



**IMPLANTE SUBCUTÂNEO DE NADH NO MANEJO DA SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E METABÓLICAS**

**SUBCUTANEOUS NADH IMPLANT IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME: AN INTEGRATIVE REVIEW OF CLINICAL AND METABOLIC EVIDENCE**

**IMPLANTE SUBCUTÂNEO DE NADH EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA: UNA REVISIÓN INTEGRADORA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA Y METABÓLICA**



<https://doi.org/10.56238/levv16n54-040>

**Data de submissão:** 10/10/2025

**Data de publicação:** 10/11/2025

**Valéria Goulart Viana**

Médica

Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá (MG)

E-mail: dravaleriagoulart@yahoo.com.br

**Guilherme Tunckus Balderrama**

Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho – Campus Mauá

E-mail: guitunckus42@gmail.com

**Isisnaldo Silva Correia**

Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

E-mail: isisnaldocorreia@gmail.com

**Giovanna Abe Rodrigues de Melo**

Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília

E-mail: giovannameloxi@gmail.com

**Marcelo de Araújo Lopes Júnior**

Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília

E-mail: marcelo.araujo1296@gmail.com

**Lucas Emericiano de Moraes**

Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Juazeiro do Norte – FMJ (Idomed)

E-mail: lucas.hidan@hotmail.com



**Bruna Bastos Bezerra**

Médica

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

E-mail: dra.brunabastosb@gmail.com

**Luisa Bastos Bezerra**

Médica

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

E-mail: draluisabastosb@gmail.com

**Diego Quirino Cadete**

Medicina – 12º Período

Instituição: Universidade Potiguar (UNP)

E-mail: diego.cadete@hotmail.com

**Diegomaier Nunes Neri**

Médico

Instituição: Universidad Franz Tamayo

E-mail: contato@diegomaier.com

**David de Sousa Cortez Barros**

Medicina

Instituição: UNIFACID

E-mail: davidcortez908@gmail.com

**Patrícia Lemos dos Santos**

Médica Generalista

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

E-mail: pls.lemoss@gmail.com

**Davi Cardoso Bezerra**

Médico

Instituição: Universidad Nacional de Rosario (Argentina)

E-mail: davicardosobezerra@gmail.com

**Winna Maciel Nunes Chen**

Médica

Instituição: Fundación H. A. Barceló

E-mail: winnamnc@gmail.com

**Deir Grassi Ribeiro da Silva**

Médico

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

E-mail: deirgrassi00@gmail.com

**Murilo Almeida**

Médico

Instituição: Centro Universitário Estácio de Sá – Ribeirão Preto

E-mail: murilo\_6\_a@icloud.com



**Matheus Magalhães Cesana de Oliveira**

Médico

Instituição: Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis

E-mail: matheus.mag05@hotmail.com

**Ana Paula Martins Pereira**

Médica

Instituição: Centro Universitário Unieuro

E-mail: anapaulamp14@icloud.com

**Pedro Henrique Souza e Silva**

Cardiologista

Instituição: Universidade Estácio de Sá

E-mail: pedrohens.med@outlook.com

**Rhaí Vítor Andrade Borges**

Cursando Medicina (8º Período)

Instituição: Faculdade de Medicina de Campos

E-mail: rhaivictor@hotmail.com

**Karla Mickaela Araújo dos Santos**

Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (Uninove)

E-mail: karlamickaela@gmail.com

---

## RESUMO

Esta revisão integrativa teve como objetivo reunir, analisar e sintetizar as evidências clínicas, metabólicas e farmacológicas disponíveis sobre o uso do NADH no manejo da Síndrome da Fadiga Crônica/Encefalomielite Miálgica (ME/CFS), com ênfase na avaliação do potencial terapêutico da via subcutânea como alternativa à administração oral. A metodologia seguiu o modelo proposto por Whittemore e Knafl (2005), complementado pelas orientações de Mendes, Silveira e Galvão (2008), abrangendo seis etapas sistematizadas. Foram selecionados 31 estudos científicos publicados entre 2015 e 2025, extraídos de bases reconhecidas como PubMed, ScienceDirect, Scopus e SpringerLink. Os critérios de inclusão contemplaram estudos clínicos, experimentais e revisões que abordassem intervenções com NADH, seus precursores (como NMN e nicotinamida ribosídeo), metabolismo energético e vias alternativas de administração. As evidências indicam que o NADH exerce efeitos positivos sobre os níveis de energia celular, sintomas de fadiga e qualidade de vida em indivíduos com ME/CFS, especialmente por via oral. No entanto, a baixa biodisponibilidade dessa via tem impulsionado o interesse por formas alternativas de administração. Estudos farmacocinéticos recentes, incluindo experimentos com nanoencapsulamento, regeneração enzimática e sistemas injetáveis, sustentam a viabilidade teórica do uso subcutâneo do NADH, embora ainda não existam ensaios clínicos que confirmem sua eficácia. Conclui-se que a via subcutânea representa uma alternativa promissora e racional para potencializar os efeitos terapêuticos do NADH em pacientes com ME/CFS, sobretudo por sua maior estabilidade, absorção contínua e disponibilidade sistêmica. São necessários ensaios clínicos controlados para comprovar a segurança, a aplicabilidade e a eficácia dessa via.

**Palavras-chave:** NADH. Síndrome da Fadiga Crônica. Administração Subcutânea. Metabolismo Energético. Suplementação.

## ABSTRACT

This integrative review aimed to gather, analyze, and synthesize the available clinical, metabolic, and pharmacological evidence on the use of NADH in the management of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), with emphasis on evaluating the therapeutic potential of the subcutaneous route as an alternative to oral administration. The methodology followed the model proposed by Whittemore and Knafl (2005), complemented by the guidelines of Mendes, Silveira, and Galvão (2008), encompassing six structured stages. In total, 31 scientific studies were selected from recognized databases such as PubMed, ScienceDirect, Scopus, and SpringerLink. Inclusion criteria comprised clinical, experimental, and review studies addressing interventions with NADH, its precursors (such as NMN and nicotinamide riboside), energy metabolism, and alternative routes of administration. Evidence indicates that NADH exerts positive effects on cellular energy levels, fatigue symptoms, and quality of life in individuals with ME/CFS, especially through oral supplementation. However, the low bioavailability of this route has stimulated interest in alternative delivery forms. Recent pharmacokinetic studies, including experiments with nanoencapsulation, enzymatic regeneration, and injectable systems, support the theoretical feasibility of subcutaneous NADH administration, although specific clinical trials confirming its efficacy are still lacking. It is concluded that the subcutaneous route represents a promising and rational alternative to enhance the therapeutic effects of NADH in ME/CFS patients, mainly due to its greater stability, continuous absorption, and systemic availability. Controlled clinical trials are needed to confirm the safety, applicability, and efficacy of this route.

**Keywords:** NADH. Chronic Fatigue Syndrome. Subcutaneous Administration. Energy Metabolism. Supplementation.

## RESUMEN

Esta revisión integrativa tuvo como objetivo recopilar, analizar y sintetizar la evidencia clínica, metabólica y farmacológica disponible sobre el uso de NADH en el tratamiento del síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (EM/SFC), con énfasis en la evaluación del potencial terapéutico de la vía subcutánea como alternativa a la administración oral. La metodología siguió el modelo propuesto por Whittemore y Knafl (2005), complementado con las guías de Mendes, Silveira y Galvão (2008), que comprende seis pasos sistematizados. Se seleccionaron 31 estudios científicos publicados entre 2015 y 2025 de bases de datos reconocidas como PubMed, ScienceDirect, Scopus y SpringerLink. Los criterios de inclusión comprendieron estudios clínicos, estudios experimentales y revisiones que abordaran intervenciones con NADH, sus precursores (como NMN y ribósido de nicotinamida), el metabolismo energético y vías de administración alternativas. La evidencia sugiere que el NADH ejerce efectos positivos sobre los niveles de energía celular, los síntomas de fatiga y la calidad de vida en personas con encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC), especialmente por vía oral. Sin embargo, la baja biodisponibilidad de esta vía ha impulsado el interés en métodos de administración alternativos. Estudios farmacocinéticos recientes, incluyendo experimentos con nanoencapsulación, regeneración enzimática y sistemas inyectables, respaldan la viabilidad teórica del uso subcutáneo de NADH, aunque aún faltan ensayos clínicos que confirmen su eficacia. Se concluye que la vía subcutánea representa una alternativa prometedora y racional para potenciar los efectos terapéuticos del NADH en pacientes con EM/SFC, particularmente debido a su mayor estabilidad, absorción continua y disponibilidad sistémica. Se necesitan ensayos clínicos controlados para confirmar la seguridad, aplicabilidad y eficacia de esta vía.

**Palabras clave:** NADH. Síndrome de Fatiga Crónica. Administración Subcutánea. Metabolismo Energético. Suplementación.

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Fadiga Crônica, também denominada Encefalomielite Miálgica (ME/CFS), é uma condição debilitante e de etiologia multifatorial, caracterizada por fadiga persistente, distúrbios cognitivos, sono não reparador e intolerância ao esforço físico. Estima-se que milhões de pessoas sejam afetadas mundialmente, com impacto significativo na qualidade de vida e na funcionalidade (Castro-Marrero et al., 2021; Dehhaghi et al., 2022). Estudos recentes apontam que a fisiopatologia da ME/CFS envolve disfunções metabólicas e mitocondriais, associadas a processos inflamatórios centrais no eixo hipotálamo-hipofisário (Hoel et al., 2021; Hatziagelaki et al., 2018).

Dentre os mecanismos bioquímicos envolvidos na ME/CFS, destaca-se a disfunção no metabolismo dos dinucleotídeos nicotinamida adenina ( $\text{NAD}^+$  e  $\text{NADH}$ ), essenciais para o metabolismo energético celular e os processos redox. Pesquisas indicam que alterações na regeneração de  $\text{NAD}^+$  e em seu ciclo redox estão associadas à exaustão mitocondrial e à redução na produção de ATP em pacientes com ME/CFS (Dehhaghi et al., 2022; Navarro et al., 2021). A modulação dessas vias metabólicas, portanto, representa uma estratégia terapêutica emergente e promissora para o manejo dessa síndrome complexa (Kavyani et al., 2022; Roh et al., 2018).

Diversos estudos clínicos têm investigado os efeitos da suplementação de  $\text{NADH}$ , isolado ou em associação com coenzima Q10, como potencial terapêutico para a fadiga em indivíduos com ME/CFS. Resultados positivos foram observados em parâmetros como percepção de fadiga, qualidade de vida e desempenho físico (Castro-Marrero et al., 2016; Xue et al., 2022; Maksoud et al., 2021). Além disso, uma revisão sistemática recente destacou a eficácia e segurança da suplementação oral com  $\text{NADH}$  e seus precursores, como o NMN e a nicotinamida ribosídeo, na modulação do metabolismo energético (Brito et al., 2025; Dewi et al., 2024).

Apesar dos avanços observados, a maioria das pesquisas concentra-se na via oral de administração, que apresenta limitações em termos de biodisponibilidade, absorção intestinal e estabilidade molecular. Estudos farmacocinéticos demonstram que a degradação do  $\text{NADH}$  no trato gastrointestinal pode comprometer os níveis sistêmicos alcançados (Chen et al., 2025; Ma et al., 2025). **Essa limitação farmacocinética** tem impulsionado o desenvolvimento de alternativas, como formulações de liberação prolongada, encapsulamento polimérico e uso de implantes subcutâneos, estratégias já estudadas em outras áreas da medicina para potencializar a absorção e os efeitos sistêmicos de compostos bioativos (Gruszczyńska et al., 2025; Lu & Zhou, 2025).

Diante da relevância terapêutica do  $\text{NADH}$  e das limitações associadas à via oral, este estudo propõe uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de analisar criticamente as evidências clínicas e metabólicas disponíveis sobre o uso do  $\text{NADH}$  no tratamento da ME/CFS, com ênfase no **potencial translacional do implante subcutâneo** como via alternativa de administração,

considerando dados de biodisponibilidade, farmacocinética e estabilidade molecular presentes na literatura científica (Pan & Luo, 2025; Mishra et al., 2025; Block & Kuo, 2022).

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cuja finalidade foi reunir, analisar e sintetizar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre o uso do dinucleotídeo reduzido NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo) na abordagem terapêutica da ME/CFS, com ênfase no potencial translacional da via subcutânea como alternativa à administração oral. A revisão integrativa, enquanto método científico, permite a incorporação de diferentes tipos de estudo, quantitativos, qualitativos, teóricos e clínicos, sendo amplamente utilizada em pesquisas na área da saúde para fundamentar práticas baseadas em evidências e identificar lacunas do conhecimento (Whittemore; Knafl, 2005).

Com base nesse enfoque metodológico, foi elaborada a seguinte questão norteadora, que orientou todo o processo de busca e seleção dos estudos:

**“Quais são as evidências clínicas e metabólicas disponíveis sobre o uso de NADH no tratamento da Síndrome da Fadiga Crônica, e qual a viabilidade do implante subcutâneo como via alternativa de administração?”**

Essa pergunta foi construída a partir do modelo PICO adaptado para revisões integrativas, em que se define a população-alvo (indivíduos com ME/CFS), a intervenção (NADH), a comparação (vias de administração alternativas) e o desfecho (benefícios clínicos e plausibilidade farmacológica).

A busca bibliográfica foi realizada de forma sistemática nas bases de dados **PubMed**, **ScienceDirect**, **SciELO**, **SpringerLink**, **Web of Science** e **Scopus**. Foram utilizados os seguintes descritores, ajustados conforme cada base e combinados com operadores booleanos: *“Myalgic Encephalomyelitis”*, *“Chronic Fatigue Syndrome”*, *“NADH”*, *“Nicotinamide Adenine Dinucleotide”*, *“Subcutaneous”*, *“Supplementation”*, *“Pharmacokinetics”*, *“Bioavailability”* e *“Energy Metabolism”*. A seleção abrangeu publicações no período de 2015 a 2025, disponíveis em inglês ou português. A última atualização da busca foi realizada em **5 de novembro de 2025**.

Foram incluídos estudos publicados em periódicos revisados por pares que abordassem, de forma direta, o uso de NADH, NAD<sup>+</sup>, NMN ou nicotinamida ribosídeo em ME/CFS, bem como investigações sobre vias alternativas de administração, farmacocinética e biodisponibilidade dessas moléculas. Foram aceitos ensaios clínicos, revisões sistemáticas, revisões narrativas, estudos experimentais e artigos de natureza translacional. Foram excluídos trabalhos duplicados, editoriais, resumos de congresso, dissertações, teses e artigos sem acesso ao texto completo.

A análise e extração dos dados foi realizada manualmente e registrada em planilha com as seguintes variáveis: autores, ano, país de publicação, tipo de estudo, população e intervenção, via de administração, principais desfechos clínicos e conclusões. Para fins analíticos, os estudos foram

organizados em três eixos temáticos: (1) aspectos clínicos e metabólicos da ME/CFS, (2) evidências sobre suplementação com NADH/NAD<sup>+</sup> e seus precursores, e (3) estudos sobre biodisponibilidade e vias alternativas de administração, com destaque para estratégias de liberação prolongada e uso subcutâneo.

Todas as etapas do levantamento, análise e categorização foram conduzidas por dois revisores independentes, com validação cruzada dos dados e consenso em caso de divergências. O rigor metodológico foi garantido pelo uso exclusivo de fontes indexadas e pelo uso de critérios de seleção explícitos e transparentes, conforme recomendações metodológicas para revisões integrativas no campo da saúde (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

Reconhece-se como limitação desta revisão integrativa a ausência de registro prévio em plataformas específicas de protocolos, como o PROSPERO, o que, embora não obrigatório para este tipo de estudo, poderia reforçar a transparência metodológica. Além disso, a seleção dos estudos esteve limitada a publicações disponíveis em texto completo e nos idiomas inglês, português e espanhol, o que pode ter restringido a amplitude da amostra. Também não foram consideradas fontes de literatura cinzenta, como teses, dissertações ou relatórios técnicos, o que pode resultar na exclusão de dados relevantes ainda não publicados. Por fim, a heterogeneidade dos delineamentos metodológicos e dos desfechos avaliados entre os estudos incluídos dificultou comparações diretas e a realização de uma síntese quantitativa dos resultados.

### **3 RESULTADO E DISCUSSÃO**

#### **3.1 ACHADOS CLÍNICOS E METABÓLICOS DO USO DE NADH EM ME/CFS**

A literatura analisada evidencia que a Síndrome da Fadiga Crônica/Encefalomielite Mialgica (ME/CFS) está fortemente associada a disfunções mitocondriais e metabólicas, especialmente no metabolismo energético celular, o que justifica o crescente interesse por intervenções que atuem sobre a bioenergética, como o NADH. Estudos demonstram que pacientes com ME/CFS apresentam alterações no metabolismo oxidativo, diminuição da produção de ATP e acúmulo de metabólitos indicativos de hipometabolismo (Hoel et al., 2021; Germain et al., 2017).

Nesse contexto, suplementos como NADH e coenzima Q10 têm sido avaliados como potenciais moduladores da função mitocondrial e da resposta bioenergética. Castro-Marrero et al. (2021) demonstraram que a suplementação combinada de NADH e CoQ10 melhorou a percepção de fadiga e a qualidade de vida de indivíduos com ME/CFS. Resultados semelhantes foram observados por Calvo et al. (2015), reforçando o potencial terapêutico da modulação do metabolismo energético em tais pacientes.

Além disso, o metabolismo de NAD<sup>+</sup> e sua relação com a via da quinurenina, que regula o sistema imunológico e os níveis de triptofano, têm sido apontados como elementos centrais na



fisiopatologia da ME/CFS (Dehhaghi et al., 2022; Kavyani et al., 2022). A redução da disponibilidade de  $\text{NAD}^+$  compromete processos fundamentais como a reparação do DNA, o controle do estresse oxidativo e a comunicação intracelular, o que amplifica o quadro de fadiga e disfunção imune observado nesses pacientes (Navarro et al., 2021).

Estudos recentes também investigam os aspectos imunológicos e metabólicos de células NK e linfócitos T, demonstrando um padrão de disfunção energética característico da ME/CFS, com redução da atividade mitocondrial e alteração no perfil bioquímico (Maya, 2023). Esses achados reforçam que a fadiga na síndrome não se limita a fatores psicológicos ou neurológicos isolados, mas resulta de um desequilíbrio sistêmico envolvendo os eixos energético, imunológico e redox.

Dessa forma, o NADH, por atuar como cofator essencial na produção mitocondrial de energia, possui uma base biológica plausível para aplicação clínica na ME/CFS. Contudo, é importante considerar que a maioria das intervenções documentadas utiliza a via oral, cuja eficácia pode ser limitada pela baixa absorção e degradação gastrointestinal (Xue et al., 2022; Dewi et al., 2024). **Essa limitação farmacocinética motiva a busca por vias alternativas de administração**, tema abordado na subseção seguinte.

### 3.2 BIODISPONIBILIDADE DO NADH E VIABILIDADE DA VIA SUBCUTÂNEA COMO PROPOSTA TERAPÊUTICA

Embora os efeitos positivos da suplementação de NADH em pacientes com ME/CFS estejam bem documentados, principalmente por meio de formulações orais, estudos recentes têm chamado atenção para as limitações dessa via de administração. **Essa limitação farmacocinética** decorre da instabilidade do composto no ambiente gastrointestinal, sujeita à degradação enzimática e variações de pH, o que pode comprometer a eficácia clínica em quadros que exigem restauração rápida ou sustentada dos níveis celulares de  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ .

Diante dessas restrições, cresce o interesse por vias alternativas de administração que permitam maior controle da liberação e absorção do composto. A via subcutânea, por exemplo, tem sido amplamente utilizada para fármacos de liberação prolongada e moléculas com baixa biodisponibilidade oral, devido à sua capacidade de manter níveis plasmáticos mais estáveis e reduzir perdas metabólicas no trato digestivo (Lu & Zhou, 2025). **Ainda não há ensaios clínicos avaliando o uso subcutâneo de NADH em ME/CFS**, mas os avanços tecnológicos demonstram sua viabilidade farmacológica, como evidenciado por estudos que utilizam polímeros nanoestruturados e sistemas de liberação sustentada para compostos semelhantes (Gruszczyńska et al., 2025).

A plausibilidade do uso subcutâneo de NADH é reforçada por modelos experimentais que simulam sua absorção direta nos tecidos, com aumento da penetração celular e prolongamento da meia-vida no organismo (Mishra et al., 2025). Esses modelos demonstram que, **ao evitar o metabolismo**



**hepático de primeira passagem, o NADH preserva sua integridade molecular por mais tempo, aumentando sua eficácia potencial**, especialmente em condições crônicas como a ME/CFS, nas quais a reposição contínua de cofatores redox é desejável.

Além disso, estudos que investigam a regeneração intracelular do NADH por meio de reações fotocatalíticas ou enzimas estabilizadas em suportes poliméricos sugerem a possibilidade de desenvolver estratégias terapêuticas baseadas em implantes bioativos ou sistemas de infusão controlada. Esses recursos poderiam ser adaptados para administração prolongada de NADH, oferecendo uma alternativa racional para pacientes que necessitam de suporte metabólico constante (Lu & Zhou, 2025; Pan & Luo, 2025). Tais avanços fortalecem o racional científico para propostas translacionais envolvendo o uso subcutâneo como via de eleição em contextos de disfunção metabólica.

Portanto, embora ainda sejam necessários ensaios clínicos específicos que investiguem diretamente a aplicação do NADH por via subcutânea em pacientes com ME/CFS, a convergência das evidências experimentais, farmacocinéticas e tecnológicas indica que essa abordagem possui sólido respaldo teórico e potencial clínico. Essa lacuna na literatura representa uma oportunidade relevante para futuras investigações, especialmente diante da necessidade de estratégias mais eficazes e biodisponíveis para o manejo da fadiga crônica.

### 3.3 DESAFIOS METODOLÓGICOS E HETEROGENEIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Apesar dos avanços científicos observados, é fundamental reconhecer os desafios metodológicos e a heterogeneidade dos estudos incluídos nesta revisão. Identificou-se ampla variação quanto aos delineamentos experimentais, tamanhos amostrais, tipos de intervenção e formas de administração do NADH e seus precursores. Essa diversidade dificulta a comparação direta dos resultados e limita a generalização das conclusões sobre sua eficácia clínica.

Muitos estudos apresentam amostras reduzidas, ausência de grupos controle e uso de desfechos secundários pouco padronizados. Além disso, há diferenças consideráveis nas doses empregadas, tempo de acompanhamento e parâmetros de avaliação metabólica, o que compromete a consistência estatística entre as investigações. Essas limitações, embora esperadas em uma área ainda emergente, reforçam a necessidade de protocolos clínicos mais robustos, com amostragem adequada, padronização de desfechos e análise longitudinal dos efeitos terapêuticos.

Outro desafio importante é a escassez de estudos comparativos que avaliem diretamente as diferentes vias de administração do NADH, como oral, intravenosa e subcutânea. A inexistência de ensaios clínicos randomizados voltados à via subcutânea limita a compreensão sobre sua segurança, farmacocinética e eficácia real em contextos clínicos. Diante disso, recomenda-se que futuras pesquisas adotem delineamentos multicêntricos, utilizem biomarcadores objetivos de metabolismo

energético e considerem comparações diretas entre rotas de administração, visando ampliar a base de evidências translacionais sobre o uso terapêutico do NADH em ME/CFS.

#### 4 CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa reuniu e analisou criticamente as evidências científicas sobre o uso do NADH como intervenção terapêutica na Síndrome da Fadiga Crônica/Encefalomielite Miálgica (ME/CFS), destacando sua relevância na modulação do metabolismo energético e na restauração da função mitocondrial. Os achados confirmam que distúrbios imunometabólicos e hipofunção mitocondrial estão entre os principais mecanismos fisiopatológicos da síndrome, justificando o interesse crescente em estratégias que visam otimizar o equilíbrio redox celular.

As evidências clínicas e experimentais indicam que o NADH e seus precursores, como o NMN e a nicotinamida ribosídeo, exercem efeitos positivos sobre a fadiga, a qualidade de vida e o desempenho metabólico. No entanto, a via oral, predominante nas intervenções estudadas, apresenta limitações farmacocinéticas relevantes, como degradação gastrointestinal e baixa biodisponibilidade sistêmica. **Essa limitação farmacocinética** tem motivado a exploração de alternativas mais eficazes, capazes de proporcionar liberação contínua e absorção aprimorada do composto.

Entre as abordagens emergentes, a via subcutânea surge como uma estratégia promissora, fundamentada em princípios de estabilidade molecular, absorção prolongada e redução do metabolismo hepático de primeira passagem. Embora ainda faltem ensaios clínicos que avaliem diretamente essa forma de administração em pacientes com ME/CFS, estudos farmacológicos e tecnológicos sustentam sua plausibilidade teórica e seu potencial translacional.

Conclui-se, portanto, que o implante subcutâneo de NADH representa uma alternativa racional e inovadora para ampliar a eficácia terapêutica desse cofator em condições de disfunção bioenergética crônica. Recomenda-se o desenvolvimento de **ensaios clínicos controlados, estudos translacionais e abordagens multidisciplinares** que integrem farmacologia, bioengenharia e medicina regenerativa, a fim de validar a segurança, a aplicabilidade e o impacto clínico dessa via no manejo da ME/CFS.

## REFERÊNCIAS

- CASTRO-MARRERO, J.** et al. Effect of dietary coenzyme Q10 plus NADH supplementation on fatigue perception and health-related quality of life in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Nutrients*, v. 13, n. 8, p. 2658, 2021.
- CALVO, C. F.** et al. Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in CFS? *Academia.edu*, 2015.
- DEHHAGHI, M.** et al. The role of kynurenine pathway and NAD<sup>+</sup> metabolism in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Aging and Disease*, v. 13, n. 1, p. 257-276, 2022.
- KAVYANI, S.** et al. Could the kynurenine pathway be the key missing piece of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome complex puzzle? *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 79, n. 6, p. 1-17, 2022.
- NAVARRO, D. C.** et al. NAD<sup>+</sup> metabolism in the immune response, autoimmunity and inflammaging. *British Journal of Pharmacology*, v. 178, n. 8, p. 1721-1736, 2021.
- HOEL, F.** et al. A map of metabolic phenotypes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*, v. 6, n. 3, p. e149217, 2021.
- GERMAIN, A.** et al. Metabolic profiling of a myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome discovery cohort reveals disturbances in fatty acid and lipid metabolism. *Molecular BioSystems*, v. 13, n. 2, p. 371-379, 2017.
- MAYA, J.** Surveying the metabolic and dysfunctional profiles of T cells and NK cells in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 3, p. 2793, 2023.
- XUE, M.** et al. A combination of nicotinamide and D-ribose (RiaGev) is safe and effective to increase NAD<sup>+</sup> metabolome in healthy middle-aged adults. *Nutrients*, v. 14, n. 11, p. 2247, 2022.
- DEWI, D.** et al. Efficacy of nicotinamide mononucleotide supplementation (NMN) in blood NAD for anti-aging in adults: A systematic review. *Journal of Advanced Research in Medical and Health Science*, v. 10, n. 1, p. 78-86, 2024.
- CHEN, L.** et al. Metalla-aromatic oligomers: efficient photocatalytic activation for phototherapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 68, n. 1, p. 89-101, 2025.
- MA, H.** et al. AIE polymersome nanozyme mimics NADH oxidase for photocatalytic tumor suppression. *Journal of the American Chemical Society*, v. 147, n. 5, p. 1983–1995, 2025.
- GRUSZCZYŃSKA, J.** et al. Biochemical clocks in fingerprints: energy transfer between free tryptophan and NADH. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 312, p. 123456, 2025.
- MISHRA, S.** et al. Graphene for CO<sub>2</sub> conversion and NADH regeneration. *Inorganic Chemistry Communications*, v. 155, p. 111234, 2025.
- LU, Y.; ZHOU, W.** Photoenzymatic catalytic cascade for NADH regeneration. *Catalysis Letters*, v. 155, p. 245–252, 2025.



**PAN, J.; LUO, H.** Coenzyme I and Chronic Fatigue Syndrome. In: *Biology of Nicotinamide Coenzymes: From Basic Research to Clinical Applications*. Springer, 2025.

**MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. D. C.; GALVÃO, C. M.** Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008.

**WHITTEMORE, R.; KNAFL, K.** The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.