organization. The results indicated an increased interest in the use of farnesol directed at its anti-inflammatory potential. The in silico study investigated the therapeutic action of farnesol in the treatment of gastric ulcers through molecular docking with specific targets. The analyses indicated interactions with the enzymes COX-1 and COX-2, suggesting a possible inhibition of these enzymes by farnesol. In addition, interactions with the M3 muscarinic receptor, TNF- α and TGF- β were also observed. Finally, an emulsion containing farnesol was developed, which presented satisfactory physicochemical characteristics with a clear and milky macroscopic appearance, pH 6.13 and conductivity of 13.29 microS/cm, which makes it a desirable effect for increasing the stability of the emulsion and reducing

the risk of phase separation. The mean value of the zeta potential was -38.9 mV and the mean particle size of the emulsion was 1133 nm, reducing the probability of aggregation and increasing the stability of the emulsion. The in vivo study was conducted with experiments in mice with induction of gastric ulcer by the experimental model that uses ethanol as an aggressive agent. The results showed a reduction of the lesion by 43.8%, 42% and 74.38% at the tested doses of 25, 50 and 100 mg/kg, respectively. The research used a descriptive methodology. Therefore, it is suggested that farnesol may have relevant anti-inflammatory potential and it was found, through a standardized model, that the emulsion constitutes a therapeutic option in the protection of the gastric mucosa.

Keywords: Farnesol. Molecular docking. Emulsion. Gastric ulcer.

INTRODUÇÃO

A úlcera gástrica é uma doença caracterizada por uma abertura na mucosa do trato digestivo, de etiologia multifatorial, influenciada por um desequilíbrio entre a proteção da mucosa, fatores da ingestão de alimentos, secreção de bicarbonato, óxido nítrico, fluxo sanguíneo, sulfidrilas, prostaglandinas e fatores agressivos, como secreção de ácido, pepsina e radicais livres, favorecendo uma expansão do processo inflamatório (Viana et al., 2016). Dados epidemiológicos no Brasil indicam que, entre 2014 e 2023, foram registrados 112.456 óbitos decorrentes de úlceras gástricas (Parente et al., 2024). Segundo Lins et al. (2024), estima-se que, até 2030, devido ao envelhecimento populacional, surgirão cerca de 13,2 milhões de novos casos de câncer gástrico.

A etiologia dessas lesões está associada com o estresse, fumo, álcool, infecção por *Helicobacter pylori* e ingestão de anti-inflamatórios não-esteroidais (Pinheiro et al., 2015). A qualidade de vida dos doentes é bastante afetada, implicando em elevados custos econômicos, diretos ou indiretos (Martins et al.,

2005).

O tratamento dessa doença tem por objetivo restabelecer o equilíbrio da mucosa gastroduodenal rompida. Inicialmente, os fármacos neutralizavam o conteúdo gástrico através da ação de antiácidos. Posteriormente novos fármacos foram introduzidos no mercado, tais como a cimetidina e a ranitidina (antagonista H₂ da Histamina), e depois foram desenvolvidos fármacos citoprotetores, tal como o misoprostol, além dos fármacos gastroprotetores, cuja substância padrão é o omeprazol (Olbe et al, 2003).

Os antibióticos são prescritos quando os pacientes são diagnosticados com infecção por *H. pylori* (Scally et al., 2018). O uso contínuo dessas drogas pode produzir efeitos adversos e aumentar o risco de câncer gástrico, além de contribuir para o desenvolvimento de osteoporose, fraturas, pneumonia, dores de cabeça, diarreia, insônia e inflamação renal (Weltermann et al., 2021). Ademais, esses medicamentos podem causar um efeito rebote, em que os sintomas iniciais desaparecem temporariamente, mas retornam após algum tempo. Por essa razão, é necessário incentivar o desenvolvimento de novos medicamentos com menos efeitos adversos e menor risco de recorrência.

Uma alternativa promissora para o tratamento de úlceras gástricas é o uso de produtos naturais, especialmente plantas e seus metabólitos secundários, como os sesquiterpenos, devido à variedade de efeitos biológicos (Bártíková et al., 2014). Entre eles, destaca-se o farnesol, um sesquiterpeno com 15 átomos de carbono (C₁₅H₂₆O), sintetizado por animais e plantas (Costa et al., 2021). Essa molécula possui diversas atividades biológicas, como antioxidante, antimicrobiana (Bártíková et al., 2014), cardioprotetora (Dnatas et al., 2018), neuroprotetora (Khan;

Sultana, 2011) e antidiarreica (Costa et al., 2020).

Entretanto, o farnesol possui uma limitação quanto a solubilização, o que impulsiona pesquisas para o melhoramento dessa solubilidade, taxas de dissolução e biodisponibilidade (Silva et al., 2017). Em face dessa necessidade foi desenvolvida uma solução biotecnológica, uma emulsão, que pode permitir o aumento da solubilização e das taxas de dissolução de fármacos, a proteção de moléculas instáveis contra a degradação e a ampliação da superfície de contato, facilitando, assim, o transporte e a absorção de princípios ativos (Mehta et al., 2011).

Diante desse panorama, o objetivo do estudo foi desenvolver uma emulsão contendo farnesol e avaliar o potencial terapêutico dessa formulação, utilizando técnicas *in silico* e *in vivo*, no tratamento da úlcera gástrica.

2. METODOLOGIA

2.1 Estudo de perfil ADMET

A molécula de farnesol foi obtida utilizando o programa GaussView 6.0, e os parâmetros estruturais foram calculados com o software Gaussian 09W. Posteriormente, a estrutura foi convertida em arquivos MOL no formato MDL usando o software Chem3D.

A predição computacional com farnesol foi realizada utilizando os softwares online SwissADME e Molinspiration®, com o objetivo de obter resultados associados aos parâmetros físico-químicos, como lipofilicidade (logP), peso molecular, área de superfície polar, número de doadores e aceptadores de ligações de hidrogênio, número de ligações rotativas e solubilidade em água. Além disso, o perfil farmacocinético (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade)

também foi analisado. O PASS online foi utilizado para prever resultados relacionados ao perfil de bioatividade (farmacodinâmica) e possíveis reações adversas da molécula.

O perfil ADMET do farnesol foi comparado com uma série de propriedades de 95% das drogas conhecidas, e os valores foram calculados por meio de um servidor de software especializado.

2.2 Ancoragem Molecular

As estruturas 3D dos principais alvos identificados foram obtidas no Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/>) (Berman et al., 2000). Posteriormente, os arquivos de cada alvo foram preparados, removendo-se todas as moléculas de água e outros grupos indesejados utilizando o programa Chimera v.13.1 (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>) (Petersen et al., 2004). As seguintes estruturas, com seus respectivos códigos PDB, foram utilizadas: TNF- α (2az5), TGF- β (5e8s), COX-1 (5wbe), COX-2 (5ikr), receptor muscarínico M3 (5zmp), bomba de prótons gástrica (5ylu) e urease (6zja).

Nos cálculos de ancoragem molecular, utilizou-se o programa Autodock v.4.2, Vina e Molegro (<http://autodock.scripps.edu/>) (Morris et al., 2009). Foram analisadas as interações receptor-ligante para os 6 alvos moleculares. Os alvos e o ligante (farnesol) foram preparados para os cálculos de ancoragem molecular utilizando o programa Autodock Tools (ADT), versão 1.5.6 (Sanner, 1999). Os receptores foram considerados rígidos, enquanto os ligantes foram tratados como flexíveis. Para os cálculos de docking, utilizou-se uma resolução de 0,375 Å para a grade de afinidade, composta por 60 x 60 x 60 pontos. Os centros das grades de afinidade foram definidos a partir das coordenadas dos átomos do sítio ativo de

cada alvo. O Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA), com busca global (Morris et al., 2009), e o método de pseudo- Solis e Wets com busca local (Solis; Molha, 1981), foram os métodos utilizados para o docking molecular. Cada simulação consistiu em 100 execuções independentes (Ramos et al., 2012).

Os parâmetros restantes de ancoragem foram definidos com valores padrão. A análise de ancoragem molecular concentrou-se nos aglomerados de menor energia. A conformação de menor energia, combinada com a inspeção visual, foi escolhida para uma análise mais detalhada. As interações dos complexos com as conformações de menor energia foram visualizadas utilizando os programas Chimera e LigPlot (Wallace et al., 1995).

2.3 Formulação da emulsão

As emulsões são misturas homogêneas macroscópicas, isotrópicas, termodinamicamente estáveis e transparentes, mantidas em equilíbrio por surfactantes (Tártaro et al., 2020). Segundo Tártaro et al. (2020), o processo de formação de uma emulsão ocorreu pela segregação de fases macroscópicas distintas, como água e óleo, constituindo um sistema bifásico impulsionado pela atração de Van der Waals entre as microgotículas do mesmo composto.

Para conferir maior estabilidade à dispersão, foi necessária a adição de substâncias químicas que permanecem na interface, evitando a colisão e a coalescência das gotículas. Nesse sentido, foram incorporados surfactantes com o intuito de neutralizar a atração de Van der Waals, promovendo uma vida útil prolongada da emulsão e conferindo-lhe uma aparência opaca, leitosa e viscosa. Dessa forma, a simples combinação de água, óleo e surfactante foi transformada em uma mistura opticamente transparente e termodinamicamente estável.

2.4 Preparo da emulsão

O preparo da emulsão foi realizado com a pesagem prévia de todos os componentes em balança analítica em que o etanol foi obtido no Lacitec - Laboratório de Ciência e Tecnologia - Biofísica da Universidade Federal do Piauí, em Teresina - Piauí. A lecitina de soja foi adquirida com recursos próprios no site <https://www.acsreagentes.com.br>. O óleo de oliva extravirgem, com acidez de 0,50%, foi comprado em um mercado local. O farnesol foi adquirido da empresa MERCK, através do site <https://www.sigmaaldrich.com/BR/pt>, também com recursos próprios. A água deionizada foi utilizada na preparação de toda a emulsão. Todo o processo de preparação foi realizado em parceria com o Laboratório de Ciências e Tecnologia - Biofísica da Universidade Federal do Piauí, em Teresina - Piauí.

A lecitina de soja, um subproduto do processamento do óleo de soja, foi escolhida para a preparação da emulsão devido à sua natureza como surfactante natural, conforme citado por Amiri-Rigi et al. (2018). Além disso, sua seleção foi justificada por ser considerada, de acordo com o fabricante ACS, um produto químico de alto grau de pureza, adequado para análises laboratoriais, incluindo CG, LCMS, PA, PA-ACS, HPLC ou soluções fatoradas.

O óleo de oliva foi escolhido como solvente não polar devido à sua capacidade de aumentar a solubilidade da lecitina e ampliar os limites da zona da emulsão, como descrito por Papadimitriou et al. (2007).

O objetivo subjacente à preparação da emulsão, segundo Amiri-Rigi et al. (2019), consistiu na obtenção de um sistema final contendo 1,5 mg/g de farnesol, em um volume total de 50 g. Inicialmente, foi preparada uma solução de PBS, que constituiu a fase aquosa do composto, perfazendo 40% do volume total, ou seja, 20 g

de solução PBS. Posteriormente, a pastilha de PBS foi dissolvida em água deionizada, utilizando-se uma proporção de 1 pastilha para 200 mL de água. Esse processo demandou a aplicação de agitação vigorosa, utilizando um agitador magnético ou sonificador, até a completa diluição.

O pH das emulsões (Do Nascimento et al., 2023) foi medido com um potenciômetro calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0. As medições do potencial zeta, amplamente utilizadas para prever e controlar a estabilidade de sistemas coloidais, foram realizadas usando o mesmo equipamento, sendo calculadas a partir da mobilidade eletroforética (Shukla et al., 2021). O potencial zeta e o tamanho das partículas foram obtidos através do equipamento Malvern Zetasizer nanoseries ZS90.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os parâmetros físico-químicos, lipofilicidade e solubilidade do farnesol, previstos pelo software SwissADME, exibiram um peso molecular de 222,37 g/mol, 16 átomos, 1 aceitador de ligação de hidrogênio e 1 doador de hidrogênio, TPSA (Área de Superfície Polar Topológica) de 20,23 Å², lipossolubilidade média de 4,32 e solubilidade em água considerada intermediária.

Os resultados do perfil farmacocinético (Tabela 1), analisado pelo software SwissADME, envolveram a avaliação da absorção, distribuição, metabolismo e excreção do farnesol. A pontuação de bioatividade fornecida pelo programa Molinspiration indicou possíveis sítios de atividade do farnesol. É importante destacar as pontuações de ligação com GPCR (-0,13), quinase (-0,60) e inibição de protease (-0,43), que sugerem potenciais interações com esses alvos.

No que diz respeito à farmacocinética, prevê-se que o farnesol tenha boa

absorção tanto por via gastrointestinal e chegar a corrente sanguínea o que é um ponto positivo para sua eficácia terapêutica. É bem absorvido quanto a via cutânea, sendo bem distribuído no organismo, com potencial para atravessar a barreira hematoencefálica. Isso corrobora sua ação farmacológica em modelos de ansiedade e depressão (Shahnouri et al., 2016), além de seus efeitos analgésicos (Shahnouri et al., 2016) e neuroprotetores (Lisha et al., 2019). O farnesol também demonstrou boa capacidade de metabolização, sendo inibidor de apenas duas isoformas do citocromo P450 (CYP1A2 e CYP2C9), o que sugere interações reduzidas com outros medicamentos e uma menor chance de eventos adversos.

Tabela 1. Perfil Farmacocinético do farnesol.

Perfil farmacocinético	SwissADME
Absorção gastrointestinal	Alta
Permeante da barreira hematoencefálica	Sim
Substrato da glicoproteína P	Não
Inibidor do CYP1A2	Sim
Inibidor do CYP2C19	Não
Inibidor do CYP2C9	Sim
Inibidor do CYP2D6	Não
Inibidor do CYP3A4	Não
Log Kp (permeação da pele)	- 3,81

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os resultados das atividades farmacológicas do farnesol, bem como os

possíveis efeitos adversos previstos pelo software online PASS, estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Atividades farmacológicas e reações adversas previstas para farnesol.

Pa	Pi	Atividades farmacológicas
0,953	0,003	Protetor mucomembranoso
0,840	0,003	Inibidor de expressão de TNF
0,807	0,031	Tratamento de transtornos fóbicos
0,770	0,004	Anti-úlceras
0,717	0,004	Inibidor de gastrina
		Reações adversas
0,951	0,002	Irritação na pele
0,925	0,005	Anemia
0,878	0,004	Hiperglicemia

Fonte: Elaborada pelo autor. **Legenda:** Pa – Probabilidade de estar ativo; Pi – Probabilidade de estar inativo.

Esses dados fornecem uma visão inicial do perfil de segurança e eficácia do farnesol, destacando seu potencial como agente anti-inflamatório e protetor gástrico, ao mesmo tempo que nos alerta para possíveis efeitos adversos. Esses achados reforçam a necessidade de estudos in vivo para confirmar essas previsões e determinar as doses seguras e eficazes para uso terapêutico.

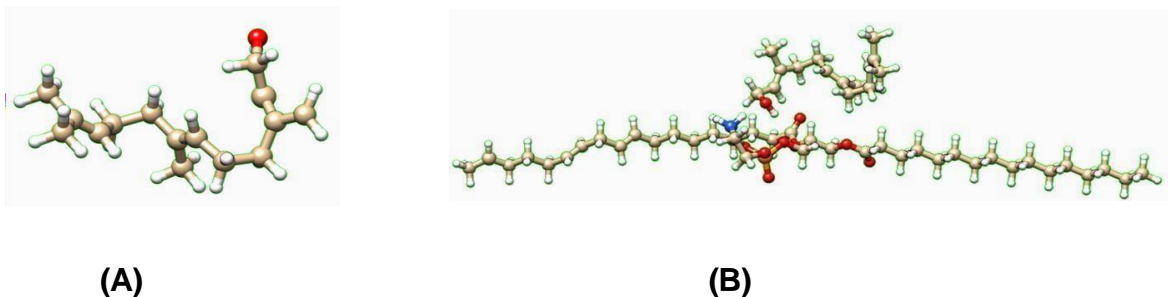
Os resultados das energias de interação do farnesol e da simulação da emulsão de farnesol com a lecitina são apresentados na Tabela 3. As estruturas 3D do farnesol e da simulação da emulsão de farnesol- lecitina são apresentadas na Figura 1.

Tabela 3. Energia de interação, em Kcal/mol, do Farnesol e complexo Farnesol- lecitina, em três diferentes programas.

Alvos		VINA	Autodock	MOLEGRO
COX-1	5WBE Farnesol	-6.9	-6.92	-117.4
COX-2	5IKR Farnesol	-5.8	-8.08	-108.8
TNF- α	2AZ5 Farnesol	-3.2	-4.38	-106.6
TGF-β	5E8S Farnesol	-3.2	-6.99	-82.5
Receptor muscarínico	5ZHP Farnesol	0.0	-7.00	-63.9
Bomba de prótons	5YLU Farnesol	0	-6.69	-94.9
Urease	6ZJA Farnesol	-5.3	-3.87	71.0
COX-1	5IKR Farnesol-lectina	-5.6	0	0
COX-2	5WBE Farnesol-lectina	-6.7	0	0
TNF-α	2AZ5 Farnesol-lectina	-3.2	0	26.2
TGF-β	5E8S Farnesol-lectina	-4.8	0	44
Receptor muscarínico	5ZHP Farnesol-lectina	0	0	0
Bomba de prótons	5YLU Farnesol-lectina	0	0	0
Urease	6ZJA Farnesol-lectina	-5.5	0	0

Fonte: Elaborada pelo autor

Figura 1. Estrutura 3D do (A) Farnesol e (B) Farnesol-Lecitina.



Nota: As cores representam seus respectivos átomos: Oxigênio (vermelho), Nitrogênio (azul), Carbono (cinza), Fósforo (amarelo) e Hidrogênio (branco). **Fonte:** Elaborada pelo autor.

Os resultados das energias de interação, obtidos com os três programas utilizados, mostraram que, entre os alvos avaliados, as enzimas COX-1 e COX-2 apresentaram as melhores interações com o farnesol, seguidas pelo receptor muscarínico M3, TGF- β , bomba de prótons gástrica (H⁺ /K⁺-ATPase), TNF- α e urease.

Devido ao grande tamanho da cadeia molecular do complexo farnesol-lecitina, não foi possível calcular as energias de interação com o programa Autodock. No entanto, essa energia foi obtida utilizando os programas VINA e MOLEGRO. No programa VINA, o alvo que apresentou a melhor interação foi a COX-2, com o código PDB 3MLD. Resultados similares foram obtidos com o programa MOLEGRO. O docking molecular considerou pelo menos três variáveis importantes: a energia de ligação, a constante de eficiência e a constante de inibição. Essas

variáveis indicaram a possível interação entre a molécula e seu alvo. Quanto mais negativa a energia de ligação e a constante de eficiência, maior o grau de interação entre a molécula e o alvo.

No caso dos alvos estudados, COX-2 apresentou maior interação com o farnesol isolado, com energias de ligação de -8,08 kcal/mol, e complexado com lecitina com energia de ligação de 6,7 kcal/mol sugerindo um efeito inibidor. Em relação à constante de inibição (K_i), valores mais baixos indicam interações mais fortes. Os resultados mostram que COX-2 apresentaram os menores valores de K_i , o que significa que formaram ligações mais fortes, incluindo ligações de hidrogênio, com o farnesol. Ahmed et al. (2020), em seu estudo, apresentou dados de docking molecular com a proteína COX-2, mostrando atividade anti-inflamatória in vivo e efeito protetor gástrico de uma substância comparado com a indometacina e como controle positivo.

Outros alvos relevantes para inflamação e úlceras gástricas, como TNF- α , o receptor muscarínico M3 e a bomba de prótons gástrica, também foram avaliados neste estudo. O farnesol mostrou bons escores de docking com o receptor muscarínico M3 e o TGF- β , sugerindo que outros mecanismos também podem estar envolvidos em seu efeito antiúlcera, o que destaca a importância de mais pesquisas nessa área (Sombrio et al., 2022).

A Tabela 4 apresenta as interações entre os alvos e o farnesol, detalhando os tipos de ligação presentes. Todos os alvos testados formaram ligações de hidrogênio e interações predominantes de Van der Waals com o ligante. A bomba de prótons gástrica (H^+ /K^+ -ATPase) foi o alvo com o maior número de ligações de hidrogênio, totalizando três ligações.

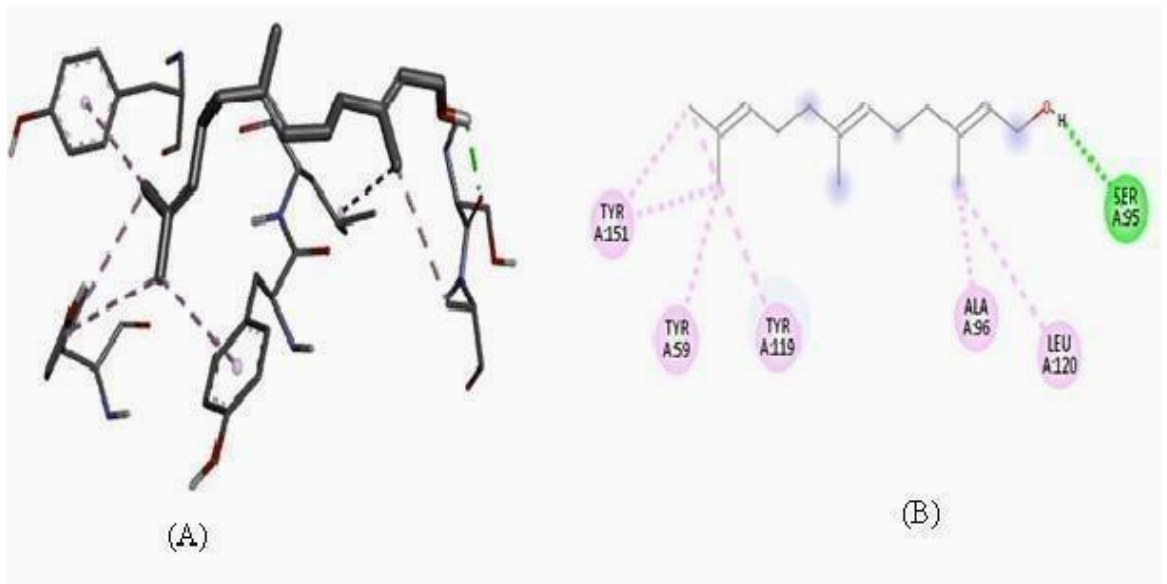
Tabela 4. Interações moleculares do farnesol com alvo de interesse.

Complexos	Ligação de hidrogênio	Van der Walls
2AZ5	SER95	TRY59, ALA96, TYR119, TYR151, LEU120
5E8S	GLU245	LEU340, TYR282, HIS283, ALA230, VAL219, LYS232, LEU278, PHE262, TYR249, ILE211
5IKR	PHE529, ASN375	VAL344, VAL228, PHE205, TYR385, PHE209, LEU534, LEU384, TRP387, TYR348, VAL349, LEU352
5YLU	LEU811	LEU809, TYR799, ALA339, ILE816, LEU796
5ZHP	ASN152, TRP199, TYR148	ILE116, TRP503, CYS532, TYR533, TYR529, TYR506
6Y3C	PRO84, ARG83	PRO86, LYS473, LEU123, HIS43
6ZJA	ASP209, ARG176	TRP224, LYS198

Fonte: Elaborada pelo autor.

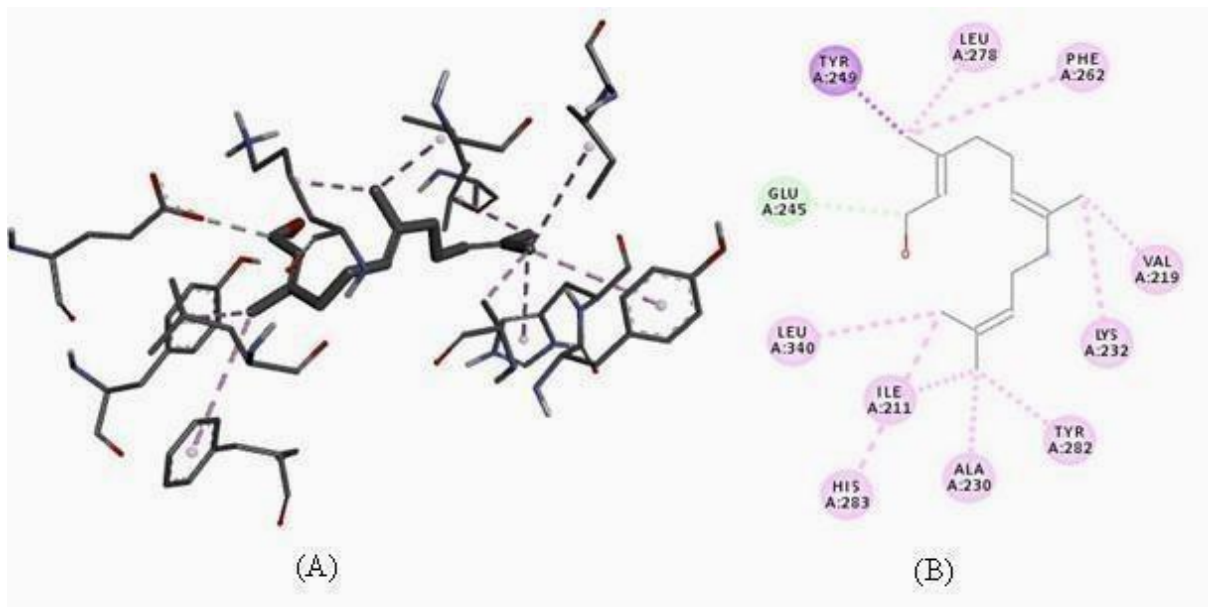
Nesse contexto, as Figuras 2 a 8 ilustram as interações existentes nos complexos.

Figura 2. Representação das interações entre o farnesol e o TNF- α (2az5), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.



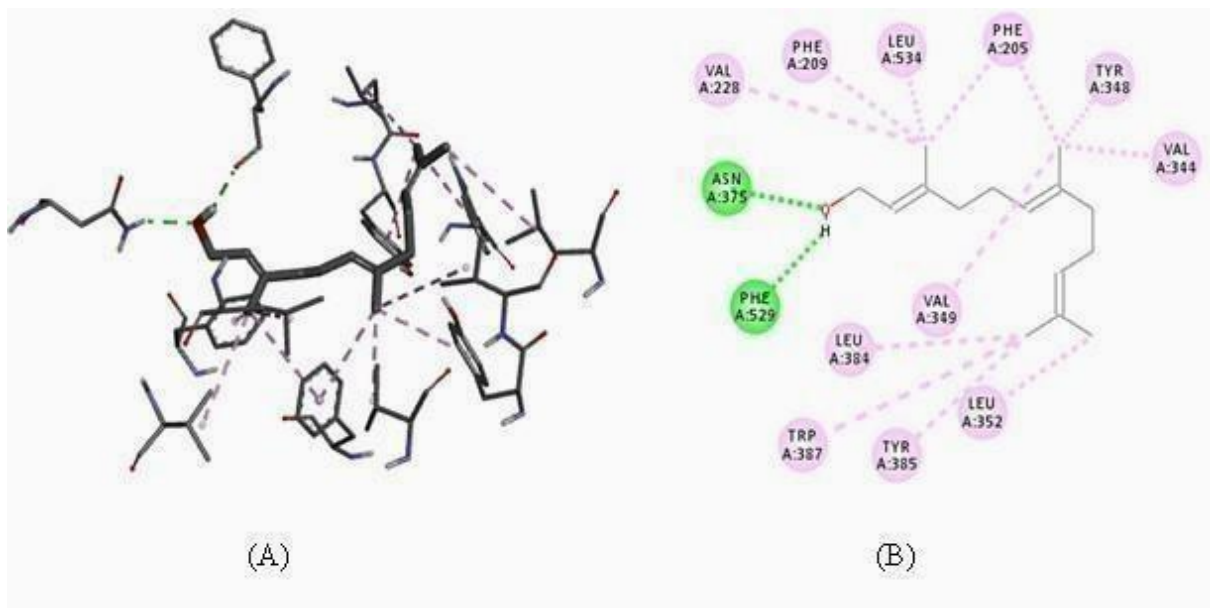
Nota: As linhas pontilhadas roxas representam interações de van der Waals e as linhas pontilhadas verdes representam ligações de hidrogênio. **Fonte:** Elaborada pelo autor.

Figura 3 - Representação das interações entre o Farnesol e o TGF- β (5e8s) sendo (A) Representação 3D e (B) Representação 2D.



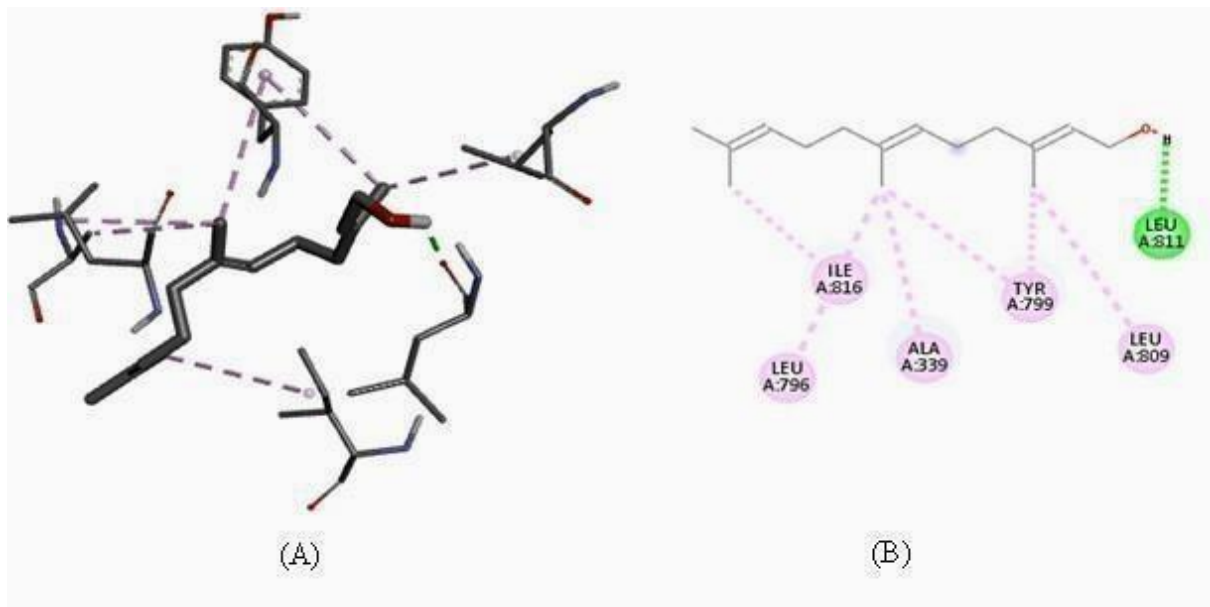
Nota: As linhas pontilhadas roxas representam interações de van der Waals e as linhas pontilhadas verdes representam ligações de hidrogênio. **Fonte:** Elaborada pelo autor.

Figura 4 - Representação das interações entre farnesol e COX-1 (5ikr), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.



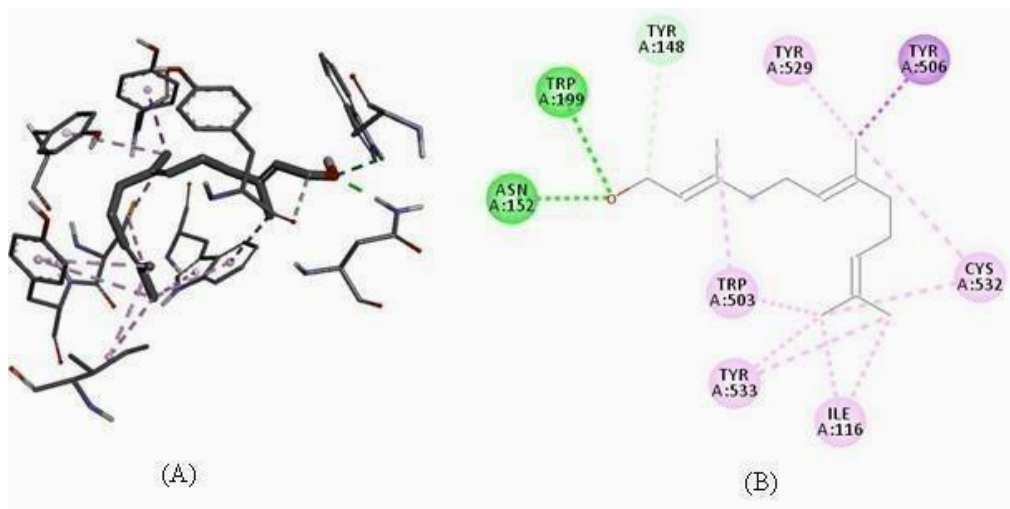
Nota: As linhas pontilhadas roxas representam interações de van der Waals e as linhas pontilhadas verdes representam ligações de hidrogênio. **Fonte:** Elaborada pelo autor.

Figura 5 - Representação das interações entre Farnesol e o Gástrico próton bombear(5ylu), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.



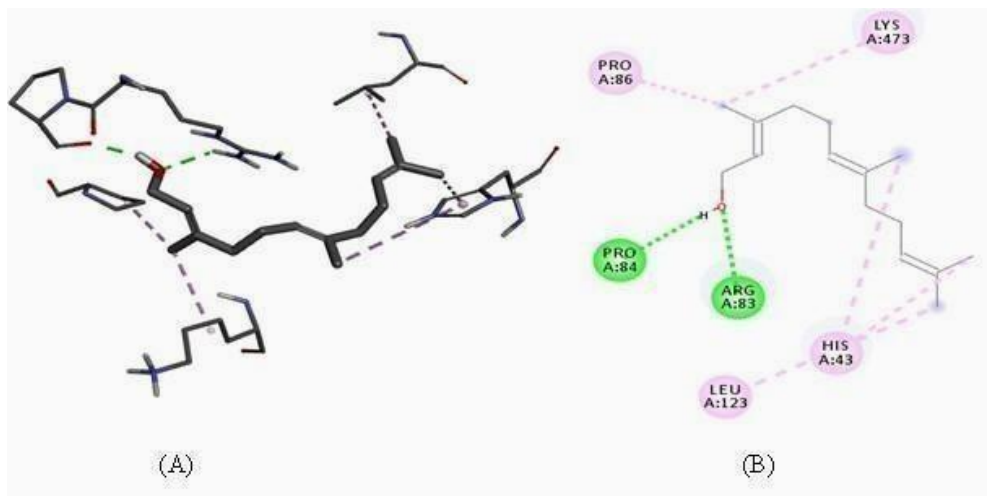
Nota: As linhas pontilhadas roxas representam interações de van der Waals e as linhas pontilhadas verdes representam ligações de hidrogênio. **Fonte:** Elaborada pelo autor.

Figura 6 - Representação das interações entre Farnesol e COX-2 (5zhp), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.



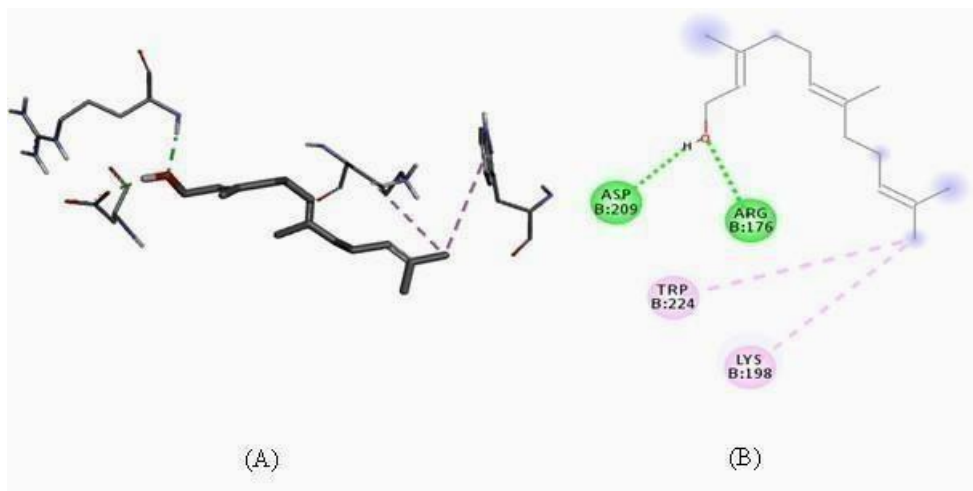
Nota: As linhas pontilhadas roxas representam interações de van der Waals e as linhas pontilhadas verdes representam ligações de hidrogênio. **Fonte:** Elaborada pelo autor.

Figura 7 - Representação das interações entre o Farnesol e o receptor muscarínico M3 (6y3c), sendo (A) Representação 3D; (B) Representação 2D.



Nota: As linhas pontilhadas roxas representam interações de van der Waals e as linhas pontilhadas verdes representam ligações de hidrogênio. **Fonte:** Elaborada pelo autor.

Figura 8 - Representação das interações entre o Farnesol e a Urease (6zja), sendo (A) Representação 3D e (B) Representação 2D.



Nota: As linhas pontilhadas roxas representam interações de van der Waals e as linhas pontilhadas verdes representam ligações de hidrogênio. **Fonte:** Elaborada pelo autor.

O farnesol também foi capaz de manter interações moleculares importantes com a bomba de prótons gástrica, de forma semelhante às interações apresentadas pelo vonoprazan, especialmente com o resíduo ALA339. Portanto, o efeito antiúlcera do farnesol pode estar relacionado à inibição da bomba de prótons.

O último alvo estudado foi a urease, uma enzima utilizada como biomarcador para a bactéria *H. pylori*. O farnesol apresentou quatro interações com a urease (ASP209, ARG176, TRP224 e LYS198). A inibição da urease de *H. pylori* é relevante para o tratamento de úlceras, pois a produção contínua de amônia pela urease aumenta o pH do ambiente gástrico, o que pode causar inflamação e aumentar o risco de desenvolvimento de úlceras, adenocarcinoma gástrico e linfoma

gástrico. Assim, a inibição da urease é uma abordagem promissora para o tratamento de infecções causadas por *H. pylori* e para a prevenção dessas condições patológicas (Shi et al., 2016).

Os resultados do estudo de docking demonstraram, portanto, que o farnesol é uma alternativa promissora para pesquisas e desenvolvimento de estudos voltados para o tratamento de úlceras gástricas. Como resultado, essa substância possui potencial para ser utilizada em pesquisas futuras, com uma possível formulação de uma emulsão para o tratamento de úlceras gástricas.

No que se refere à formulação da emulsão, o objetivo foi preparar, com o farnesol, misturas monofásicas isotrópicas, estabilizadas termodinamicamente por surfactantes, compostas por dois líquidos imiscíveis, transparentes e isotrópicos (Tártaro et al., 2020), conforme descrito no protocolo a seguir, também descrito anteriormente nos métodos.

O preparo da emulsão obteve um sistema final com 1,5 mg/g de farnesol, com o preparo inicial de uma solução de PBS em água deionizada (1 pastilha de PBS para 200 mL), colocada sob agitação magnética lenta até a completa diluição da pastilha. O processo foi prolongado, mas devidamente concluído. Posteriormente, foi realizada a preparação da fase orgânica, com as pesagens dos componentes da emulsão em balança analítica. O preparo ocorreu com a pesagem de todos os itens, tanto com farnesol quanto sem farnesol, conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5. Preparo da emulsão.

Descrição	Peso (g)	Peso (g) sem Farnesol	Peso (g) com Farnesol
Etanol	9,3 g	9,3061 ml	9,2990 ml
Lecitina	18,7 g	18,707 g	18,726 g
Óleo de Oliva	2,0 g	2,0101 ml	2,0020 ml
Farnesol	0,075 g	--	19,9933 ml

Nota: Etanol: SAL R - Solução - Lote: 12/52 - Fabricação: 14/01/2022 - Vencimento: 14/01/2026; Lecitina de soja pura: ACS - Fabricação: 09/10/2023 - Vencimento: 09/10/2029; Óleo de Oliva: Marca: Gallo Extra Virgem - Lote: L320258317 - Validade: 01/2025; Farnesol 95% - 25 g: MERCK - Fabricação: 13/09/2021 - Validade: Indeterminado. **Fonte:** Elaborada pelo autor.

As substâncias foram meticulosamente pesadas na balança analítica e, em seguida, misturadas, incluindo a lecitina e o etanol, sob agitação constante a uma temperatura de 40°C, utilizando uma agitação magnética de pelo menos 300 rpm, até que a solução se tornasse translúcida, com a presença de grumos. Após a obtenção da translucidez da solução, procedeu-se à adição do óleo de oliva, mantendo-se a agitação e a temperatura constantes, e deixando em repouso por 5 minutos. Posteriormente, o farnesol foi adicionado, também sendo deixado em repouso por 5 minutos. Em seguida, a solução de PBS foi adicionada sobre a solução previamente preparada, e o conjunto foi submetido a um processo de

sonificação por 3 minutos, utilizando potência máxima e pulso contínuo. Ao final do protocolo, foram observadas as características como pH, condutividade e potencial zeta.

Observou-se que, em ambas as formulações, o aspecto macroscópico foi semelhante: claro e leitoso. O pH das emulsões (Do Nascimento et al., 2023) foi medido com um potenciômetro calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0, obtendo-se, para a formulação com farnesol, um pH de 6,13 e, sem farnesol, um pH de 6,09. A condutividade nas formulações com e sem farnesol foi, respectivamente, 13,29 $\mu\text{S}/\text{cm}$ e 29 $\mu\text{S}/\text{cm}$, conforme demonstrado na Tabela 6.

Tabela 6. Caracterização emulsão

Propriedades	Com Farnesol	Sem Farnesol
Aspecto Macroscópico	Claro e leitoso	Claro e leitoso
pH	6,13	6,09
Condutividade	13,29 microS/cm	29, microS/cm

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.1 Potencial Zeta

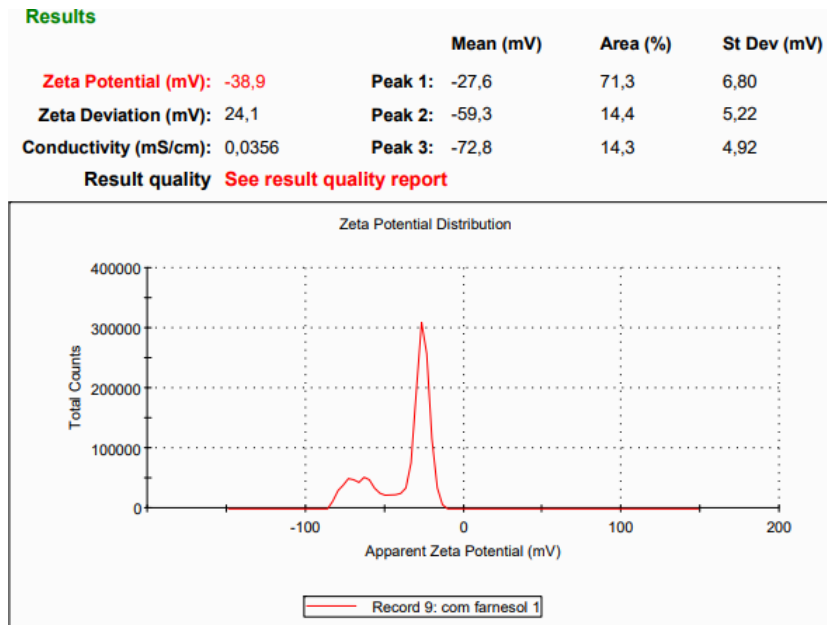
O valor médio de Potencial Zeta da emulsão contendo farnesol foi de -38,9 mV, o que sugere uma boa estabilidade coloidal. Valores absolutos elevados de Potencial Zeta (acima de 30 mV, tanto negativos quanto positivos) indicam que as partículas se repelem mutuamente, reduzindo a chance de agregação e, portanto,

promovendo uma suspensão estável. Além disso, a presença de três picos de Potencial Zeta (-27,6 mV, -59,3 mV e -72,8 mV) sugere uma leve heterogeneidade, com diferentes subpopulações de partículas possivelmente devido à variação na carga de superfície ou ao modo como o farnesol interage com elas.

A presença de uma carga elétrica significativa nas nanoformulações impede a agregação, devido às forças repulsivas entre as partículas. Entre os surfactantes disponíveis, a lecitina e o Tween 80 se destacam ao proporcionar estabilidade estérica adequada para nanoemulsões de camada única (Arshad et al., 2024).

As Figuras 9 a 10, apresentam a análise do potencial zeta das nanoemulsões com e sem farnesol, respectivamente.

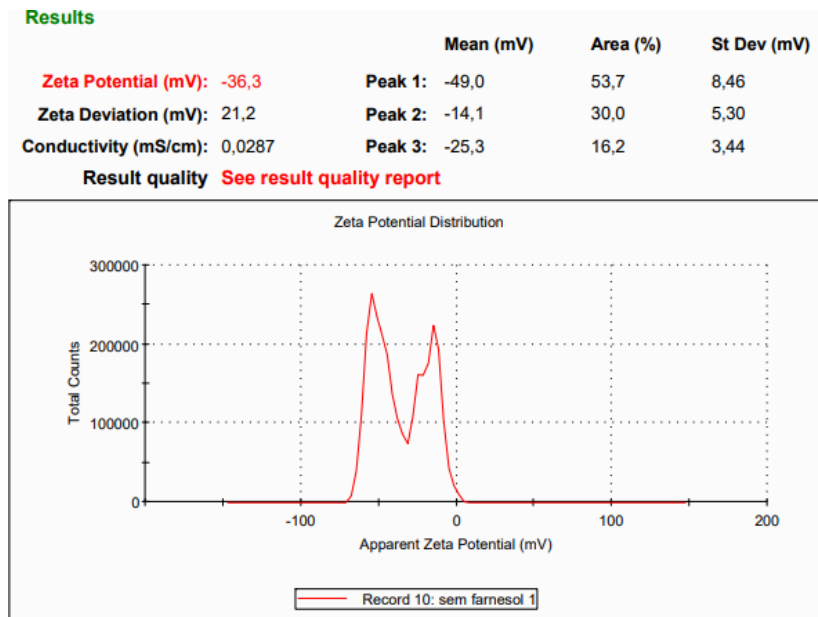
Figura 9. Potencial Zeta com farnesol.



Nota: O potencial zeta e o tamanho das partículas foram obtidos por meio do equipamento Malvern Zetasizer Nanoseries ZS90, utilizando o programa Zetasizer Software versão 7.03 (arquivo em formato DTS), do Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) do Departamento de Química, Centro de Ciências da Natureza (CCN), da Universidade Federal do Piauí. **Fonte:** Arquivo pessoal.

A condutividade medida foi de 0,0356 mS/cm, indicando uma baixa presença de íons na solução. Isso pode ser benéfico para a estabilidade da emulsão, pois uma menor condutividade reduz o risco de reações de carga entre as partículas, ajudando a manter a dispersão estável.

Figura 10. Potencial Zeta sem farnesol.



Nota: O potencial zeta e o tamanho das partículas foram obtidos por meio do equipamento Malvern Zetasizer Nanoseries ZS90, utilizando o programa Zetasizer Software versão 7.03 (arquivo em formato DTS), do Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) do Departamento de Química, Centro de Ciências da Natureza (CCN), da Universidade Federal do Piauí. **Fonte:** Arquivo pessoal.

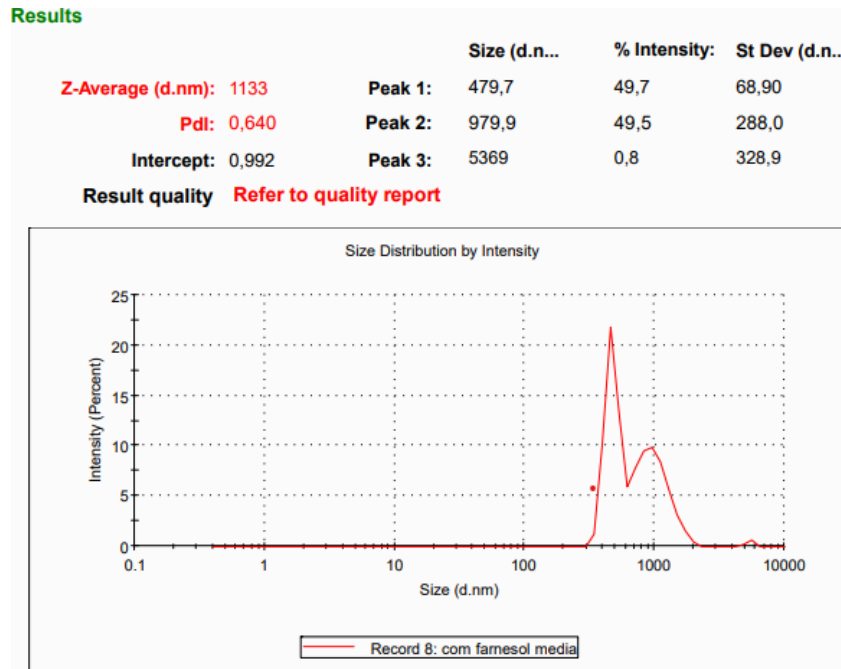
Comparando com a formulação com farnesol, notamos que a adição do farnesol reduziu a heterogeneidade da carga superficial, já que, na formulação com farnesol, o primeiro pico é mais predominante e concentrado em torno de -27,6 mV, enquanto na análise sem o farnesol os valores estão mais espalhados.

A condutividade para a formulação sem farnesol foi de 0,0287 mS/cm, ligeiramente inferior à formulação com farnesol. Esse valor sugere uma leve diferença na mobilidade iônica, possivelmente devido à ausência do farnesol, que impacta a organização e a estrutura da emulsão.

A formulação sem farnesol apresenta uma estabilidade aceitável, mas a presença de três picos distintos na distribuição de carga sugere uma leve heterogeneidade. A adição do farnesol, como vimos na Figura 9, parece uniformizar a distribuição de carga, possivelmente conferindo maior estabilidade à formulação. Esses dados indicam que o farnesol não só atua como o princípio ativo da emulsão, mas também pode contribuir para a organização estrutural e estabilidade da formulação.

As Figuras 11 e 12, apresentam a análise do tamanho das partículas da emulsão com e sem farnesol, respectivamente.

Figura 11. Tamanho das Partícula da emulsão com Farnesol (média).



Nota: O potencial zeta e o tamanho das partículas foram obtidos por meio do equipamento Malvern Zetasizer Nanoseries ZS90, utilizando o programa Zetasizer Software versão 7.03 (arquivo em formato DTS), do Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) do Departamento de Química, Centro de Ciências da Natureza (CCN), da Universidade Federal do Piauí. **Fonte:** Arquivo pessoal.

O tamanho médio das partículas da emulsão contendo farnesol, ou Z-Average, foi medido em 1133 nm, indicando que a maioria das partículas está em escala nanométrica, mas relativamente maior para uma emulsão padrão. Esse valor pode afetar a forma como o farnesol é absorvido e distribuído no organismo.

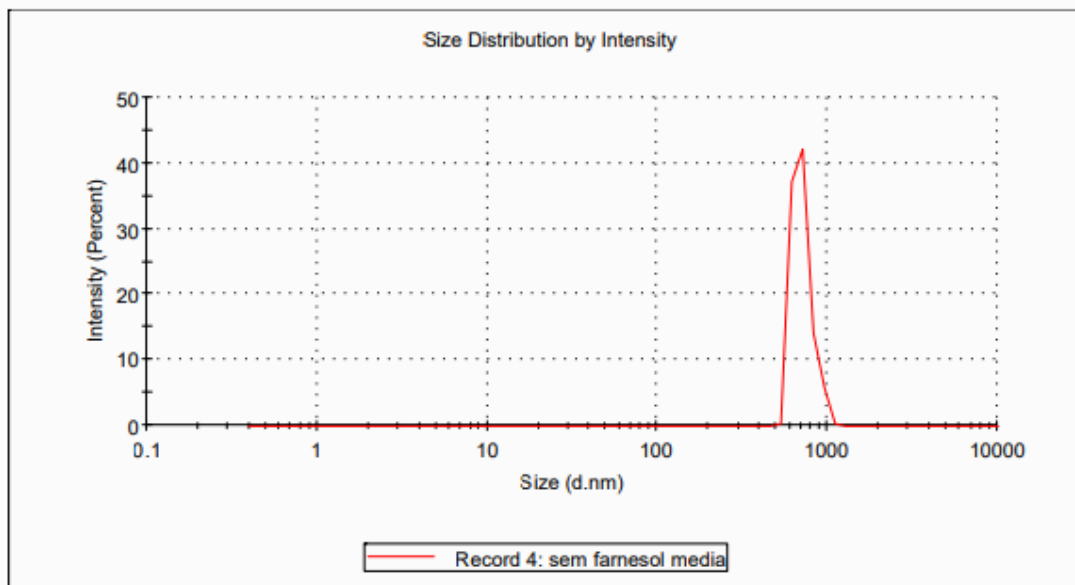
O valor do Índice de Polidispersidade (Pdl) foi de 0,640, indicando uma dispersão de tamanho relativamente ampla. Valores de Pdl abaixo de 0,5 geralmente indicam uma distribuição mais homogênea, enquanto valores acima de 0,5, como neste caso, sugerem uma heterogeneidade maior. Isso significa que as partículas possuem tamanhos variados, o que pode impactar a estabilidade da emulsão a longo prazo.

A análise do tamanho de partícula revela que a emulsão possui uma distribuição bimodal, com partículas em torno de 479,7 nm e 979,9 nm. A heterogeneidade indicada pelo alto Pdl pode ser uma consideração importante para ajustes futuros na formulação, caso se deseje aumentar a estabilidade e homogeneidade. No entanto, essa distribuição de tamanho ainda pode ser eficaz para liberação controlada, especialmente em aplicações gastroprotetoras, onde tamanhos de partículas variados podem influenciar a taxa de liberação do farnesol.

Figura 12. Tamanho das Partícula da emulsão sem farnesol (média).

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1758	Peak 1: 707,2	100,0	97,07
Pdl: 0,849	Peak 2: 0,000	0,0	0,000
Intercept: 1,04	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality	Refer to quality report		

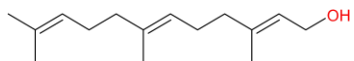


Nota: O potencial zeta e o tamanho das partículas foram obtidos por meio do equipamento Malvern Zetasizer Nanoseries ZS90, utilizando o programa Zetasizer Software versão 7.03 (arquivo em formato DTS), do Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV) do Departamento de Química, Centro de Ciências da Natureza (CCN), da Universidade Federal do Piauí. **Fonte:** Arquivo pessoal.

Essa figura (12) apresenta a distribuição de tamanho das partículas na emulsão sem a presença de farnesol. O tamanho das partículas é um parâmetro fundamental que impacta diretamente na estabilidade e no desempenho da emulsão. A heterogeneidade observada nos tamanhos de partículas e nos valores de Potencial Zeta indica que a amostra não é homogênea, contendo múltiplas subpopulações de partículas.

Essa variação pode ser atribuída a fatores como interações específicas entre o farnesol e as partículas, agregação parcial ou variação nas características de superfície. O alto valor de PDI reflete essa variabilidade e sugere que, embora a suspensão seja estável em termos de Potencial Zeta, a presença de partículas maiores (agregados) pode impactar certas aplicações que exigem tamanhos de partículas mais uniformes, sendo necessário modificação a longo prazo.

A análise de tamanho revela que a amostra contém partículas de tamanhos variados, caracterizada por um Z-Average de 1133 nm e um alto índice de PDI de 0,640. Este valor de PDI indica uma distribuição de tamanhos ampla, o que significa que a amostra é bastante polidispersa, com várias subpopulações de partículas de diferentes tamanhos. Isso é confirmado pelos três picos de tamanho: O primeiro pico, em 479,7 nm, representa 49,7% da intensidade, indicando que metade das partículas tem esse tamanho aproximado. O segundo pico, em 979,9 nm, com 49,5% de intensidade, representa uma segunda subpopulação significativa de partículas maiores. O terceiro pico, em 5369 nm, com apenas 0,8% de intensidade, sugere uma pequena fração de partículas muito grandes, provavelmente agregados ou aglomerados.



4 CAPÍTULO 3: Avaliação da atividade gastroprotetora em modelos in vivo

Resultados incluídos em artigo submetido na Revista Pharmaceuticals Qualis
/ Capes A1 para Biotecnologia

INTRODUÇÃO

A úlcera gástrica é uma doença caracterizada por uma abertura na mucosa do trato digestivo, de etiologia multifatorial, influenciada por um desequilíbrio entre a proteção da mucosa, fatores da ingestão de alimentos, secreção de bicarbonato, óxido nítrico (NO), fluxo sanguíneo, sulfidrilas, prostaglandinas e fatores agressivos, como secreção de ácido, pepsina e radicais livres, favorecendo uma expansão do processo inflamatório (Viana *et al.*, 2016).

A etiologia dessas lesões está associada com o estresse, fumo, álcool, infecção por *Helicobacter pylori* e ingestão de anti-inflamatórios não-esteroidais (Pinheiro *et al.*, 2015). A qualidade de vida dos doentes é bastante afetada, implicando em elevados custos econômicos, diretos ou indiretos (Martins *et al.*, 2005).

Em razão disso, o tratamento dessa doença tem por objetivo restabelecer o equilíbrio da mucosa gastroduodenal rompida. Inicialmente, os fármacos neutralizavam o conteúdo gástrico através da ação de antiácidos. Posteriormente novos fármacos foram introduzidos no mercado, tais como a cimetidina e a ranitidina (antagonista H₂ da Histamina), e depois foram desenvolvidos fármacos citoprotetores, tal como o misoprostol, além dos fármacos gastroprotetores, cuja

substância padrão é o omeprazol (Olbe *et al.*, 2003).

Apesar da grande variedade desses fármacos a doença apresenta uma elevada tendência à recidiva, já que muitos medicamentos utilizados de modo recorrente não são suficientemente efetivos e apresentam também muitos efeitos adversos, além de altos custos para o paciente (Martins *et al.*, 2005).

Por essa razão, é importante destacar que as plantas e os produtos do seu metabolismo secundário foram e continuam sendo de grande relevância na área farmacêutica, dentre os quais cita-se os terpenos, grupo mais abundante e estruturalmente diversificado de metabólitos secundários. Esses são representados principalmente pelos monoterpenos e sesquiterpenos, que possuem um amplo espectro de propriedades farmacológicas, dentre as quais destaca-se a atividade gastroprotetora, cicatrizante, antinociceptiva, anti-inflamatória e antioxidante (Silva *et al.*, 2016).

Diante desse contexto, uma molécula de interesse é o farnesol, um sesquiterpeno de propriedades analgésicas e anti-inflamatórias (Oliveira Júnior *et al.*, 2013). Sua estrutura química natural é conhecida por apresentar múltiplas funções, tais como a inibição de canais Ca^{2+} , um importante alvo para drogas usadas na dor crônica (Clark *et al.*, 2016).

Apesar dos grandes benefícios existe uma limitação significativa no uso desta droga – sua baixa hidrossolubilidade – o que impulsiona pesquisas em prol do melhoramento dessa solubilidade, taxas de dissolução e biodisponibilidade (Silva *et al.*, 2017).

Em face dessa necessidade foi desenvolvida uma possível solução biotecnológica – uma emulsão – a qual possibilitou o aumento da solubilização e das taxas de dissolução de fármacos, a proteção de moléculas instáveis contra a degradação e a ampliação da superfície de contato, facilitando, assim, o transporte e a absorção de princípios ativos (Mehta et al., 2011). Sendo assim, faz-se necessário realizar uma avaliação da atividade gastroprotetora da solução biotecnológica de emulsão em modelos experimentais in vivo.

Considerando o exposto, este estudo se propôs a avaliar essa atividade gastroprotetora através da administração oral da emulsão contendo farnesol em um modelo experimental de indução de lesão gástrica.

2. METODOLOGIA

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Farmacologia do Trato Gastrointestinal pertencente ao Núcleo de Pesquisas em Plantas Mediciniais (NPPM) na Universidade Federal do Piauí, em concordância com o parecer aprovado pelo CEUA - UFPI nº 732/2022 (Anexo B).

O modelo experimental realizado para avaliar a atividade gastroprotetora do sesquiterpeno farnesol foi o de úlcera gástrica induzida por etanol absoluto, conforme preconizado por Morimoto et al. (1991). Para isso, foram usados os camundongos Swiss, machos e fêmeas (25 – 30g)-(n= 6), submetidos a um jejum

de 24 horas. Os animais, foram pré-tratados por via oral (v.o.) com solução de salina 0,9% (10 mL/kg - controle negativo), carbenoxolona (100 mg/kg - controle positivo) e emulsão contendo farnesol (25, 50 e, 100 mg/kg).

Após jejum de 60 minutos foi realizada a indução da lesão ulcerativa por meio da administração do agente lesivo (etanol absoluto – 0,2 ml/animal – v.o.). Depois de 30 minutos de administração de etanol os animais foram eutanasiados pelo método de deslocamento cervical.

Os estômagos foram retirados e abertos ao longo da grande curvatura para a determinação da área de lesão ulcerativa (ALU). A área das lesões gástricas foi mensurada com o uso do software Image J - NIH® e calculada conforme descrito por Bhargava et al. (1973).

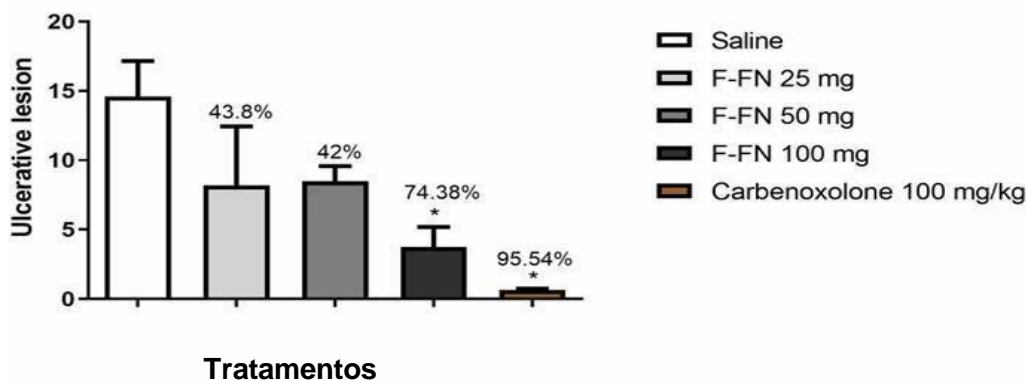
As análises estatísticas utilizadas foram obtidas através do teste t de Student para amostras não-pareadas e para análise de diferença entre todas as médias e ANOVA (one-way) seguida de Newman Keuls(NK) para análise de variância entre os grupos estudados. Os valores de ($p < 0,05$) foram considerados significativos. A análise estatística foi realizada através do Graph-Pad Prims© 6.0.

3.RESULTADOS

Após a realização dos experimentos in vivo, foi conduzida a análise estatística utilizando o software GraphPad Prism© 6.0. Os resultados estão representados no Gráfico 1, que ilustra os efeitos da administração oral de carbenoxolona em úlceras gástricas induzidas por etanol em camundongos. As áreas de lesão foram quantificadas nas doses de 25mg, 50mg, 100mg de farnesol contendo a emulsão, conforme demonstrado no gráfico apresentado abaixo.

O gráfico 1 apresenta os resultados demonstrando a redução da lesão gástrica.

Gráfico 1 - Efeitos da administração oral da carbenoxolona em úlceras gástricas induzidas pelo etanol em camundongos.



Fonte: Os resultados estão expressos como média \pm d.p. ANOVA seguido do teste deDunnett e Tukey. ***p < 0,001 comparado ao grupo controle negativo (Salina 0,9%) (n=6).

Pelo gráfico constatou-se que a porcentagem de redução da lesão gástrica em comparação ao grupo tratado com solução salina foi observada nas seguintes

doses: na dose de 25 mg/kg: houve uma redução de 43,8% nas lesões gástricas quando comparada ao grupo controle (salina); para a dose de 50 mg: observou-se que a redução nas lesões foi de 42% em relação ao grupo controle; com a dose de 100 mg: a redução das lesões gástricas alcançou 74,38% em comparação ao grupo tratado com salina.

Estudos realizados por Pessoa (2023) investigou o efeito da administração oral de farnesol livre em úlceras gástricas induzidas por etanol em ratos. Este estudo forneceu uma visão complementar aos experimentos anteriores realizados com emulsão de farnesol, permitindo a comparação entre o farnesol encapsulado e sua forma livre.

Os resultados de Pessoa (2023) apontaram que a dose de 25 mg/Kg reduziram a lesão em 73% enquanto que a dose de 50 mg/Kg reduziu em 92% e a dose de 100 mg/Kg reduziu em 97%. Esses resultados demonstrou que o farnesol livre, bem como o farnesol contido na emulsão, sugerem efeito gastroprotetor. A Figura 13 mostra aspectos macroscópicos da mucosa gástrica de camundongos pré-tratados (v.o.), o que corrobora com o efeito de redução da lesão gástrica por via oral.

Figura 13: Aspectos macroscópicos da mucosa gástrica de camundongos pré-tratados via oral em modelo de úlceras gástricas induzidas por etanol.



Fonte: Elaborada pelo autor

Os resultados dos aspectos macroscópicos da mucosa gástrica de camundongos pré-tratados por via oral no modelo de úlceras gástricas induzidas por etanol comparado com os resultados dos experimentos, observou-se que o farnesol encapsulado na emulsão proporciona uma proteção eficaz contra as lesões gástricas com o farnesol livre. A encapsulação parece conferir uma vantagem em termos de biodisponibilidade e estabilidade, o que permite um efeito protetor robusto sem a necessidade de altas doses. A encapsulação na emulsão pode facilitar a absorção do farnesol e prolongar seu tempo de ação na mucosa gástrica, o que contribui para seu efeito protetor mesmo

em doses menores. Diante disso a emulsão sugere vantagens em termos de eficácia e biodisponibilidade, o que possibilita que essa formulação pode ser uma estratégia promissora para a administração de farnesol em terapias gastroprotetoras.

Os parâmetros farmacocinéticos, a partir do estudo in silico do farnesol, sugerem uma absorção favorável pelo trato gastrointestinal oral, com distribuição 43,8% 42% 74,3 satisfatória pelo corpo e uma permeação da barreira hematoencefálica, o que pode possibilitar o uso da substância em outras áreas além do trato gastro intestinal.

REFERÊNCIAS

ABDELGAWAD, M. A.; BAKR, R. B.; EL-GENDY, A. O.; KAMEL, G. M.; AZOUZ, A. A.; BUKHARI, S. N. A. Discovery of a COX-2 selective inhibitor hit with antiinflammatory activity and gastric ulcer protective effect. *Future medicinal chemistry*, v. 9, n. 16, p. 1899-1912, 2017.

AMIRI-RIGI, A.; ABBASI, S. Extraction of lycopene using a lecithin-based olive oil microemulsion. *Food chemistry*, v. 272, p. 568-573, 2019.

ARSHAD, A.; HABIB, M. A.; KHAN, R.; et al. Zeta potential changing selfnanoemulsifying drug delivery systems: A newfangled approach for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. *International journal of pharmaceutics*, p. 123998, 2024.

BARTIKOVA, H.; HANUS, R.; MACHOVA, L.; CERMAKOVA, Z. Antioxidant, prooxidant, and other biological activities of sesquiterpenes. *Current topics in medicinal chemistry*, v. 14, n. 22, p. 2478-2494, 2014.

BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; et al. The protein data bank. *Nucleic acids research*, v. 28, n. 1, p. 235-242, 2000.

CLARK, G.T.; PADILLA, M.; DIONNE, R. Medication treatment efficacy and chronic orofacial pain. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.*, v. 28, p. 409-421, 2016.

COSTA, A. F.; SILVA, L. C.; AMARAL, A. C. Farnesol: An approach on biofilms and nanotechnology. *Medical mycology*, v. 59, n. 10, p. 958-969, 2021.

DO NASCIMENTO, J. R.; LIMA, S. A.; LEMOS, T. C.; MONTEIRO, C. C.; DE FARIAS, G. R.; SOUZA, J. O. Innovative microemulsion loaded with unusual dimeric flavonoids from *Fridericia platyphylla* (Cham.) LG Lohmann roots. *AAPS PharmSciTech*, v. 24, n. 8, p. 212, 2023.

KHAN, R.; SULTANA, S. Farnesol attenuates 1,2-dimethylhydrazine induced oxidative stress, inflammation, and apoptotic responses in the colon of wistar rats. *Chemico-biological interactions*, v. 192, n. 3, p. 193-200, 2011.

LINS, M. S. M.; VIEIRA, M. A. P.; BRAZ, J. P. M. R.; DE ARAÚJO, G. R. P. T.; GOMES, C. A.; PORTO, J. A. P.; BRAZ, R. A. C. Câncer gástrico: uma revisão de literatura. Brazilian journal of implantology and health sciences, v. 6, n. 1, p. 2224-2233, 2024.

LISHA, J.; SARAVANANA, J.; SANTILNA, K. S.; PRAVEEN, T. K.; RAJKUMAR, P.; WADHWANI, A. D.; PINDIPROLU, S.K. Neuroprotective activity of farnesol against bilateral common carotid artery occlusion induced cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. Latin American journal of pharmacy, v. 38, n. 3, p. 572-578, 2019.

MARTINS, A. P. et al. Regimes terapêuticos para a úlcera péptica e erradicação de *Helicobacter pylori* nos utentes da Rede Médicos-Sentinelas. Rev. Port. Clin. Geral., v. 21, p. 431-444, 2005.

MEHTA, S. K.; KAUR, G. Microemulsions: Thermodynamic and Dynamic Properties. In: TADASHI, M. (Ed.). Thermodynamics. Croatia: In Tech., 2011.

MITRA, S.; GAUR, U.; GHOSH, P.C.; MAITRA, N.A. Tumor targeted delivery of encapsulated dextranoxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. J. Control. Rel., v.74, p.317-323, 2001.

MORRIS, G. M.; HUEY, R.; OLSON, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. Journal of computational chemistry, v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009.

OLBE, L.; CARLSSON, E.; LINDBERG, P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. Nat. Rev. Drug. Discov., v. 2, n. 2, p. 132-139, 2003.

OLIVEIRA, A. G. et al. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistemas de liberação de fármacos. Quim. Nova, v. 27, n. 1, p. 131-138, 2004.

OLIVEIRA JUNIOR, W. M. et al. Farnesol: antinociceptive effect and histopathological analysis of the striatum and hippocampus of mice. Fundam. Clin. Pharmacol., v. 27, p. 419-426, 2013.

PAPADIMITRIOU, V.; SOTIROUDIS, T. G.; XENAKIS, A. Olive oil microemulsions: enzymatic activities and structural characteristics. *Langmuir*, v. 23, n. 4, p. 2071-2077, 2007.

PARENTE, L. B.; SANTOS, A. C.; SILVA, M. R.; LIMA, V. S. Análise e óbitos por decorrência de úlceras gástricas nos últimos dez anos (2014-2023) no Brasil. *Revista contemporânea*, v. 4, n. 8, p. e5397-e5397, 2024.

PESSÔA, Michelle Liz de Souza et al. Avaliação da atividade gastroprotetora do farnesol em modelos animais. 2023. Repositório Institucional da UFPB / BDTD – UFPB / Campus I - João Pessoa / Centro de Ciências da Saúde (CCS) - Programa de Pós -Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos.
<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/29897>.

PETTERSEN, E. F.; GODDARD, T. D.; HUANG, C. C.; et al. UCSF Chimera—A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of computational chemistry*, v. 25, n. 13, p. 1605-1612, 2004.

PINHEIRO, M. A. et al. Gastroprotective effect of alpha-pinene and its correlation with antiulcerogenic activity of essential oils obtained from Hyptis species. *Pharmacogn Mag*, v. 11, p. 123-130, 2015.

SAKR, A.; KOTHAYER, H.; IBRAHIM, S. M.; BARAKA, M. M.; REZQ, S. 1,4-Dihydroquinazolin-3(2h)-yl benzamide derivates as anti-inflammatory and analgesic agents with an improved gastric profile: design, synthesis, cox-1/2 inhibitory activity and molecular docking study. *Bioorganic chemistry*, v. 84, p. 76-86, 2019.

SCALLY, B.; EMBERSON, J. R.; SPATA, E.; et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet gastroenterology & hepatology*, v. 3, n. 4, p. 231-241, 2018.

SHADY, N. H.; ROSLAN, R.; FONG, A. L.; et al. Antiulcer potential of Psidium guajava seed extract supported by metabolic profiling and molecular docking. *Antioxidants*, v. 11, n. 7, p. 1230, 2022.

SHAHNOURI, M.; ABOUHOSSEINI TABARI, M.; ARAGHI, A. Neuropharmacological Properties of farnesol in murine model. Iranian journal of veterinary research, v. 17, n. 4, p. 259-264, 2016.

SHI, W.-K.; LIANG, H.; FENG, Y.-X.; et al. 3-Arylpropionylhydroxamic acid derivatives as Helicobacter pylori urease inhibitors: synthesis, molecular docking and biological evaluation. Bioorganic & medicinal chemistry, v. 24, n. 19, p. 4519-4527, 2016.

SHUKLA, T.; BANERJEE, D.; SRIVASTAVA, S.; et al. Development of ketorolac tromethamine loaded microemulsion for topical delivery using D-optimal experimental approach: characterization and evaluation of analgesic and anti-inflammatory efficacy. Journal of drug delivery science and technology, v. 64, p. 102632, 2021.

SILVA, F.V. et al. Betacyclodextrin Enhanced gastroprotective effect of (-)-linalool, a monoterpene present in rosewood essential oil, in gastric lesion models. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, v. 389, p. 1245-1251, 2016.

SILVA, J. C. et al. Docking, characterization and investigation of β -cyclodextrin complexed with farnesol, an acyclic sesquiterpene alcohol, produces orofacial antinoceptive profile in experimental protocols. Process Biochemistry, v. 62, p. 193-204, 2017.

SOLIS, F. J.; WETS, R. J.-B. Minimization by random search techniques. Mathematics of operations research, v. 6, n. 1, p. 19-30, 1981.

TARTARO, G.; MATEOS, H.; SCHIRONE, D.; ANGELICO, R.; PALAZZO, G. Microemulsion microstructure(s): a tutorial review. Nanomaterials, v. 10, n. 9, p. 1657, 2020.

VIANA, A. F. S. C. et al. Gastroprotective effect of (-)-myrtenol against ethanol-induced acute gastric lesions: possible mechanisms. Journal of Pharmacy and Pharmacology, V. 68, p. 1085-1092, 2016.

WADHWANI, A. D.; PINDIPROLU, S. K. Neuroprotective activity of farnesol against

bilateral common carotid artery occlusion induced cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Latin American journal of pharmacy*, v. 38, n. 3, p. 572-578, 2019.

WALLACE, A. C.; LASKOWSKI, R. A.; THORNTON, J. M. Derivation of 3D coordinate templates for searching structural databases: application to Ser-His-Asp catalytic triads in the serine proteinases and lipases. *Protein science*, v. 5, n. 6, p. 1001-1013, 1996.

WARGAFTIG, T.N. Desenvolvimento de microemulsões lipídicas estabilizadas com fosfatidilcolina de soja para veiculação de vacina de DNA contra tuberculose. 90p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2001.

WELTERMANN, T.; SCHULZ, C.; MACKE, L. Effect of frequently prescribed drugs on gastric cancer risk. *Best practice & research clinical gastroenterology*, v. 50, p. 101741, 2021.

SILVA, F. V. et al. Beta-cyclodextrin enhanced gastroprotective effect of (-)-linalool, a monoterpene present in rosewood essential oil, in gastric lesion models. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, v. 389, p. 1245-1251, 2016.

SILVA, J. C. et al. Docking, characterization and investigation of β -cyclodextrin complexed with farnesol, an acyclic sesquiterpene alcohol, produces orofacial antinociceptive profile in experimental protocols. *Process Biochemistry*, v. 62, p. 193–204, 2017.

VIANA, A. F. S. C. et al. Gastroprotective effect of (-)-myrtenol against ethanol-induced acute gastric lesions: possible mechanisms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, V. 68, p. 1085-1092, 2016.

WARGAFTIG, T.N. Desenvolvimento de microemulsões lipídicas estabilizadas com fosfatidilcolina de soja para veiculação de vacina de DNA contra tuberculose. 90p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2001.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desta pesquisa, concluiu-se que as evidências e patentes disponíveis permitem inferir que o farnesol possui potencial anti-inflamatório relacionado a diversas doenças, como aquelas que acometem a derme, o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular, podendo ser utilizado como princípio ativo ou em combinação com outros produtos farmacêuticos, dando origem a novas formulações. Os parâmetros farmacocinéticos do farnesol mostraram uma absorção favorável através do trato gastrointestinal e da pele, com distribuição eficaz por todo o corpo e uma notável capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica.

Em termos de farmacodinâmica, o farnesol apresentou potencial anti-inflamatório dirigido ao sistema digestivo, além de uma influência significativa no sistema nervoso central. Essas características sugerem uma possível aplicação terapêutica do farnesol no tratamento da úlcera gástrica, apoiada por evidências científicas relevantes na esfera da inflamação e condições ulcerativas gástricas.

A análise de *docking* molecular mostrou uma interação favorável do farnesol com as enzimas COX-1 e COX-2, sugerindo sua capacidade de atuar como inibidor dessas enzimas. Além disso, o farnesol apresentou boas pontuações na ancoragem com o receptor muscarínico M3 e o fator de crescimento TGF- β , indicando que outros mecanismos podem estar envolvidos nos efeitos antiúlcera da molécula. Assim, o estudo abriu caminho para o avanço de pesquisas nessa área.

Também é importante destacar que o farnesol demonstrou efeito antiúlcera ao inibir a bomba de prótons gástrica. Ademais, foram observadas quatro interações

moleculares entre o farnesol e a urease, sugerindo uma abordagem promissora para o tratamento de infecções causadas pela bactéria *Helicobacter pylori* e para a prevenção das respectivas condições patológicas.

Nesse contexto, a formulação de uma emulsão contendo farnesol surgiu como uma alternativa promissora para o desenvolvimento e aprimoramento de estratégias de tratamento para úlceras gástricas. A emulsão apresentou características macroscópicas, pH, condutividade e potencial zeta compatíveis para a emulsão. Além disso, a presença de água na emulsão cria um sistema homogêneo e opticamente transparente, promovendo um aumento significativo na absorção, o que potencializa a eficácia da formulação como um possível fármaco.

A emulsão pode representar uma alternativa promissora como um produto tecnológico biologicamente ativo, com capacidade de exercer atividade gastroprotetora. Essa inovação contribui significativamente para o desenvolvimento de produtos altamente relevantes na área farmacêutica, ao oferecer alternativas terapêuticas modernas, com maior eficácia farmacológica, baixo custo e efeitos colaterais reduzidos. Portanto, trata-se de uma substância com notável potencial tecnológico.

5 PERSPECTIVAS

A emulsão sugeriu melhorar a solubilidade e biodisponibilidade de compostos lipofílicos como o farnesol, portanto, ela pode ser considerada uma estratégia promissora para o tratamento da úlcera gástrica.

A avaliação in vivo buscou compreender com maior profundidade o comportamento farmacocinético e farmacodinâmico além da capacidade de sugerir a cicatrização da mucosa gástrica o que pode ser uma alternativa clínica viável para o tratamento da úlcera gástrica.

Como sugestão da banca de qualificação foi protocolada junto ao **INPI/NINTEC-UFPI** pedido de patente que se encontra no Anexo E além da realização da avaliação da ancoragem molecular, energia de interação, do Farnesol e complexo Farnesol-lecitina para os alvos que desempenham papel fundamental na regulação do ambiente gástrico como: somatostatina, histamina e gastrina em três diferentes programas conforme mostra a Tabela 1, observou-se que a interação do complexo com os alvos em diferentes combinações, com o farnesol e farnesol-lecitina foram relevantes entre os programas, destacando as diferenças metodológicas de cada ferramenta utilizada.

Esses resultados indicam um potencial do farnesol em modular diretamente as vias associadas ao controle da secreção ácida e inflamação, abrindo perspectivas para novos estudos sobre sua aplicação no manejo da

úlcera gástrica.

Tabela 1 – Energia de interação, em Kcal/mol, do Farnesol e complexo Farnesol-licetina, em três diferentes programas

Alvos		Vina	Autodock	Molegro
Somatostatina	7xna Farnesol	- 3,1	- 4,25	- 39
Histamina	3rze Farnesol	- 4,0	- 5,05	- 99,8
Gastrina	5wrj Farnesol	- 5,1	- 5,99	- 103,7
Somatostatina	7xna Farnesol - licetina	0	7,90	39
Histamina	3rze Farnesol - licetina	0	6,81	25
Gastrina	5wrj Farnesol - licetina	0	5,77	46

Fonte: Elaborada pelo autor

REFERÊNCIAS

ABDELGAWAD, M. A.; BAKR, R. B.; EL-GENDY, A. O.; et al. Discovery of a COX-2 selective inhibitor hit with anti-inflammatory activity and gastric ulcer protective effect. **Future Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 16, p. 1899-1912, 2017.

ABUO-RAHMA, G. E. A. A. et al. Novel 1-[4-(Aminosulfonyl) phenyl]-1H-1, 2, 4-triazole derivatives with remarkable selective COX-2 inhibition: Design, synthesis, molecular docking, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 83, p. 398-408, 2014.

AMIRI-RIGI, A.; ABBASI, S. Extraction of lycopene using a lecithin-based olive oil microemulsion. **Food Chemistry**, v. 272, p. 568-573, 2019.

BARTIKOVA, H.; HANUS, R.; MACHOVA, L.; CERMAKOVA, Z. Antioxidant, pro-oxidant, and other biological activities of sesquiterpenes. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 22, p. 2478-2494, 2014.

BRASIL. MS/SVS/CGIAE. Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM. 2021. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em 10 dez. 2023.

CLARK, G. T.; PADILLA, M.; DIONNE, R. Medication treatment efficacy and chronic orofacial pain. **Oral Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 28, p. 409-421, 2016.

COSTA, A. F.; SILVA, L. C.; AMARAL, A. C. Farnesol: An approach on biofilms and nanotechnology. **Medical Mycology**, v. 59, n. 10, p. 958-969, 2021.

DE OEIRAS RAMOS, Hanna et al. Schinus terebinthifolius Raddi: uma revisão bibliográfica associada a um estudo in silico. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 12, p. e421111234262-e421111234262, 2022.

DO NASCIMENTO, J. R.; LIMA, S. A.; LEMOS, T. C.; et al. Innovative microemulsion loaded with unusual dimeric flavonoids from *Fridericia platyphylla* (Cham.) L.G. Lohmann roots. **AAPS PharmSciTech**, v. 24, n. 8, p. 212, 2023.

GABA, M. et al. Design, synthesis and pharmacological evaluation of gastro-protective anti-inflammatory analgesic agents based on dual oxidative stress/cyclooxygenase inhibition. **Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 3, p. 268-290, 2020.

JUNG, Y. Y. et al. Potential anti-inflammatory and anti-cancer properties of farnesol. **Molecules**, v. 23, n. 11, p. 2827, 2018.

KHAN, R.; SULTANA, S. Farnesol attenuates 1,2-dimethylhydrazine induced oxidative stress, inflammation and apoptotic responses in the colon of Wistar rats. **Chemico-Biological Interactions**, v. 192, n. 3, p. 193-200, 2011.

KUMAR, V. A.; RAMKUMAR, M.; KANTHLAL, S. K. The benefit of passion fruit as an anti-ulcerogenic diet: scientific evidence by in vitro and in silico H⁺/K⁺ ATPase inhibitory activity assessment. **Current Computer-Aided Drug Design**, v. 16, n. 5, p. 555-563, 2020.

LIMA, Isadora Paz et al. Estudo in silico das atividades farmacológicas, toxicológicas dos compostos secundários do *Zingiber officinale* Roscoe e análise de suas possíveis interações com alvos do processo inflamatório. **Health and Biosciences**, v. 5, n. 2, p. 5-30, 2024.

MEHTA, S. K.; KAUR, G. Microemulsions: thermodynamic and dynamic properties. In: TADASHI, M. (Ed.). **Thermodynamics**. Croatia: InTech, 2011.

OLBE, L.; CARLSSON, E.; LINDBERG, P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 2, p. 132-139, 2003.

OLIVEIRA, A. F. D.; CARVALHO, J. R. D.; COSTA, M. D. F. D. S.; et al. Estimating prevalence and mortality due to peptic ulcer complications, Brazil, 2008: a methodological proposal. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 145-154, 2015.

OLIVEIRA JUNIOR, W. M. et al. Farnesol: antinociceptive effect and histopathological analysis of the striatum and hippocampus of mice. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 27, p. 419-426, 2013.

PINHEIRO, M. A. et al. Gastroprotective effect of alpha-pinene and its correlation with antiulcerogenic activity of essential oils obtained from *Hyptis* species. **Pharmacognosy Magazine**, v. 11, p. 123-130, 2015.

RAGHAV, P. K.; KUMAR, R.; KUMAR, V.; RAGHAVA, G. P. S. Docking-based approach for identification of mutations that disrupt binding between Bcl-2 and Bax proteins: inducing apoptosis in cancer cells. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, v. 7, n. 11, e910, 2019.

RODRIGUES, Aldenora Maria Ximenes. **Estudos não clínicos da Riparina B em modelos *in silico*, *in vitro* e *in vivo* com foco no tratamento da Doença de Alzheimer. 2020.** Tese (Doutorado em Biotecnologia) — Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Teresina, Piauí, 2020.

SAKR, A.; KOTHAYER, H.; IBRAHIM, S. M.; et al. 1,4-Dihydroquinazolin-3(2h)-yl benzamide derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents with an improved gastric profile: design, synthesis, COX-1/2 inhibitory activity and molecular docking study. **Bioorganic Chemistry**, v. 84, p. 76-86, 2019.

SANTHANASABAPATHY, R. et al. Farnesol quells oxidative stress, reactive gliosis and inflammation during acrylamide-induced neurotoxicity: behavioral and biochemical evidence. **Neuroscience**, v. 308, p. 212-227, 2015.

SCALLY, B.; EMBERSON, J. R.; SPATA, E.; et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. **Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n. 4, p. 231-241, 2018.

SHUKLA, T.; BANERJEE, D.; SRIVASTAVA, S.; et al. Development of ketorolac tromethamine loaded microemulsion for topical delivery using D-optimal experimental approach: characterization and evaluation of analgesic and anti-inflammatory efficacy. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 64, p. 102632, 2021.

SILVA, F. V. et al. Beta-cyclodextrin enhanced gastroprotective effect of (-)-linalool, a monoterpene present in rosewood essential oil, in gastric lesion models. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 389, p. 1245-1251, 2016.

SILVA, J. C. et al. Docking, characterization and investigation of β -cyclodextrin complexed with farnesol, an acyclic sesquiterpene alcohol, produces orofacial antinociceptive profile in experimental protocols. **Process Biochemistry**, v. 62, p.193-204, 2017.

TAN, L. et al. Farnesol repurposing for prevention and treatment of *Acinetobacter baumannii* biofilms. **Biofilm**, v. 7, p. 100198, 2024.

TARTARO, G.; MATEOS, H.; SCHIRONE, D.; et al. Microemulsion microstructure(s): a tutorial review. **Nanomaterials**, v. 10, n. 9, p. 1657, 2020.

VIANA, A. F. S. C. et al. Gastroprotective effect of (-)-myrtenol against ethanol-induced acute gastric lesions: possible mechanisms. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 68, p. 1085-1092, 2016.

WU, Y. C. et al. Farnesol-loaded liposomes protect the epidermis and dermis from PM2.5-induced cutaneous injury. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 6076, 2021.

WELTERMANN, T.; SHULZ, C.; MACKE, L. M.; et al. Intraoperative endoscopy to prevent surgical failure after anti-reflux surgery: a systematic review and meta-analysis. **BMC Surgery**, v. 19, p. 90, 2019.

ANEXOS

ANEXO A - Protocolo da emulsão - Dr. Anderson Nogueira Mendes do Laboratório de Inovação em Ciências e Tecnologia (Lacitec) - Departamento de Biofísica – UFPI.

Protocolo de Preparo da emulsão

- Sistema final = 1,5mg/g de farnesol
- Volume total de solução = 50g

Receita

- Preparar uma solução de PBS. Essa será a Fase aquosa – solução de PBS 7,4 – 40% do total – 20g de solução PBS

Diluir a pastilha de PBS em água deionizada.

Preparo da Fase orgânica = 60% - 30g

Material a ser pesado

- Etanol 9,3g

- | Lecitina 18,7 g
- | Óleo de oliva 2,0 g
- | Farnesol (fármaco no sistema) 7,5mg

Em um becker misturar a lecitina e o etanol em agitação constante (40°C agitação magnética pelo menos 300 rpm) até a solução ficar translúcida em grumos. Após a solução ficar translúcida, adicionar óleo de oliva, mantendo a agitação e temperatura – deixar por 5min. Após adicionar o Farnesol – deixar por 5min. Adicionar por cima da solução a solução de PBS. Sonificar por 3 min potência máx (pulso contínuo).

Ao fim, observar como ficou o sistema quanto aos aspectos microscópicos e macroscópicos.

- | Microscopia
- | Potencial Zeta/DLS

Referências: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306881416314845>

ANEXO B – Parecer do CEUA (Comitê de Ética no Uso de Animais)
nº732/2022 – UFPI

 MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS 	
CERTIFICADO	
<p>Certificamos que a proposta intitulada "Desenvolvimento tecnológico de uma microemulsão contendo farnesol: Obtenção, caracterização e avaliação de atividade gastroprotetora", registrada sob o nº 732/2022, sob a responsabilidade da Profª. Drª. RITA DE CÁSSIA MENESES OLIVEIRA do Departamento de Biofísica e fisiologia/CCS/UFPI que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de Pesquisa Científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi Aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFPI) da Universidade Federal do Piauí, em Reunião na presente data 25/08/2022.</p>	
Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da Autorização	05/09/22 a 30/12/2024
Espécie/Linhagem/raça	- Camundongo heterogêneo/ Swiss - Rato heterogêneo/ Wistar
Nº de Animais	- 60 - 120
Peso/ Idade	- 25 a 30g/ 2 meses - 180 a 220 g/ 2 meses
Sexo	Machos
Origem	Biotério Setorial 2
Local de alojamento dos animais durante o experimento	Biotério Setorial 2
Grau de Invasividade	3

Teresina, 31 de Agosto de 2022.


Profª. Dra. Venuska Cavalcanti Barros
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais - CMPPI/UFPI

Campus Ministro Petrônio Portella, Ininga, Teresina-Piauí; CEP:64.049-550
Telefone (86) 3215-5734/ e-mail: cmaei@ufpi.edu.br

ANEXO C - Comprovante de publicação de artigo científico no periódico
Cadernos de Prospecção.

SILVA, R. C. da; OLIVEIRA, R. de C. M.; RODRIGUES, A. M. X.; MENDES, A. N.
Aplicação Anti-Inflamatória do Farnesol: um mapeamento a partir de artigos científicos e patentes. **Cadernos de Prospecção**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 995–1006, 2024. DOI: 10.9771/cp.v17i3.57215. Disponível em: <https://periodicos.ufba.br/index.php/nit/article/view/57215>.

DOI: <https://doi.org/10.9771/cp.v17i3.57215>

Aplicação Anti-Inflamatória do Farnesol: um mapeamento a partir de artigos científicos e patentes

Anti-Inflammatory Application of Farnesol: a mapping based on scientific articles and patents

Regina Célia da Silva¹

Rita de Cássia Meneses Oliveira¹

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues¹

Anderson Nogueira Mendes¹

¹Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil

Resumo

O farnesol é um composto orgânico natural presente em óleos essenciais de várias plantas. Este estudo objetivou uma análise abrangente de documentos de patentes e artigos científicos relacionados ao potencial anti-inflamatório do farnesol. A pesquisa adotou uma abordagem descritiva e prospectiva englobando a busca por artigos científicos em bases como Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Science Direct e Web of Science. Foram investigados pedidos de patente nas bases do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO). Os resultados apontaram para um crescente interesse na utilização do farnesol como agente anti-inflamatório. Todos os estudos analisados incorporaram Biotecnologia para aprimorar a eficácia e a entrega do farnesol, destacando a relevância da Nanotecnologia nesse contexto. Portanto, o farnesol possui um notável potencial anti-inflamatório podendo ser explorado no desenvolvimento de medicamentos para doenças inflamatórias e representando uma alternativa inovadora no tratamento dessas doenças.

Palavras-chave: Farnesol; Patente; Prospecção.

Abstract

Farnesol is a natural organic compound present in essential oils from various plants. This study aimed at a comprehensive analysis of patent documents and scientific articles related to the anti-inflammatory potential of farnesol. The research adopted a descriptive and prospective approach encompassing the search for scientific articles in databases such as Pubmed, Virtual Health Library (VHL), Science Direct and Web of Science. Patent applications were investigated on the bases of the National Institute of Industrial Property (INPI) and the World Intellectual Property Organization (WIPO). The results pointed to a growing interest in the use of farnesol as an anti-inflammatory agent. All studies analyzed incorporated Biotechnology to improve the efficacy and delivery of farnesol, highlighting the relevance of Nanotechnology in this context. Therefore, farnesol has a notable anti-inflammatory potential and can be explored in the development of medicines for inflammatory diseases and represents an innovative alternative in the treatment of inflammatory diseases.

Keywords: Farnesol; Patent; Prospecção.

Área Tecnológica: Inflamação, Prospecção, Patente.





Este artigo é licenciado sob uma Licença Creative Commons. Com esta licença você pode compartilhar, adaptar, para qualquer fim, desde que atribua a autoria da obra. Imagem em escala para a impressão e publicação em formato eletrônico.


Recebido: 15/10/2023
Aceito: 04/04/2024

ANEXO D – Comprovante de submissão de artigo científico intitulado “Estudo in silico do Farnesol e seu uso em emulsão como possível tratamento para úlcera gástrica” submetido na Revista Pharmaceuticals.

13/12/24, 07:04 ScholarOne Manuscripts

 Brazilian Journal of Medical and Biological Research

 Home

 Author

Submission Confirmation Print

Thank you for your submission

Submitted to
Brazilian Journal of Medical and Biological Research

Manuscript ID
14725

Title
In-Silico Study of Farnesol and Its Use in Emulsion as a Potential Treatment for Gastric Ulcer

Authors
DA SILVA, REGINA
Lima, Francisco
Rodrigues, Aldenora
Mendes, Anderson
Bandeira Silva, Francisco
Oliveira, Rita

Date Submitted
13-Dec-2024

Author Dashboard

ANEXO E – Protocolo de Patente junto ao NINTEC – UFPI



Pedido nacional de invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2024 025750 2

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 06517387000134

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella

Cidade: Teresina

Estado: PI

CEP: 64049550

País: Brasil

Telefone: 8632371638

Fax: 8632371638

Email: nintec@ufpi.edu.br

**PETICIONAMENTO
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em
10/12/2024 às 11:32. Petição 870240105140

ANEXO F – Produções científicas oriundas a vigência do doutorado.

1. Certificado de apresentação em banner de resumo científico no Congresso de Nanobiotecnologia e Bioengenharia (III CDNB) – Fortaleza – Ceará - 07 a 10 de junho de 2022.



2. Certificado de apresentação em banner de resumo científico no III Encontro Internacional de Biotecnologia em Saúde Humana e Animal: Empreendedorismo e Biotecnologia para Promoção do Desenvolvimento do

Nordeste - Biotec Meeting 2022 – Fortaleza/CE e Teresina/PI, 17 a 19 de novembro de 2022.



3. Publicação de resumo em anais do Congresso de Nanobiotecnologia e Bioengenharia (III CDNB) – Fortaleza – Ceará - 07 a 10 de junho de 2022.

Todos os direitos reservados.
A reprodução não autorizada desta publicação, no todo ou em parte, constitui violação dos direitos autorais (Lei nº 9.610).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia

Resumos do III Congresso Digital de Nanobiotecnologia e Bioengenharia (3: 2022: Brasília, DF). Resumos do III Congresso Digital de Nanobiotecnologia e Bioengenharia: anais. Brasília, DF : comissão organizadora, Luciano Paulino da Silva ... [et al.]. - Brasília, DF: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia; São Paulo, SP: NanoDiversity, 2022.

PDF 112 p. - (Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, Documentos, 382).

ISSN: 0102-0110
Sistema requerido: Adobe Acrobat Reader
Modo de Acesso: World Wide Web

1. Biomaterial. 2. Nanotecnologia. 3. Modelagem 3D. I. - Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia. II. Série.

Rosameres Rocha Galvão (1/2122) 620.5- CDD 21
© Embrapa, 2023

4. Resumo apresentado no III Congresso Digital de Nanobiotecnologia e Bioengenharia | 7 a 10 de junho de 2022.

III Congresso Digital de Nanobiotecnologia e Bioengenharia | 7 a 10 de junho de 2022

Aplicações nanotecnológicas direcionadas ao efeito gastroprotetor

Regina Célia da Silva^{1*}, Rita de Cássia Meneses Oliveira¹, Aldenora Maria Ximenes Rodrigues²

* regina7.dasilva@gmail.com

A úlcera gástrica é uma doença multifacetada, entendida como uma abertura na mucosa do trato digestivo, de etiologia pluricausal. A terapêutica utilizada pertence a classe de medicamentos gastroprotetores ocasionando aos pacientes reações adversas significativas. É possível que com o uso da nanotecnologia os efeitos gástricos sejam minimizados e a taxa de dissolução melhorada. O objetivo deste trabalho foi explorar as publicações científicas que utilizaram nanotecnologia aplicada ao efeito gastroprotetor. Trata-se de uma revisão integrativa com uso das bases de dados *Pubmed* e *BVS* por meio das palavras-chave, em inglês, *nanomedicine*, *gastroprotection* e *gastroprotective*. Foram incluídos 7 artigos científicos, sendo que 6 dos 7 artigos utilizaram modelos in vivo: úlcera gástrica induzida pela indometacina ou induzida por etanol. Em relação às estruturas nanotecnológicas utilizadas citam-se as nanopartículas de quitosana tripolifosfato de sódio, sistemas de liberação de drogas autoemulsificantes, nanopartículas de quitosana, nanopartículas de selênio, pontos de carbono (*carbon dots*), microesferas de quitosana e carreadores lipídicos nanoestruturados. Os resultados apontam que as aplicações nanotecnológicas utilizadas oferecem vantagens como, por exemplo, maior eficiência e maior estabilidade em relação à droga sem o uso de sistemas nanoparticulados. Portanto, considerados promissores com potencial de tornar mais eficiente as drogas com propriedades gastroprotetoras.

¹Universidade Federal do Piauí;

²Universidade Federal de São Paulo.

